

**Aus der Orthopädischen Abteilung
des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek, Hamburg**

Ärztlicher Leiter: Professor Dr. med. Ekkehard Hille

**Perioperative
Chrom- und Kobaltserumkonzentrationen
bei Implantation einer
Hüft- oder Knie totalendoprothese**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von**

Anne Müller-Karow

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch, M.A., Dekan

Referent: Prof. Dr. Hille

Korreferent: Prof. Dr. Krauspe

Inhaltsverzeichnis:

Zusammenfassung	5
1. Einleitung	6
1.1 Epidemiologie und Indikation der endoprothetischen Versorgung	6
1.2 Operationsverfahren an Hüft- und Kniegelenk	8
1.3 Aseptische Implantatlockerung als Problem der Endoprothetik	13
1.4 Abrieb und zelluläre Immunantwort	14
1.5 Körpereigene Metalle und Korrosion	17
1.6 Eigenbluttransfusion	21
1.7 Zusammenfassende Betrachtung	25
1.8 Zielsetzung	25
2. Material und Methode	27
2.1 Einschlußkriterien	27
2.2 Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen und Dokumentation	28
2.3 Patientenkollektiv	29
2.4 Analyse der Metallkonzentrationen mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS)	32
2.5 Bestimmung von Kobalt und Chrom mit der AAS	36
2.6 Normwerte für die Bestimmung von Kobalt und Chrom im Serum	36
3. Ergebnisse	38
3.1 Mittelwerte der Blutentnahmen	39
3.2 Bluteinzelwerte	43
3.3 Einfluß des Retransfundatblutes [C] auf den „Posttransfusions“ Blutwert [D]	45
3.4 Einfluß des Retransfundatblutes [C] auf den postoperativen Blutwert [E]	47
3.5 Einfluß der Retransfusion auf die Serumkonzentration des Patientenblutes	49
3.6 Einfluß der Retransfusion, der Flüssigkeitsgabe und des Hämatokritwertes auf die Blutmetallkonzentration	52

3.7 Vergleich der Kobalt und Chromwerte zwischen den Geschlechtern	56
3.8 Vergleich der unterschiedlichen Prothesen	58
3.9 Weitere mögliche Einflussgrößen	59
4. Schlußfolgerungen	60
5. Diskussion	62
6. Anhang	70
7. Literatur	73

Zusammenfassung

Für die wissenschaftliche Untersuchung der Implantatlockerung von Endoprothesen gewinnen Partikelabrieb und korrosionsbedingte Freisetzung von Metallionen aus der Implantatoberfläche an Bedeutung. Zwischen erhöhten Metallserumkonzentrationen und Implantatlockerungen wird ein Zusammenhang vermutet. Dies ist bisher jedoch nicht systematisch nachgewiesen und insbesondere fehlt die Beobachtung von Beginn der Endoprothesenimplantation an. Zusätzlich werden seit einigen Jahren vermehrt Autotransfusionssysteme zur Begrenzung des perioperativen Blutverlustes eingesetzt. Durch diese Autotransfusion wird aus dem Operationsgebiet gewonnenes Blut, und damit werden fraglich auch Metallpartikel und -ionen, dem Organismus wieder zugeführt.

Die vorliegende Studie untersucht die Serumkonzentrationen von Kobalt und Chrom perioperativ unter Verwendung von Autotransfusionssystemen, um potentiell schädliche Konzentrationserhöhungen quantitativ im Verlauf erfassen zu können. Bei 38 Patienten (27 Hüft- und 11 Knieendoprothesen) wurden die Serumwerte zu fünf Zeitpunkten bestimmt : 1. praeoperativ, 2. 4 h postoperativ (vor der Autotransfusion), 3. aus dem Transfundat, 4. nach Retransfusion und 5. am 1. Tag postoperativ. Alle praeoperativ erhobenen Werte lagen im Normbereich und stiegen postoperativ auf mehr als das Doppelte des Ausgangswertes an. Nach Gabe des Retransfundates entstand keine weitere signifikante Erhöhung der Serumwerte, obwohl im Retransfundat die mittleren Chromwerte 5-fach, die Kobaltwerte sogar 20-fach erhöht waren. Nach einem Tag lagen die Serumwerte kaum noch über dem Normbereich. Eine unmittelbare toxische Wirkung durch Gabe einer Autotransfusion kann daher vermutlich ausgeschlossen werden. Der Abfall der Werte am ersten postoperativen Tag läßt auf eine schnelle Elimination der Metallionen schließen. Der deutliche Anstieg der Kobalt und Chrom Serumkonzentrationen am Operationstag weist auf die Bedeutung der mechanischen Beanspruchung durch die operativen Maßnahmen an der Grenzfläche zwischen Prothese und Knochen hin.

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie und Indikation der endoprothetischen Versorgung

Endoprothesen sind inzwischen alltägliche operative Eingriffe zur Behandlung verschiedener Gelenkerkrankungen oder -schäden, die mit einer Funktionsbehinderung oder Schmerzen einhergehen. Die häufigsten Lokalisationen für endoprothetische Versorgung sind Hüftgelenk und Kniegelenk. In einem weiten Abstand folgen Endoprothesen an Schulter-, Ellenbogen- und oberem Sprunggelenk, sowie Finger- und Zehengelenken. In Deutschland werden pro Jahr ca. 150.000 Hüftendoprothesen bzw. -totalendoprothesen implantiert, dazu jährlich über 50.000 Kniegelenksendoprothesen (Kleimann und Markefka, 1996). Die nachholende Entwicklung der Knieendoprothetik mit inzwischen vergleichbar guten Ergebnissen wie die Hüftendoprothetik lässt in der Zukunft eine Verschiebung des Verhältnisses von Hüft- zu Kniegelenkersatz von zur Zeit 3:1 in Deutschland in Richtung 1:1 erwarten.

Die häufigste Indikation für eine endoprothetische Versorgung ist mit weitem Abstand der abnutzungsbedingte Gelenkverschleiß, wenn die Schmerzen nach ausgereizter konservativer Therapie nicht weiter toleriert werden können und/oder sich eine zunehmende Bewegungseinschränkung entwickelt, die eine relevante Funktionsbehinderung im täglichen Leben nach sich zieht (Sun et al., 1997). Durch den Einsatz von Gelenkendoprothesen werden insbesondere bei schwer arthrotisch veränderten Gelenken die schmerzfreie Beweglichkeit und Belastbarkeit dieser Gelenke wiederhergestellt. Die guten Ergebnisse und die hohe Sicherheit der endoprothetischen Versorgung hat die Arthrodesese als OP-Verfahren praktisch vollständig abgelöst (Skinner, 1995; Debrunner, 1995; Reichel, 1996; Freyschmidt, 1997) .

Neben der primären Arthrose, deren Entstehungsmechanismus unbekannt ist, sind sekundäre Arthrosen Ursachen der Gelenkzerstörung. Diese sind die Folge bestimmter, in der Regel gelenkspezifischer Erkrankungen oder präarthrotischer Deformitäten. Am Hüftgelenk sind diese sekundären Arthrosen für etwa 75 % der Coxarthrosen verantwortlich. Dazu gehören angeborene und erworbene Deformitäten (z. B. Hüftdysplasie, Z. n. Morbus Perthes), infektiös-entzündliche Gelenkerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und traumatische Gelenkschädigungen. Es handelt sich um sehr häufige Krankheitsbilder, so besteht beispielsweise bei der Hälfte der klinisch untersuchten Patienten über einem Lebensalter von 60 Jahren eine Coxarthrose. Das Durchschnittsalter bei totalendoprothetischer Erstversorgung liegt in den meisten Studien zwischen 65 und 70 Jahren. Durch die zunehmende Lebenserwartung in den letzten 100 Jahren hat auch die Anzahl der von dieser Krankheit betroffenen Menschen zugenommen. Deutlich seltener als die arthrosebedingten Indikationen, trotzdem in relevanter Häufigkeit kommen Hüftendoprothesen oder –totalendoprothesen bei älteren Menschen in der Versorgung von Frakturen am körpernahen Oberschenkelknochen zum Einsatz. Während bei pertrochantären oder subtrochantären Frakturen ohne Arthrose in der Regel mittels Winkelplatte, Gamma-Nagel oder ähnlichen Verfahren gelenkerhaltend operiert wird, ist bei medialen oder lateralen Schenkelhalsfrakturen die endoprothetische Versorgung Mittel der Wahl. Vorteil der Totalendoprothese ist hier die frühe Belastungsstabilität (Skinner, 1995; Debrunner, 1995).

Die degenerative Erkrankung des Kniegelenkes stellt neben dem Hüftgelenksverschleiß die häufigste degenerative Veränderung der Extremitäten dar. Hauptursachen für Kniegelenksdegeneration sind neben mechanisch bedingten Faktoren wie Übergewicht und posttraumatischen, angeborenen oder erworbenen Fehlstellungen der Beinachsen auch Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Infektionen sowie andere, noch z.T. unbekannte Faktoren. Frakturbedingte Indikationen für eine endoprothetische Versorgung sind vergleichsweise seltener als an der Hüfte.

Durch standardisierte operative Techniken und ein differenziertes Angebot an Implantaten haben die Primärergebnisse nach Totalendoprothesenversorgung inzwischen einen sehr hohen Sicherheitsstandard erreicht. Die 10-Jahres-Überlebensrate von Hüfttotalendoprothesen liegt deutlich höher als 90 %. Bei schweren Hüftdysplasien, rheumatischen Erkrankungen und Frakturen werden zunehmend die Indikationen für TEP in jüngerem Alter gestellt und Menschen im erwerbsfähigen Alter operiert. Das Problem, eines durch eine Lockerung der Endoprothese notwendig werdenden Endoprothesenwechsels, spielt besonders für diese Patienten eine große Rolle, vor allem aus zwei Gründen: Erstens haben diese Patienten ein höheres Aktivitätslevel und damit eine größere biomechanische Belastung und Beanspruchung der Prothese, zweitens steigt alleine durch die verbleibende Lebenszeit die Wahrscheinlichkeit mehrerer Prothesenwechsel (Skinner, 1995; Debrunner, 1995).

1.2 Operationsverfahren an Hüft- und Kniegelenk

Die Erstimplantation einer **totalen Hüftendoprothese** wurde 1966 von Charnley durchgeführt. In den 50er Jahren wurden bereits Endoprothesen-Operationen an der Hüfte durchgeführt, zunächst wurden aber nur Hüftkopfendoprothesen implantiert (Willert und Semlitsch, 1981).

Durch verschiedene Hersteller wird eine Vielzahl von Hüft-Endoprothesensystemen angeboten. Zu unterscheiden ist zunächst zwischen der Anzahl der Komponenten, aus denen das Gelenksystem zusammengesetzt ist. Am Hüftgelenk können entweder nur der Femurkopf (Femurkopf-Endoprothese), oder Kopf und Pfanne (Hüftgelenktotalendoprothese = HTEP) durch ein künstliches Implantat ersetzt werden (Skinner, 1995; Debrunner, 1995). Man unterscheidet weiter zementfreie Hüftendoprothesen, bei denen ein direkter Kontakt zwischen dem umgebenden Knochen und der Endoprothese vorliegt, von Hüftendoprothesen, die

mit Knochenzement verankert werden. Der Knochenzement ist dabei die schwächste Komponente in der Verbindung von Prothese, Zement und Knochen. Daher wurden ab Mitte der 80er Jahre zementfreie Hüftendoprothesen entwickelt, mit dem Gedanken, daß eine reine Knochen-Implantat-Verbindung beständiger sein könnte.



Abb. 1 und 2: Beispiele für S-Rom Hüftendoprothesen

Von diesen zementfreien Endoprothesen gibt es, aufgrund der vielfältigen anatomischen Größenunterschiede, zahlreiche vorgefertigte Schaftgrößen und auch Individualprothesen (z. B. Aldinger-Prothese (Aldinger, 1996)). Eine neue Form der zementfreien Implantat-Wahl ist die „Robodoc“-Implantation. Für jeden Patienten wird mit Hilfe einer computertomographischen Untersuchung aus einem großen, modular aufgebauten Sortiment ein möglichst optimal angepaßter Prothesenstiel ausgewählt. Hierzu gehören die Dicke des Endoprothesenstiels, die Größe des Sleeves, die Wahl der Antetorsion und die Länge des Kopfes. Das intraoperative Zufräsen des Femurs durch den Roboter ermöglicht es, die präoperative Planung exakt

nachzuvollziehen. Das Gelenk erhält dadurch die bestmögliche Geometrie. Durch die zementfreie Implantation soll eine dauerhafte Stabilität des Implantates erreicht werden, indem die strukturierte Oberfläche des Implantates ein direktes Einwachsen des Knochengewebes in das Metallgerüst fördert. So finden sich an den Verankerungsflächen der Implantate grobe Strukturen, feinporige Aufrauungen und poröse Beschichtungen. Teilweise werden die Oberflächen zusätzlich mit einer bioaktiven Umhüllung versehen (Effenberger et al., 1997). Nach erfolgter Implantation soll es zu einem knöchernen Durchwachsen der porösen Struktur kommen.

Die Geschichte der **Knieendoprothetik** begann mit dem Berliner Chirurgen Gluck, welcher 1890 bei mehreren Patienten mit TBC bedingtem infektiösen Gelenkverschleiß eine einfache Scharnierprothese aus Elfenbein implantierte. Die Prothese wurde mit Kolophonium, einem Harzgemisch, im Knochen verankert. Bis Mitte der 50er Jahre dieses Jahrhunderts wurden mit relativ gutem Erfolg einfache Scharniergelenke implantiert (Grüner, 1995). Bahnbrechende spätere Arbeiten waren die von Freeman und Swanson mit ihrem ersten Modell ab 1970. Die Verankerung femoral erfolgte neben dem Knochenzement über einen zentralen Schaft (Jerosch et al., 1994; Grüner, 1995).

Ziel einer endoprothetischen Maßnahme am Kniegelenk ist es, die zerstörten Strukturen suffizient zu ersetzen, dabei aber die noch intakten Gelenkteile zu belassen. So unterscheidet man heute grundsätzlich zwischen Modellen, welche nur das mediale oder das laterale Kompartiment ersetzen (unikondyläre Schlitten) und solchen, welche das mediale und das laterale Kompartiment (bikondylärer Oberflächenersatz) und bei Bedarf auch die Kniescheibenrückfläche ersetzen.

Die Knieendoprothesen lassen sich unterscheiden hinsichtlich des Ausmaßes ihrer mechanischen Koppelung. Je instabiler der Kapsel-Bandapparat ist, um so mehr muß diese Stabilisierungsfunktion durch die mechanische Koppelung der Endoprothese übernommen werden. Je nach

Ausmaß der Freiheitsgrade und der Gelenkführung werden die totalen Gelenkersatzmodelle als nicht gekoppelt (unconstrained), teilverkoppelt (semi-constrained) und verkoppelt (full-constrained) bezeichnet (Grüner, 1995).

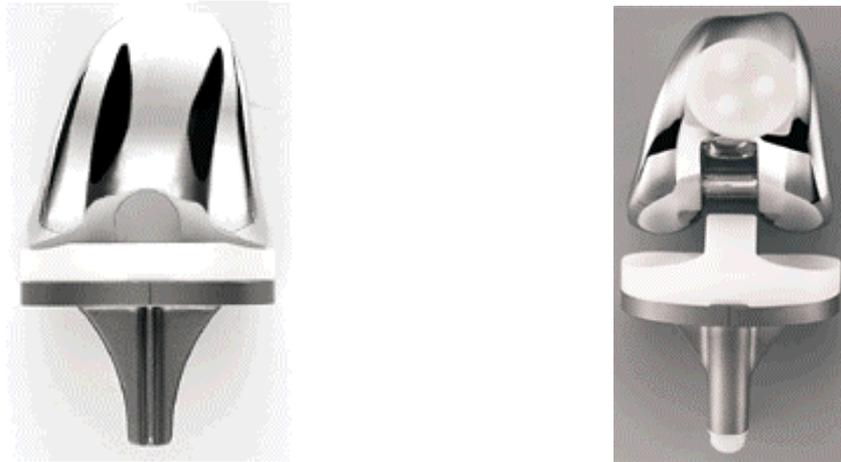


Abb. 3 und 4: Beispiele für Knieendoprothesen, links unconstrained, rechts semiconstrained

Das Prinzip des unikondylären Schlittens ist der Ersatz des medialen oder des lateralen Gelenkanteils durch eine Femurkufe und einen Tibiaersatz. Die Femurkufen bestanden anfangs aus Stahl, und später aus Kobalt-Chrom-Molybdän. Dieser Werkstoff stellt auch heute noch neben Titan-Aluminium-Vanadium die wichtigste Legierung dar. Die Fixierung im Knochen erfolgt mit einem speziellen Zement. Eine weitere Entwicklung war die Integration eines Polyäthylenmeniskus zwischen die Femurkufe und eine tibiale Basisplatte. Dieses Konstruktionsprinzip hat sich heute weitgehend durchgesetzt. Grundsätzlich ist auch eine zementfreie Implantation möglich (Jerosch et al., 1994; Grüner, 1995).

Das Prinzip des totalen Oberflächenersatzes ist die Versorgung beider Kompartimente und fakultativ auch der Kniescheibenrückfläche. Indikation hierfür sind schmerzhaft degenerative Veränderungen mehrerer Kniege-

lenksbereiche bei ausreichender Stabilität des Kapselbandapparates. Hierbei gleiten die Gelenkpartner aufeinander.

Eine wichtige Entwicklung der letzten zehn Jahre ist die Berücksichtigung des Modularitätsprinzips. Während frühere Modelle nur in verschiedenen Einheitsgrößen existierten, kann man heute verschiedene Modellgrößen kombinieren. Versorgungen dieser Gelenkstypen in den zementierten oder zementfreien Versionen stellen heute den größten Teil der implantierten Modelle dar.

Gekoppelte Modelle enthalten zusätzlich eine mechanische Verkoppelung zwischen Femur- und Tibiakomponente unter besonderer Berücksichtigung der Kniekinematik. Ihre Entwicklung ist als Alternative bei stark instabilen Kniegelenken anzusehen. Scharniermodelle verzichten auf eine spezielle Berücksichtigung der besonderen Kniekinematik und erlauben lediglich Beuge-Streckbewegungen. Sie sind eigentlich nur noch bei Patienten mit schweren Instabilitäten oder Destruktionen, z.B. nach mehrfachen Wechseloperationen, mit geringem Anspruchs- und Aktivitätsniveau indiziert. Solche Modelle weisen zwar zu 80% gute Ergebnisse auf, stellen jedoch eine Art "ultima Ratio" dar. Bei aseptischen Lockerungen gestaltet sich auf Grund des Substanzverlustes eine Wechseloperation schwierig, zudem steigt die Infektionsrate mit der Größe des Modells (Jerosch et al., 1994; Grüner, 1995) .

1.3 Aseptische Implantatlockerung als Problem der Endoprothetik

Der großen primären Sicherheit steht die wachsende Bedeutung der Langzeitprognose gegenüber. Patienten erreichen heute durchschnittlich höhere Lebensalter. Da besonders auch bei jüngeren Menschen zunehmend häufiger die Indikation zur Endoprothesenversorgung gestellt wird, sind die Gelenke insgesamt stärkeren Belastungen ausgesetzt. Die Langzeitstabilität des künstlichen Gelenkersatzes ist die entscheidende Voraussetzung für die Langzeitprognose und daher zugleich eine der Kernfragen der Endoprothetik. Ein operationstechnisch schwieriges und in der Häufigkeit zunehmendes Problem sind die lockerungsbedingten Wechseleingriffe und der damit verbundene Knochenverlust. Über die Mechanismen dieser Lockerungsprozesse ist bisher wenig bekannt. Die Langzeitergebnisse und Haltbarkeit von Gelenkendoprothesen wird durch mechanische und biologische Faktoren beeinflusst. Dazu gehören die postoperative Belastung der Prothese durch Gewicht und Aktivität des Patienten, die die Prognose ebenso wie die Operationstechnik und Prothesenmechanik bedingen (Hackenbroch und Bruns, 1992).

Zunehmende Bedeutung gewinnt die Erforschung der Wechselwirkungen zwischen dem Implantat und dem umgebenden Gewebe und deren Einfluß auf die Langzeitergebnisse der Endoprothesen. Hierbei sind grundsätzlich zementierte von unzementierten Prothesen zu trennen. Bei zementierten Prothesen betrachtet man die Wechselwirkungen zweier Grenzflächen, nämlich der Grenze zwischen Knochen und Zement einerseits und dem Metall der Prothesenoberfläche und dem Zement andererseits. Bei unzementierten Prothesen betrachtet man ausschließlich die Wechselwirkungen vom Metall der Prothesenoberfläche und dem umgebenden Knochengewebe. Die Hybrid-Totalendoprothese stellt eine Kombination beider Verfahren dar. Dabei wird einer der Gelenkpartner zementiert, der andere zementfrei eingebracht, so daß hier beide Auswirkungen zum tragen kommen.

Zwei Effekte spielen bei den Wechselwirkungen zwischen Implantat und Gewebe eine Rolle, zum einen das Freiwerden von Metall- und Polyäthylenpartikeln durch Abrieb, zum andern die korrosionsbedingte Freisetzung von Metallionen aus der Implantatoberfläche. Endoprothesen werden heute aus Stahllegierungen, die Kobalt und Chrom enthalten, oder Titanlegierungen hergestellt. Es ist bekannt, daß diese Metallegierungen, durch Abrieb und Korrosion, Partikel und Ionen in das umgebende Gewebe abgeben. Diese Bestandteile können histologisch bzw. laborchemisch nachgewiesen werden.

1.4 Abrieb und zelluläre Immunantwort

Auch bei primär stabilen Implantaten entstehen durch tribologische Prozesse Partikelabrieb, bei festen Implantaten hauptsächlich im Bereich der Gleitpaarungen. 1992 wurde von Clarke et al. eine in vitro Analyse zur Quantifizierung des Abriebs von Charnley Polyäthylenpfannen durchgeführt. Die Verschleißrate lag bei älteren Patienten bei 0,08 – 0,2 mm/Jahr, bei jüngeren Patienten sogar bei 0,5 mm/Jahr. Bei gelockerten Knieendoprothesen fanden sich größere Abriebpartikel als bei gelockerten Hüftendoprothesen (Hirakawa et al., 1996), jedoch scheinen nach Lee et al. andere Faktoren, wie z. B. Abriebstärke und -geschwindigkeit, eine größere Rolle für die Entstehung von Lockerungsprozessen zu haben. Hirakawa et al. zeigten 1996 durch die Analyse von gelenkumgebendem Gewebe einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Grad der Lockerung des Implantats und der Konzentration von Abriebpartikeln.

Mit zunehmenden Lockerungsvorgängen steigt die Verschleißrate im Prothesen-Knochen Interface, weil es bei Lockerung der Endoprothese zusätzlich zu Mikrobewegungen im Bereich der Grenzflächen zwischen Knochen und Prothese kommt. Diese Bewegungen lassen, je nach Art und Material

der Prothese, Metall- und Knochenpartikel entstehen. Zusätzlich führen gerade diese Partikel zu ausgeprägtem Abrieb. Transport und Bewegungen dieser Metall-, Polyäthylen- oder Knochenpartikel im Gelenkspalt lassen massiven Abrieb an den Gelenkflächen aus Metall oder Keramik entstehen (Jiranek et al., 1993). Zusätzlich kann Abrieb im Bereich der Verbindungen bei Metall/Metall Endoprothesenkonstruktionen entstehen. Die Wirkung von Biege- und Torsionsbelastungen führen beispielsweise im Bereich zwischen Hüftkopf und Konus zu einem Anstieg von Abriebpartikeln (Manley und Serekian, 1994) .

Eine Entstehung von Verschleißpartikeln läßt sich nicht vermeiden und es scheint, daß geringe Mengen nicht zu Komplikationen führen. Bei großen Mengen von Fremdkörperpartikel kann jedoch Granulationsgewebe proliferieren. Bei gelockerten Prothesen, insbesondere bei einzementierten Prothesen, können unter anderem aggressive Fremdkörperreaktionen zur Entwicklung von Knochendefekten führen.

Eine Ursache für die Entstehung der aseptischen Implantatlockerung scheinen Fremdkörperreaktionen an der Metall-Knochengrenze zu sein, die im Knochen erhebliche Osteolysen verursachen können. Zusätzlich führen Bewegungen an der Implantatoberfläche zu weiterem Abrieb und einer Verstärkung der Fremdkörperreaktion. Dadurch verdickt sich die innere Gelenkkapsel, es kommt zu freiem nekrotischem Granulationsgewebe und die Gelenkreibung wird vergrößert. Die Fremdkörperreaktion wird in diesem Circulus Vitiosus weiter verstärkt. Das zunehmende Granulationsgewebe resorbiert Knochengewebe, um sich ungehindert ausbreiten zu können. Dadurch wird schließlich das Knochengefüge, das für die feste Verankerung der Prothese verantwortlich sind, zerstört. Es kommt zu einer Lockerung der Prothese (Hackenbroch und Bruns, 1992). Häufig zeigen sich erst nach Jahren die Auswirkungen der Knochenveränderungen. Es kann zu einer fehlerhaften Kraftübertragung und damit einer falschen Belastung der Prothese

kommen. Schmerzen bei Belastung und schlimmstenfalls Ermüdungsbrüche sind die Folge (Skinner, 1995; Freyschmidt, 1997).

Im Einzelnen sind diese Mechanismen noch weitgehend ungeklärt. Diskutiert werden eine fremdkörperinduzierte Makrophagenaktivierung und eine daraus resultierende Hemmung der Osteoblasten- und Zunahme der Osteoklastenaktivität. Kim et al. konnten 1993 durch histologische in vitro Untersuchungen erhöhte Konzentrationen von Implantatpartikeln in den prothesennahen Gewebsschichten nachweisen. Zusätzlich zu Implantatpartikeln wurden an den Grenzflächen und angrenzenden Gewebsschichten mit Partikeln angefüllte Makrophagen nachgewiesen.

Vermutlich werden Makrophagen und Monozyten durch phagozytierte Abriebpartikel der Prothese aktiviert und setzen knochenresorbierende Mediatoren frei (Allen et al., 1997; Lee et al., 1997; Wang et al., 1996b; Amstutz et al., 1992; Jasty et al., 1994; Murray und Rushton, 1990; Wooley et al., 1995; Pandey et al., 1996). Zusätzlich konnte man osteoblastenhemmende Wirkungen von Kobalt- und Chrom-Partikeln und eine Umdifferenzierung von partikelbeladenen Makrophagen zu Osteoklasten beobachten (Wang et al., 1997b; Allen et al., 1997; Sabokbar et al., 1998). Hierbei vermitteln wahrscheinlich Substanzen wie Zytokine, TNF-alpha und PGE2 die zellulären Reaktionen und tragen zu den Mechanismen der aseptischen Implantatlockerung bei. Außerdem wurden bei Makrophagen und anderen Zellen des Immunsystems toxische Reaktionen auf Abrieb- und Korrosionspartikel beobachtet, die immunologische Dysfunktionen nahelegen (Wang et al., 1997a; Wang et al., 1996a; Haynes et al., 1993; Jiranek et al., 1993; Kim et al., 1993; Toumbis et al., 1997; Horowitz et al., 1998) .

Diese zellulären Immunantworten werden für die Entstehung entzündlicher Reaktionen verantwortlich gemacht, die in der Folge zu Knochendefekten und aseptischen Implantatlockerungen führen.

1.5 Körpereigene Metalle und Korrosion

Im Laufe der Zeit kommt es an den korrespondierenden Grenzflächen neben dem Partikelabrieb zu chemischen Reaktionen, die zu einer Freisetzung von Teilchen auf elementarer Ebene führen. Diese chemischen Prozesse zwischen der Metalloberfläche und dem umgebenden Gewebe bezeichnet man als Korrosion. Korrosion findet sich sowohl unter physiologischen wie auch unter pathologischen Bedingungen. Das Ausmaß hängt von dem Umgebungs pH-Wert, dem Sauerstoffangebot und der Art der Materialien ab. Unter aggressiveren Bedingungen, d. h. bei steigender Azidität und Sauerstoffmangel, nimmt auch das Ausmaß der Korrosion von Prothesenmaterialien zu. Zu diesen Voraussetzungen kann es im klinischen Alltag bereits durch leichte Operationstraumen mit Bildung von lokalen Hämatomen und Entzündungsreaktionen kommen. Außerdem können die mechanischen Belastungen der Prothese, durch wiederholtes Aufreißen der an der Prothesenoberfläche befindlichen Oxidationsschicht, zur Verstärkung der Korrosion und Freisetzung von Korrosionsprodukten in das prothesenumgebende Gewebe beitragen (Gilbert et al., 1993) .

In vivo Tierversuche ergaben für Kobaltlegierungen eine Korrosionsrate von $0,15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ pro Tag. Werden Implantate Belastungen ausgesetzt, nimmt für alle Metalllegierungen die Höhe der Korrosionsrate zu (Bundy et al., 1983, 1989, 1994a, 1994b). Im Laufe der Jahre nimmt die Konzentration dieser Partikel auch in Gewebe und Organen zu. Bei Implantatträgern ist der Kobalt und Chromgehalt verschiedener Organe im Vergleich zu Nicht-Implantatträgern erhöht. Schnabel et. al. fanden im Vergleich zwischen Implantatträgern und der Durchschnittsbevölkerung erhöhte Kobalt- und Chromkonzentrationen bei den Implantatträgern in Herz, Nieren, Leber und Milz. Bereits 1986 wurde von Pazzaglia et al. und 1989 von Sunderman et al. ein deutlicher Anstieg der Metallwerte im Patientenserum nach Implantation von Hüftendoprothesen festgestellt.

Die Metallgesamtbelastung liegt bei Implantatträgern jedoch immer noch deutlich niedriger als die Belastung von Risikoberufsgruppen, wie z. B. Metallarbeiter (Pazzaglia et al. 1986).

In einigen Studien wurde auf den Einfluß, den die Zunahme der Gesamtmetallkonzentration auf den Organismus hat, hingewiesen und die möglichen systemischen Effekte, wie immunologische Reaktionen, wurden diskutiert (Jacobs et al., 1996, 1998). Der abrieb- und korrosionsbedingte Zuwachs von Implantatpartikeln in Körperflüssigkeiten und gelenkumgebenden Geweben wurde zunehmend mit dem Problem der aseptischen Implantatlockerung in Verbindung gebracht, insbesondere weil in vielen Studien deutlich erhöhte Ionen- und Partikelkonzentrationen bei gelockerten Endoprothesen festgestellt wurden (Dorr et al., 1990; Huo et al., 1992; Brien et al., 1992; Howie et al., 1993; Kreibich et al., 1996; Day et al., 1998; Liu et al., 1998).

So steigt nach Kreibich et al. 1996 das relative Risiko für eine Lockerung des Implantates bei unzementierten Hüftendoprothesen ab einem Kobaltserumwert größer 9,0 nmol/l auf 2,8. Brien fand 1992 bei einem Vergleich von Metallkonzentrationen in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit gelockerten, zementierten Hüftendoprothesen siebenfach höhere Metallwerte als bei Patienten mit festen Hüftendoprothesen.

Metallionen beeinflussen den menschlichen Körper auf vielfache Art und Weise. Viele Elemente sind lebensnotwendig und müssen über die Nahrung zugeführt werden. Ihre Konzentration in den unterschiedlichen Bereichen des menschlichen Körpers ist genau definiert. Auch diese essentiellen Elemente können für den menschlichen Organismus nachteilige Wirkungen haben, wenn sie in zu hoher Konzentration vorliegen (Welz und Sperling, 1997) . Die unterschiedlichen Wirkungen der Spurenelemente abhängig von ihrer Konzentration ist in der folgenden Abbildung vereinfacht dargestellt.

Tab. 1: Empfohlene tägliche Aufnahme von Elektrolyten und durchschnittlicher Gehalt im menschlichen Körper {Welz, 1997}

Element	Empfohlene tägliche Aufnahme	Gesamtmenge im Körper (ca.)	Konzentration Im Blutplasma
Co	3 µg	1 mg	<0,1 - 0,2 µg/l
Cr	0,1 mg	6 mg	<0,1 - 0,15 µg/l
Na	1-2 g	100 g	ca. 3,25 g/l

Man spricht heute nicht mehr von toxischen Elementen, sondern von toxisch wirkenden Konzentrationen bestimmter Elemente.

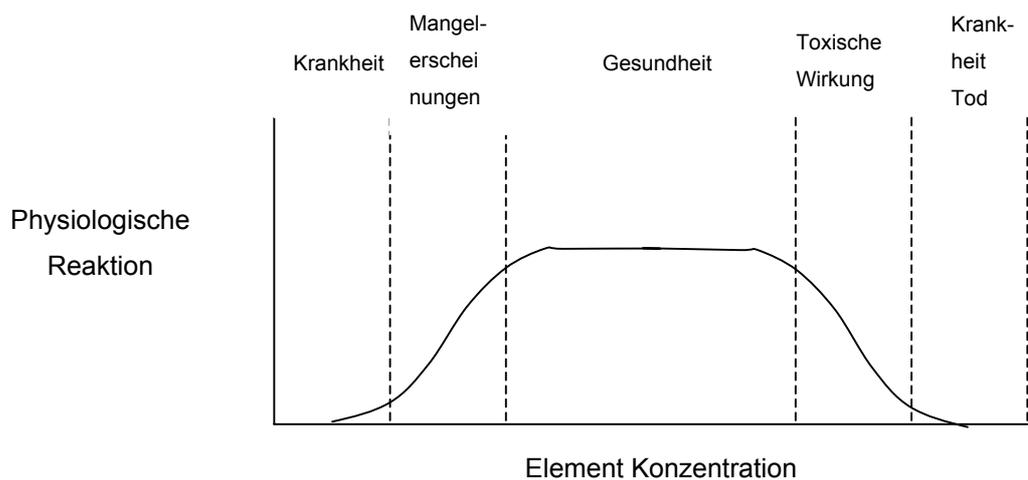


Abb. 5: physiologisches Verhalten von Spurenelementen (Welz, 1997)

Viele Elemente, die in hoher Konzentration toxisch wirken, sind in niedriger Konzentration essentiell. Das bedeutet ein Auftreten von Mangelerscheinungen, wenn diese Elemente nicht in ausreichender Menge vorhanden sind. Bei einer zu hohen Konzentration dieser Elemente, durch vermehrte Aufnahme oder Anreicherung, kann es jedoch zu toxischen Reaktionen kommen.

Tab. 2: Biologische Aktivität der Spurenelemente Kobalt und Chrom (Welz, 1997)

Element	Biologische Aktivität	Mangelercheinungen/ Toxische Wirkungen	Gefährdete Gruppen
Kobalt	Bestandteil Vitamin B12	Nicht beschrieben	Vegetarier
Chrom	Vermutete Beteiligung an Insulinaktivität	Erniedrigte Glucosetole- ranz/ Kancerogenität von Cr(VI)	Ältere Menschen/ Metallarbeiter

Kobalt tritt fast immer in Begleitung von Nickel auf, wobei das durchschnittliche Co : Ni-Verhältnis etwa 1 : 4 beträgt. Kobalt ist ein essentielles Spurenelement. Es ist das Zentralatom des Vitamin B12, das hauptsächlich zur Bildung von roten Blutkörperchen benötigt wird. Der Anteil von Chrom an der Erdkruste wird auf 0,02% geschätzt, damit gehört es zu den häufiger vorkommenden Elementen. Chrom liegt, wenn es natürlich vorkommt, fast immer in Form von Chromverbindungen vor. Es handelt sich bei Cr(III) ebenfalls um ein essentielles Spurenelement. Chrom hat insbesondere für den Glucosestoffwechsel Bedeutung. Toxisch wirken Cr(VI)-Verbindungen, vor allem Chrom(VI)-Oxide und Alkalimetallchromate (Welz und Sperling, 1997)

Kobalt und Chrom haben eine ungefähr gleich ausgeprägte Proteinbindungsaffinität (Yang und Merritt, 1994). Chrom wird, im Vergleich zu Kobalt, langsamer über die Nieren ausgeschieden. Chrom liegt in Blut teilweise erythrozytenassoziiert vor, wird jedoch nach intravenöser Gabe rasch in trivalentes Chrom umgewandelt und liegt anschließend auch innerhalb der Erythrozyten vor. Die Bindung an Blutzellen ist 20fach höher als bei Kobalt. Bei einer künstlichen Kontamination durch intravenöse Gabe von Kobalt und Chrom wurden in allen Organen erhöhte Werte für Chrom gemessen, jedoch nicht für Kobalt (Merritt et al., 1995). In Tierversuchen konnte nach Howie et al. bestätigt werden, daß Kobalt- und Chrom-Implantate vom Organismus

gut toleriert werden. Injektionen dieser Metalle verursachen jedoch eine akute Entzündungsreaktion und Nekrosen, gefolgt von einer chronischen Entzündungsreaktion. Langzeitstudien haben (Howie et al., 1996) bisher keine Tumorinduktion durch Kobalt- und Chrom-Implantate bestätigen können, obwohl seit langem in verschiedenen Studien die Kanzerogenität von Kobalt und Chrom diskutiert wird (Hayes, 1997). In der zahnmedizinischen Forschung werden die Relevanz und Zusammenhänge zwischen Kobalt- und Chrom-Implantaten und allergischen Reaktionen untersucht. Nach Hildebrand et al. imponieren die Reaktionen zumeist als lokale Hautreaktionen. So können Kobalt und Chrom in ionisierter Form eine Kontaktdermatitis verursachen (Merritt und Brown, 1996). Yang et al. konnten 1994 Metall-Protein-spezifische Antikörper nachweisen.

Insgesamt gilt der Grundsatz: weniger Abrieb und Korrosion gehen mit weniger ausgeprägten biologischen Reaktionen einher (Merritt und Brown, 1995).

1.6 Eigenbluttransfusion

Im operativen Alltag finden Retransfusionssysteme häufig Verwendung, um den Einsatz von Fremdblut und die damit verbundenen Infektionsrisiken weiter zu minimieren. Bei der Autotransfusion mittels eines Mikrofiltertransfusionssystems wird postoperativ an die üblichen Wunddrainagen ein spezielles Drainagesystem angeschlossen. Auf diese Weise wird das postoperativ ablaufende Wundblut und –flüssigkeitsgemisch aufgefangen, mittels eines Filters von größeren Partikeln gereinigt und anschließend retransfundiert.

Rückblickend wurde erstmalig 1995 von Hempel das Thema autologe Bluttransfusion wissenschaftlich untersucht und die Vorteile der Verwendung von Autotransfusionen im Rahmen von Geburtskomplikationen postuliert (Stoehr and Adams, 1995). Nachdem jedoch die Haltbarkeit und Einsatzfähigkeit von Fremdblutkonserven im Laufe der Jahre verbessert wurden und

sich darüberhinaus der Handel mit Fremdblut als wirtschaftlich interessant erwies, stieß das Thema Eigenblut jahrzehntelang nur auf geringes medizinisches Interesse. Erst Mitte der 80er Jahre, als die Diskussion um das Risiko viraler Infektionsquellen, insbesondere bezüglich einer HI-Virus Infektion, zunehmend eine Rolle zu spielen begann, wurden neue Techniken zur Eigenbluttransfusion entwickelt. Es gibt derzeit nach Stöhr/Adam 1995 folgende, bewährte Formen der Eigenblutgewinnung.

1. Die autologe Vollblutspende: Mehrere Wochen vor der geplanten Operation erfolgt eine Blutentnahme und ein Volumenausgleich mit einer Kolloidlösung. Anschließend Lagerung der mit einer Stabilisatorlösung behandelten autologen Vollblutkonserve.
2. Bocksprungverfahren: Nach einem Zeitplan werden autologe Vollblutkonserven gewonnen und bei späteren Entnahmetermen wieder retransfundiert, so daß zum Operationstermin frische Konserven zur Verfügung stehen.
3. Die akute normovolämische Hämodilution: Unmittelbar präoperativ wird Eigenblut entnommen und durch eine Kolloidlösung ersetzt. Intraoperativ kann das so gewonnene Blut retransfundiert werden.
4. Hämoseparation: Gewinnung von einem Erythrozytenkonzentrat einerseits und Fresh-frozen-Plasma andererseits anstelle einer Vollblutkonserve.
5. Präoperative Eigenplasmaspende: Durch Plasmapherese wird, unter Gabe von Volumenersatzmitteln, autologes Frischplasma gewonnen und anschließend gefroren und gelagert.
6. Intra- bzw. postoperatives Auffangen und Filtern von Wund- und Drainageblut.

Autologe Transfusion

Die autologe Direkttransfusion, bei der das postoperativ gewonnene Drainageblut ohne aufwendige maschinelle Aufbereitungsverfahren zurückgegeben wird, hat heute einen festen Platz als fremdblutsparende Maßnahme. Einerseits als relativ unaufwendige und kostengünstige Möglichkeit, die auch kleineren medizinischen Einrichtungen zur Verfügung stehen kann, andererseits als Ergänzung zu den oben aufgeführten Möglichkeiten der Eigenblutnutzung (Singbartl et al., 1993). Das intra- oder postoperativ gewonnene Drainageblut kann als maschinelle Autotransfusion oder als autologe Direkttransfusion gegeben werden.

Maschinelle Autotransfusion

Bei der maschinellen Autotransfusion wird über einen Doppellumen-Absaugkatheter intraoperativ das Blut aus dem Operationsgebiet abgesaugt und in einem Behälter gesammelt. Sowohl über die Saugerspitze, als auch dem Blutsammelbehälter wird Antikoagulanzen zugeführt, um Gerinnungsvorgänge zu verhindern. Anschließend wird das Blut aufbereitet, indem die korpuskulären Elemente bis zu einem Hämatokrit von ca. 60% angereichert werden und Zellreste ausgewaschen werden. Bei der maschinellen Retransfusion erhält man ein autologes gewaschenes Erythrozytenkonzentrat mit vernachlässigbaren Restmengen an Zellresten und anderen Bestandteilen (Singbartl und Schleinzner, 1994b).

Autologe Direkttransfusion

Bei der autologen Direkttransfusion, die in dieser Studie Verwendung fand, wird das Blut aus dem Wundgebiet abgesaugt, durch einen Grobfilter von Gewebe- und Knochenresten und Blutkoageln befreit und einem Sammelbeutel zugeleitet. Anschließend kann das Blut bei ausreichender Menge ü-

ber einen Feinfilter ohne zusätzliche Aufbereitung wieder retransfundiert werden. Da bei der autologen Direkttransfusion des intraoperativen Wund- und des postoperativen Drainageblutes keine maschinelle Aufbereitung durchgeführt wird und das Blut ausschließlich über einen Grob- und anschließend einen Feinfilter fließt, erhält der Patient vermehrt Fremdbestandteile zurücktransfundiert. Dazu gehören Zellbestandteile, freies Hämoglobin, autologes Plasma und, bei den hier näher betrachteten Totalendoprothesen-Implantationen, Knochen- und Fettbestandteile sowie Metallpartikel. Durch den Einsatz von Blut-Mikrofiltern ($< 40 \mu\text{m}$) werden Zell- und Gewebebestandteile in ausreichendem Maße zurückgehalten (Henn-Beilharz und Krier, 1991b). Desweiteren wird durch Verwerfen einer Restmenge des Retransfundates eine Elimination der schwimmenden Fett- und Ölkomponenten erreicht (Henn-Beilharz et al., 1990). Es handelt sich bei dem für die autologe Direkttransfusion gewonnenem Drainageblut um ein ungerinnbares, vollblutwertiges Produkt (Singbartl und Schleinzner, 1994b; 1994c). Durch eine ausreichende Aktivierung des Gerinnungssystems bei Kontakt mit der Wundfläche und mit dem Drainagesystem kommt es zu der Ungerinnbarkeit. Um die Gerinnungsvorgänge vollständig ablaufen zu lassen, ist es notwendig, ca. 30 min. Sicherheitsabstand zwischen Blutgewinnung und Retransfusion einzuhalten. Auf diese Weise wird sichergestellt, daß ausschließlich defibriniertes Blut retransfundiert werden kann (Stoehr und Adams, 1995).

Indikationen und Kontraindikationen

Insgesamt gilt die autologe Direkt-Retransfusion als sicheres fremdblutsparendes Verfahren. Sichere Kontraindikationen für die Verwendung von autologen Direkt-Retransfusionsverfahren sind, nach heutigem Kenntnisstand, insbesondere onkologische Operationen und Eingriffe an Patienten mit lokalen oder generalisierten Infektionen (z. B. septische TEP-Wechsel). Zurückhaltend sollte dieses Verfahren, aufgrund der nephrotoxischen Wirkung von freiem Hämoglobin, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden. Die Indikation für die autologe Direkt-Retransfusion als fremd-

blutsparende Maßnahme liegt, im Gegensatz zu der maschinellen Retransfusion, in der postoperativen Versorgung von Blutverlusten bis zu 1000 ml. Die Indikation für eine Rückgabe der gewonnenen Transfundate kann nach Kehrberger/Walser (1995) großzügig ab einem Hb unter 12 g/dl gestellt werden.

1.7 Zusammenfassende Betrachtung

In der Literatur sind eine große Anzahl von Studien bekannt, die bei Endoprothesenträgern erhöhte Metallkonzentrationen in verschiedenen Körperflüssigkeiten gemessen haben und dieses Phänomen mit der aseptischen Implantatlockerung in einen ursächlichen Zusammenhang bringen. Es sind jedoch keine Studien bekannt, die bereits im Verlauf des operativen Eingriffes die Konzentrationsänderungen von Metallen untersucht haben, aus denen die Oberflächenlegierungen der verwendeten Endoprothesen bestehen.

Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Lockerungsprozesse und der Höhe der Metallserumkonzentrationen wird vermutet. Dies ist bisher jedoch nicht systematisch nachgewiesen. Insbesondere fehlt die Langzeitbeobachtung von Beginn der Endoprothesenimplantation an und damit die Basisdaten für den weiteren Verlauf. In den meisten Studien wird auf die Bedeutung von Abrieb und Korrosion von Implantaten hingewiesen. Bisher wurde nicht überprüft, ob Autotransfusionen von Wund- und Drainageblut aus dem Operationsgebiet die Serumkonzentrationen von Metallen aus der Endoprothesenoberfläche erhöhen.

1.8 Zielsetzung

Die vorliegende Studie dient der Untersuchung, welche Konzentrationen von ionisiertem Kobalt und Chrom perioperativ unter Verwendung von Autotransfusionssystemen auftreten. Damit sollen mögliche toxischen Effekte quantitativ erfaßt werden können. Weiterhin sollen die Ergebnisse Basisdaten dafür liefern, wie hoch Chrom und Kobaltkonzentrationen unmittelbar nach einer endoprothetischen Versorgung sind. In dieser Arbeit wurden ausschließlich Serumkonzentrationen bei Patienten mit Implantaten untersucht, deren Legierungen Kobalt und Chrom enthalten.

Die Hypothesen sind:

1. Die Kobalt- und Chrom-Serumkonzentrationen verändern sich im Verlauf der Implantation einer Hüft- oder Kniegelenktotalendoprothese.
2. Die Kobalt- und Chrom-Serumkonzentrationen übersteigen dabei nicht die in der Literatur angegebenen Toxizitätsgrenzen.
3. Die Verwendung von Autotransfusionssystemen erhöht die postoperativen Kobalt- und Chrom-Serumkonzentrationen.
4. Die postoperativ gewonnenen Ergebnisse können als Basisdaten für den Langzeitverlauf genutzt werden.

2. Material und Methode

2.1 Einschlußkriterien

Einschlußkriterium war die Implantation einer primären Hüft- oder Kniegelenks-Totalendoprothese (TEP). Patienten, die bereits an anderen Gelenken TEPs implantiert bekommen hatten, wurden dann in die Studie eingeschlossen, wenn sich weder klinisch noch radiologisch Hinweise für eine Lockerung zeigten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- klinisch oder radiologisch gelockerten TEPs,
- ausschließlich aus Titan bestehende Endoprothesen
- Wechseloperationen.

Bei den in dieser Studie eingebauten Hüft- und Kniegelenk-TEPs handelte es sich ausschließlich oder teilweise um Kobalt und Chrom haltiges Material, das die in folgender Tabelle aufgeführten Elemente enthält.

Tab. 3: Auszug aus dem Internationalen Standard ISO 5832/IV: Implants for Surgery-Metallic materials-Cobalt-chromium-molybdaenium casting alloy

Element	Chrom	Molybdän	Nickel	Eisen	Karbon	Mangan	Silikon	Kobalt
Compositional limits % (m/m)	26,5-30,0	4,5-7,0	2,5 max	1,0 max	0,35 max	1,0 max	1,0 max	Balance

2.2 Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen und Dokumentation

Die Kobalt und Chrom Serumwerte wurden bei jedem Patienten an 5 Zeitpunkten bestimmt :

- A** = einen Tag praeoperativ,
- B** = 4 h postoperativ (d. h. kurz vor der Gabe der Retransfusion)
- C** = direkt aus dem Retransfundat nach Passage des Mikrofilters, so daß diese Entnahme der Qualität entspricht, die dem Patienten zurückgegeben wird
- D** = 30-60 min nach Gabe der Retransfusion
- E** = am ersten Tag postoperativ ca. 20-26 h nach Gabe der Retransfusion

Die Blutentnahmen A, B, D, und E erfolgten aus der Armvene des Probanden. Anschließend erfolgte die Bestimmung von Kobalt und Chrom im Plasma durch Atomabsorptionsspektrophotometrie im Labor. Die Lagerungszeit der Proben vor Bestimmung der Werte betrug maximal 24 h.

Weiter wurden Hämoglobinwert und Hämatokrit präoperativ und am ersten Tag postoperativ bestimmt.

Die Menge des retransfundierten Blutes wurde dokumentiert. Außerdem wurde bei jedem Patienten die Menge der Blutkonserven und Transfusionslösungen festgehalten, die dieser im Laufe der Operation und postoperativ erhalten hatte.

2.3 Patientenkollektiv

In der Studie wurden insgesamt 38 Patienten untersucht. Es wurden 27 Hüfttotalendoprothesen und 11 Knieendoprothesen in die Studie eingeschlossen. Im einzelnen wurden 9 Druckscheiben-Hüftendoprothesen, 8 ESKA-Hüftendoprothesen, 10 S-ROM-Hüftendoprothesen und 10 Knieendoprothesen untersucht.

Tab. 4: Komponenten der in der Studie verwendeten Endoprothesen

Endoprothese	Komponente	Beschreibung
DSP	- Stiel	- Titan, zementfrei
	- ESKA-Pfanne	- Co/Cr, zementfrei
ESKA	- ESKA Stiel	- CoCr, zementfrei
	- ESKA Pfanne	- CoCr, zementfrei
	- Kopf	- CoCr
S-Rom	- S-Rom-Stiel	- Titan, zementfrei
	- ESKA-Pfanne	- CoCr, zementfrei
	- Kopf	- CoCr
Knieendoprothese	- Femurkomponente	- CoCr, zementfrei
	- Tibiakomponente	- Titan, zementiert

Das Patientenkollektiv wurde in der Zeit zwischen April 1997 bis Mai 1999 aus der orthopädischen Abteilung des AK Barmbek in Hamburg rekrutiert. Die Patienten wurden zufällig ausgewählt.

Keiner der befragten Patienten lehnte eine Teilnahme an der Studie ab. Der folgende Aufklärungsbogen wurde den Patienten zur Unterschrift vorgelegt.

***AK Barmbek
Orthopädie***

Erklärung der Versuchsperson nach dem Aufklärungsgespräch

Name der Versuchsperson:

Geburtsdatum der Versuchsperson:

Kurzbeschreibung der Studie:

Um Aufschluß über die Belastung des Körpers mit Metallen nach Kunstgelenkimplantation/ Kunstgelenkwechsel/ Retransfusion von Autotransfusionsblut zu erhalten, werden bei den Versuchspersonen in bestimmten Zeitabständen zusätzliche Blutentnahmen durchgeführt und Urinproben gewonnen. Für die Versuchsperson bestehen die üblichen Risiken der Venenpunktion (Blutentnahme) wie Infektion, Bluterguß, Luftembolie u.a.. Nach Möglichkeit erfolgen die Blutentnahmen zusammen mit Routineblutentnahmen.

Herr/Frau (Name des aufklärenden Arztes) hat mit mir ein ausführliches und abschließendes Aufklärungsgespräch geführt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Über im Rahmen der Studie durchzuführende Maßnahmen sowie damit verbundene Risiken fühle ich mich ausreichend informiert.

Ich bin mit der Teilnahme an der Studie einverstanden/nicht einverstanden (nicht zutreffendes streichen). Diese Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.

Hamburg, den

.....
(Arzt)

.....
(Patient)

Bei Rückfragen: Dr. med. F. Lampe, Tel.: 040/6385-3308/2014

Untersucht wurden 22 Frauen und 14 Männer. Für die Studie wurden Größe, Gewicht, Voroperationen, Hämatokritwert und Hämoglobingehalt des Blutes und Flüssigkeitsgaben nach folgender Maske dokumentiert.

Patient:	
Geschlecht:	
Alter:	
Gewicht:	
Größe:	
Endoprothese:	
OP-Datum	
Voroperationen:	
Blutentnahmen: Kobalt:	
A:	
B:	
C:	
D:	
E:	
Blutentnahmen: Chrom:	
A:	
B:	
C:	
D:	
E:	
Menge Autotransfundat:	
Dauer OP:	
Elektrolyte ml.	
Blutkonserven ml.	
Hämatokritwert präoperativ:	
Hämatokritwert postoperativ:	
Hämoglobinwert präoperativ:	
Hämoglobinwert postoperativ:	

Abb.7: Maske für die Dokumentation der Werte

In der folgenden Tabelle werden deskriptive Daten des Patientenkollektivs vorgestellt. 12 der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits ein Hüft- oder Knieimplantat. Bei den übrigen Patienten wurde erstmalig ein künstlicher Gelenkersatz implantiert. Keiner der bereits implantierten Patienten hatte zu dem Zeitpunkt der Operation klinische Zeichen für Komplikationen des künstlichen Gelenkersatzes. Bei keinem der Patienten wurde eine Wechseloperation durchgeführt.

Tab.5: Mittelwerte, Standardabweichung und Range für verschiedene Merkmale der Probanden

Parameter	Mittelwert	Standard- abweichung	Maximaler Wert	Minimaler Wert
Alter (a)	68,3	±12,81	88	31
Größe (cm)	167,2	±9,86	187	148
Gewicht (kg)	76,1	±16,58	125	43
Autotransfundat (Ltr.)	0,372	±0,12	0,7	0,2
Bluttransfusionen (Ltr)	0,97	±0,28	1,5	0,5
Elektrolyte (Ltr)	3,32	±0,77	5,5	2
Hk präoperativ (%)	36,6	±3,68	44,4	29,7
Hk postoperativ (%)	28,2	±3,53	39,0	21,1
Hb präoperativ	12,8	±1,37	15,3	10,2
Hb postoperativ	9,9	±1,3	13,1	7,0

2.4 Analyse der Metallkonzentrationen mittels Atomabsorptionsspektrophotometrie (AAS)

Die Analyse der Metallkonzentrationen im Serum erfolgte mittels Absorptionsspektrometrie. Für die vorliegende Untersuchung wurde das Meßverfahren mittels Graphitrohr-Atomisator verwendet, das von L'vov Mitte der 60er Jahre entwickelt wurde und mit dem sich mehr als 40 Elementen in der Gra-

Graphitküvette mit Nachweisgrenzen zwischen 0,01 und 10 pg nachweisen lassen (Welz und Sperling, 1997). Anwendungsbereiche der Atomabsorptionsspektrophotometrie sind die Analyse von Körperflüssigkeiten und Gewebe, biologischen Materialien, Umweltanalytik und Industrieprodukte.

Jedes Atom besteht aus einem Kern und Elektronen, die sich in bestimmten Bahnen um diesen Kern bewegen. Diese Bahnen entsprechen Energieniveaus. Durch Zufuhr bzw. Abgabe von Energie bewegen sich die Elektronen zwischen den verschiedenen Energieniveaus. Dieser Prozess des Energieaustausches lässt sich mit Spektroskopie verfolgen, da sich die ausgetauschte Energie einer Strahlung bestimmter Wellenlänge entspricht, die sich in einem Spektrum als Spektrallinie darstellt. Die Atomspektren enthalten Informationen über den Atombau der zu untersuchenden Elemente.

Die Atomabsorptionsspektrophotometrie ist ein aus der Flammenspektrometrie entwickeltes Verfahren der Absorptionsmessung, bei dem das Phänomen der Resonanzabsorption genutzt wird. Resonanzabsorption ist die Absorption eines, durch ein angeregtes Atom emittierten, Lichtquants durch ein nichtangeregtes Atom des gleichen Elements. Die Bestimmung erfolgt mit Hilfe eines sogenannten Absorptionsflammenphotometers. Eine Apparatur mit monochromatischer Lichtquelle, einem mit einem Zerstäuber versehenen, der Verdampfung der Probe dienenden Brenner und einer mit entsprechenden Detektoren versehenen und mit einem Verstärker ausgestatteten Anzeigevorrichtung.

Zur Bestimmung der zu untersuchenden Probe wird diese verdampft, anschließend wird durch den Dampf der Analyseprobe das Licht des in der Probe gesuchten Elements geschickt, wobei im positiven Fall die absorbierte Lichtmenge direkt proportional der in der Probe enthaltenen Substanzmenge ist.

Wenn ein Gas im atomaren Zustand von polychromatischem Licht durchdrungen wird, absorbiert es Strahlung ganz bestimmter Wellenlänge. Durch

eine elektrischen Glimmentladung wird mit einer Hohlkathodenlampe das Emissions-Spektrum des zu bestimmenden Elementes erzeugt. Im Strahlengang des polarisierenden Lichtes befindet sich, in der Atomisierungseinheit, die zu analysierende Probe im Gaszustand. Die Atome der zu analysierende Probe absorbieren im Bereich der Resonanzlinie.

Als Atomisierungseinheit wird in der Flammen-AAS eine Acetylen-Luft-Flamme eingesetzt, mit der ca. 2550 K erreicht werden können. Bei der in dieser Studie verwendeten spektrometrischen Methode wurde die Probe elektrothermisch, durch einen Graphitrohrofen, atomisiert. Das Atomisierungsverfahren hat die Aufgabe, die Probe zu verdampfen und thermisch zu zersetzen, so daß im Aerosol möglichst viele Atome vorliegen.

Durch die Probe wird die Intensität des Primärlichtes abgeschwächt. Mit Hilfe eines Monochromators wird nur der Bereich der Resonanzlinien betrachtet. Die Schwächung der Resonanzlinie wird vom Detektor registriert und in Form des reziproken Spektrums schließlich an eine Ausgabeeinheit weitergegeben. Die Intensität der Resonanzlinien steht in unmittelbarem Zusammenhang zur Zahl der absorbierenden Teilchen, entsprechend des Lambert-Beer'schen Gesetzes:

$$A = e * c * d$$

e = spektrale Absorptionskonstante

d = Flammenlänge

c = Konzentration

Die Lichtstrahlung im Atomisator kann jedoch nicht nur durch Atomabsorption, sondern auch durch eine Reihe anderer Effekte abgeschwächt werden. Störungen können hier durch die Bildung von Molekülen (im Grundzustand), von angeregten Molekülen, Ionen, angeregten Atomen und Radikalen auftreten. Hierzu gehören auch Absorption und Streuung von der Strahlung durch Gase und Partikel, mit denen die Umwelt oder die zu untersuchende

Probe kontaminiert sind. Diese werden unter dem Begriff „Untergrund-Absorption“ zusammengefasst.

Da es bis heute kein Verfahren gibt, das ausschließlich die Absorption des zu analysierenden Substrats mißt, muß außer der Gesamtabsorption auch die Untergrundabsorption gemessen werden und von der Gesamtabsorption abgezogen werden (Untergrundkorrektur). Man kann den von Zeeman 1896 entdeckten magneto-optische Effekt zur Untergrund-Kompensation bei der Atomabsorptionsspektroskopie heranziehen, nach dem Spektrallinien in mehrere Einzellinien aufgespalten werden, wenn Emission oder Absorption in Anwesenheit eines starken Magnetfelds erfolgt. Bei den entsprechend ausgestatteten Geräten spricht man deshalb von Zeeman-Atomabsorptionsspektrophotometrie.

Um die störenden Einflüsse von Begleitsubstanzen zu beseitigen, die besonders in organischen Proben vorhanden sind, werden die Proben, speziell bei der Graphitrohrfenster AAS, chemisch modifiziert.



Abb. 8: Graphitrohr - AAS 5 EA, CARL-ZEISS-TECH. Vollautomatisches Atomabsorptionsspektrophotometer zur Ultrapurenanalytik an Realproben mit komplizierter Matrix.

Die Anwendungsbreite der AAS ist aufgrund ihrer Spezifität und der relativ hohen Störfreiheit sehr groß. Sie eignet sich zur Bestimmung von Substanzmengen im Nanogramm-Bereich. Vorteilhaft sind insbesondere die kur-

ze Meßzeit und die kaum vorhandene Beeinträchtigung oder Verfälschung der Meßergebnisse.

2.5 Bestimmung von Kobalt und Chrom mit der AAS

Spurenelemente in Körperflüssigkeiten werden heute bevorzugt mit dem Verfahren der Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrophotometrie (GF-AAS) bestimmt, da für dieses Verfahren kein weiterer Aufschluß der Proben nötig ist. Da sich die Ergebnisse der Untersuchungen von Spurenelementen im Bereich der Nachweisgrenze von der Atomabsorptionsspektrophotometrie befinden, sind die Anforderungen an die Qualität der Proben sehr hoch. Nur dadurch wird die Richtigkeit der Ergebnisse gewährleistet. So sollte möglichst kontaminations- und verlustfrei, von dem Zeitpunkt der Entnahme über den Probentransport bis hin zu der Messung, gearbeitet werden (Welz und Sperling, 1997). Die größte Fehlerquelle bei der Bestimmung von Chrom liegt in der Kontamination bei Probenentnahme, -transport und -aufbewahrung. Für die Bestimmung von Chrom im Blutserum wird heute fast ausschließlich das Verfahren der GF-AAS verwendet.

2.6 Normwerte für die Bestimmung von Kobalt und Chrom im Serum

Die in der Literatur angegebenen Normwerte entsprechen nicht den angegebenen Referenzbereichen des in dieser Untersuchung verwendeten GF-AAS. Aus diesem Grund beziehen sich alle folgenden Daten nicht auf die in der Literatur angegebenen Normwerte, sondern auf den im Labor ermittelten Referenzbereich. Der Referenzbereich wird sowohl für Kobalt als auch für Chrom mit Serumwerten $< 1,0 \mu\text{g/L}$ angegeben. Diese Werte wurden anhand eines Normalpools festgelegt und es erscheint die direkte Bezugnah-

me auf das hier verwendete Atomabsorptionsspektrophotometer, aufgrund der Empfindlichkeit der Methodik, günstiger.

Nach Angaben aus der Literatur liegt der Normwert für Chrom in Serum oder Plasma bei 0,1-0,2 µg/l. Da dieser Wert an der Nachweisgrenze der Technik der AAS liegt, ist die Qualität der verwendeten Apparatur von besonderer Bedeutung (Welz und Sperling, 1997). Der Normwert für Kobalt liegt nach Welz unterhalb der Bestimmungsgrenze der GF-AAS. Er wird bei < 0,1 µg/l angenommen (Welz und Sperling, 1997).

3. Ergebnisse

Von den 38 in dieser Studie untersuchten Probanden wurden zunächst die Mittelwerte der Kobalt- bzw. Chromserumkonzentration ermittelt. Diese sind, ergänzt durch die Standardabweichung und dem maximalem bzw. minimalem Blutwert, Tabelle 6 zu entnehmen.

Tab.6: Mittelwerte, Standardabweichung und Range für die Kobalt- und Chromkonzentrationen zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten der Probanden

Kobaltwerte ($\mu\text{g/L}$)	Mittelwerte	Standardabw.	maximaler Wert	minimaler Wert
A	0,724	0,605	2,2	0,1
B	1,124	0,93	4,5	0,1
C	17,38	9,894	46,7	1,4
D	1,463	0,838	3,9	0,1
E	0,911	0,544	1,9	0,1
Chromwerte ($\mu\text{g/L}$)				
A	1,134	0,934	4,6	0,1
B	3,074	2,296	9,9	0,1
C	5,55	2,738	11,2	1,2
D	3,142	2,42	8,6	0,1
E	1,234	0,627	2,8	0,1

Bei drei der Probanden wurde exemplarisch in den ersten 24 Stunden nach der Operation der Urin gesammelt und anschließend die Kobalt- und Chromkonzentrationen bestimmt. In allen drei Proben fanden sich deutliche erhöhte Metallkonzentrationen, die in folgender Tabelle aufgeführt sind.

Tab.7: Kobalt- und Chromkonzentrationen im postoperativ bestimmten 24-Stunden Sammelurin von drei Patienten (Referenzbereich $<1,0 \mu\text{g/L}$)

Kobaltwerte ($\mu\text{g/L}$)	Chromwerte ($\mu\text{g/L}$)
4,0	3,1
7,1	2,1
5,4	2,4

3.1 Mittelwerte der Blutentnahmen

In den folgenden Abbildungen sind die Mittelwerte der Kobalt- und Chromserumkonzentrationen zu den fünf Blutentnahmezeitpunkten dargestellt.

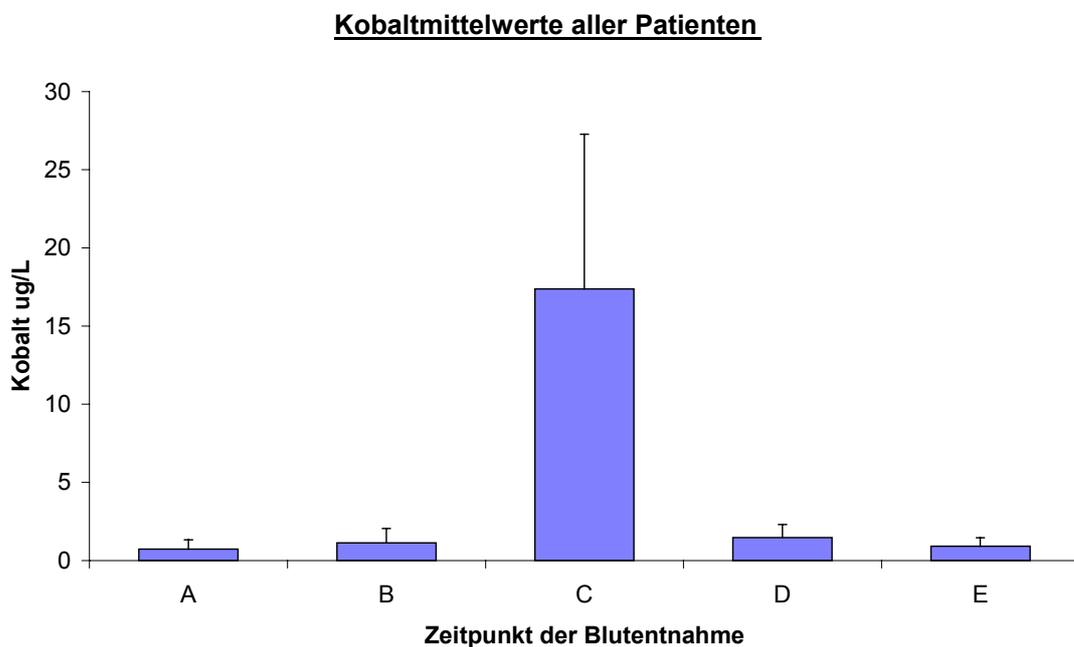


Abb. 9: Kobaltnittelwerte der untersuchten Probanden in $\mu\text{g/L}$ zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten (A = präoperativ, B = postoperativ, C = Transfundat, D = Posttransfusionem, E = 1.Tag postoperativ)

Die Abbildung 9 zeigt die Mittelwerte und die Standardabweichung der Blutkobaltkonzentrationen zu den fünf Blutentnahmen. Der Zeitpunkt A entspricht dem präoperativen Blutwert. Der Kobaltnittelwert zum Zeitpunkt A liegt im oberen Normbereich. Der direkt postoperativ gemessene Mittelwert (B) ist mit $1,7 \mu\text{g/l}$ fast doppelt so hoch wie der Ausgangswert. Der Wert C, der aus dem Retransfundat bestimmte Mittelwert, liegt fast 20fach höher als der Ausgangswert (A). Auch die Standardabweichung ist hier am ausge-

prägtsten. Der vierte, kurz nach Gabe der Retransfusion bestimmten Wert (D) ist im Vergleich zu Wert B etwas abgesunken, liegt jedoch immer noch deutlich über dem Normbereich. Der fünfte Kobaltnittelwert (E), am ersten Tag postoperativ bestimmt, liegt wieder im oberen Normbereich. Wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich fällt der t-Test für gepaarte Stichproben in jedem Fall signifikant aus, d. h. die Unterschiede zwischen den Serumkonzentrationen zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten sind statistisch signifikant.

Tab.8: t-Test für gepaarte Stichproben der Kobaltwerte zu den verschiedenen Entnahmezeiten

Blutentnahmen (Co)	Paare	Korrelation (Signifikanz)	t-Wert (Signifikanz)
A-B	38	0,2 (n.s.)	-2,45 (0,01)
B-C	38	0,2 (n.s.)	-10,13 (<0,001)
C-D	38	0,35 (0,03)	-10,05 (<0,001)
D-E	38	0,5 (0,001)	-4,6, (<0,001)

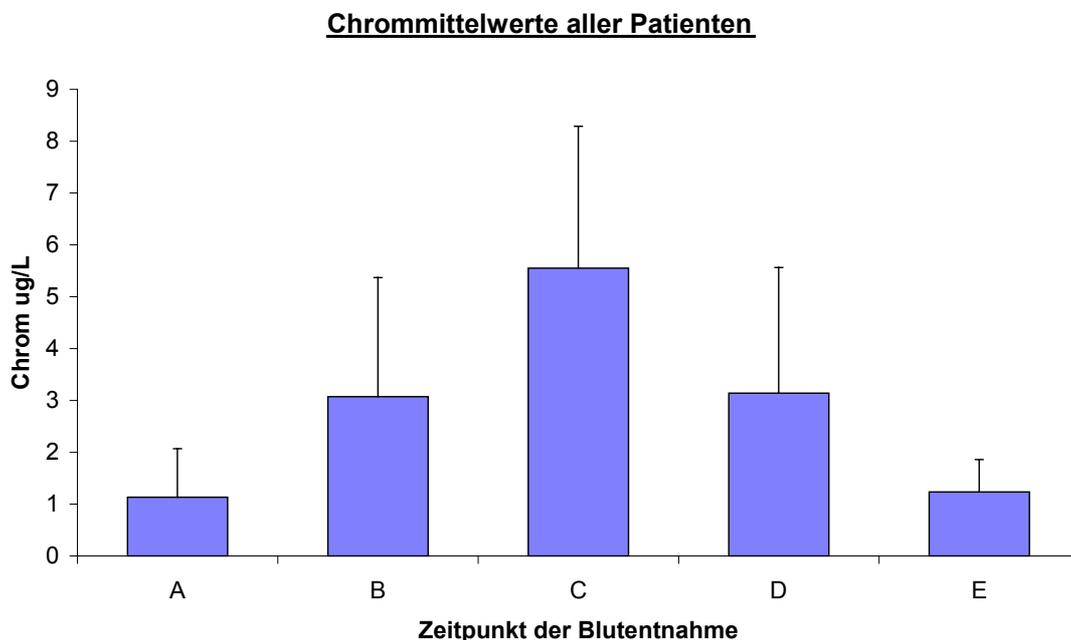


Abb. 10: Chrommittelwerte der untersuchten Probanden in µg/L zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten (A = präoperativ, B = postoperativ, C = Transfundat, D = Posttransfusionem, E = 1.Tag postoperativ)

Ein ähnliche Bild ergibt sich, wie aus Abbildung 10 hervorgeht, für die mittleren Chromwerte. Hier liegen die präoperativ bestimmten Ausgangswerte (A) knapp über den Normwerten für die Blutchromkonzentration. Der Chromwert B ist auch hier deutlich angestiegen und fast dreimal so hoch wie Wert A. Der aus dem Retransfundat bestimmte Mittelwert (C) liegt für Chrom sechsfach höher im Vergleich zum Ausgangswert (A) der mittleren Kobaltkonzentration.

Ebenfalls ist der kurz nach Gabe der Retransfusion bestimmte Wert D gegenüber Wert B nur sehr gering angestiegen. Der fünfte Kobaltmittelwert (E), am ersten Tag postoperativ bestimmt, liegt etwas oberhalb des Normbereiches.

Auch hinsichtlich der Chromwerte fällt der t-Test für gepaarte Stichproben in jedem Fall signifikant aus, d. h. die Unterschiede zwischen den Serumkonzentrationen zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten sind ebenfalls hoch.

Tab.9: t-Test für gepaarte Stichproben der Chromwerte zu den verschiedenen Entnahmezeiten

Blutentnahmen (Cr)	Paare	Korrelation (Signifikanz)	t-Wert (Signifikanz)
A-B	38	0,3 (n.s.)	-5,35 (<0,001)
B-C	38	0,6 (<0,001)	-6,44 (<0,001)
C-D	38	0,6 (<0,001)	-6,1 (<0,001)
D-E	38	0,3 (n.s.)	-5 (<0,001)

Kobalt- und Chrommittelwerte ohne Wert C

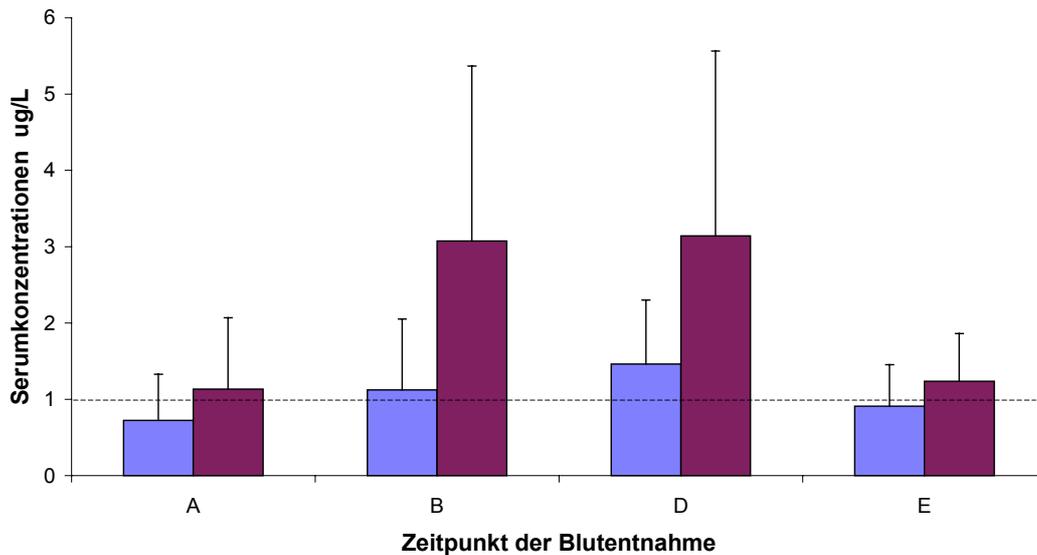


Abb. 11: Kobalt- und Chrommittelwerte der untersuchten Probanden in $\mu\text{g/L}$ zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten, ohne den aus dem Retransfundat bestimmten Wert (Kobalt = hell, Chrom = dunkel, gestrichelte Linie entspricht dem oberen Normwert, A = präoperativ, B = postoperativ, D = Posttransfusionem, E = 1.Tag postoperativ)

In dieser Graphik (Abb. 11) sind die Kobalt- und Chrom-Mittelwerte ohne Wert C dargestellt. Einmal gehört der Wert C, da dieser Wert nicht von den Patienten direkt abgenommen wurde sondern aus dem Retransfusions-system stammt, nicht in die Reihe der anderen Werte. Daher sollen aus dieser Graphik die Abfolge der Blutkonzentrationsänderungen deutlicher werden. Zum anderen sind die „C-Werte“ sowohl für Kobalt, als auch für Chrom so hoch, daß die Unterschiede zwischen den übrigen Werte aus den bisherigen Graphiken noch nicht deutlich genug hervorgehen.

Deutlich erkennbar sind die Chromwerte insgesamt höher als die Kobaltwerte. Der Chromausgangswert (A) befindet sich, im Gegensatz zum dem Chromwert, nicht im Normbereich. Bei beiden Metallen sind die Werte postoperativ (B) deutlich über den Normbereich angestiegen, haben sich nach Gabe der Retransfusion jedoch nicht weiter erhöht und sind ca. 24h später wieder fast auf die Ausgangswerte abgefallen (E).

3.2 Bluteinzelwerte

In den Folgenden Abbildungen werden die Kobalt- und Chromwerte noch einmal im Einzelnen dargestellt.

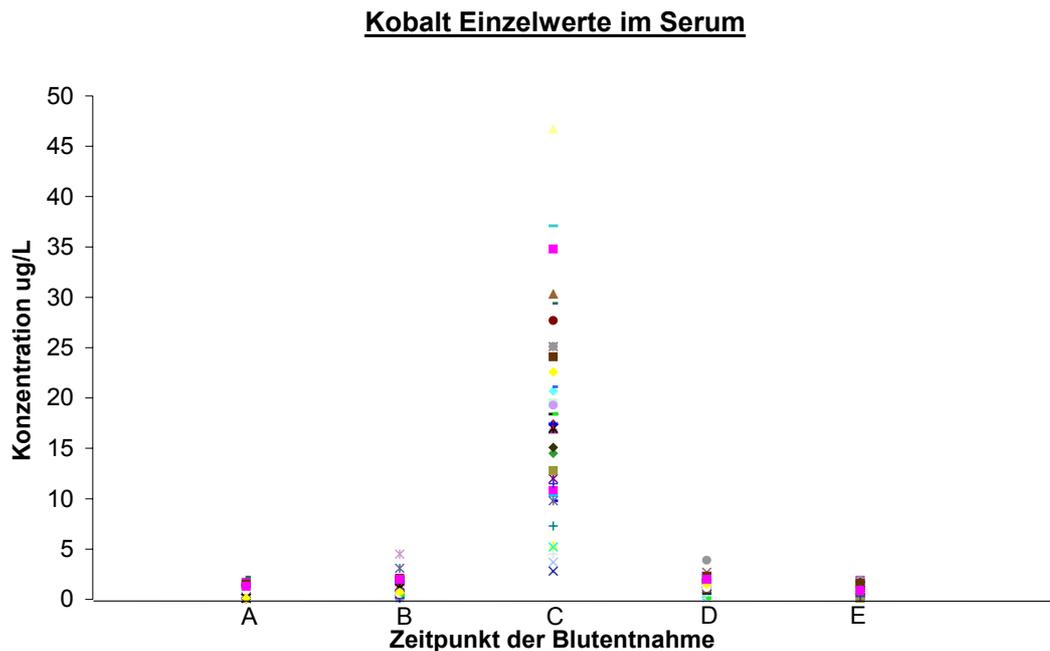


Abb. 12: Kobaltwerte der untersuchten Probanden in $\mu\text{g/L}$ zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten (A = präoperativ, B = postoperativ, C = Transfundat, D = Posttransfusionem, E = 1.Tag postoperativ)

In Abbildung 12 ist die Verteilung der Kobaltwerte aller Patienten dargestellt. Deutlich ist zu sehen, daß die Ausgangswerte (A) und die am 1. Tag postoperativ gemessenen Werte (E) fast aller Patienten im Normbereich liegen. Auch der leichte Anstieg der Kobaltblutkonzentrationen postoperativ (B) und posttransfusionem (D) ist erkennbar. Hier fällt schon eine etwas breitere Streuung der Werte auf, die jedoch im Retransfundat (C) bei weitem am ausgeprägtesten ist. Die aus dem Retransfundat (C) bestimmten Werte lie-

gen alle oberhalb des Normbereiches und streuen bis zum 40fachen der Ausgangswerte.

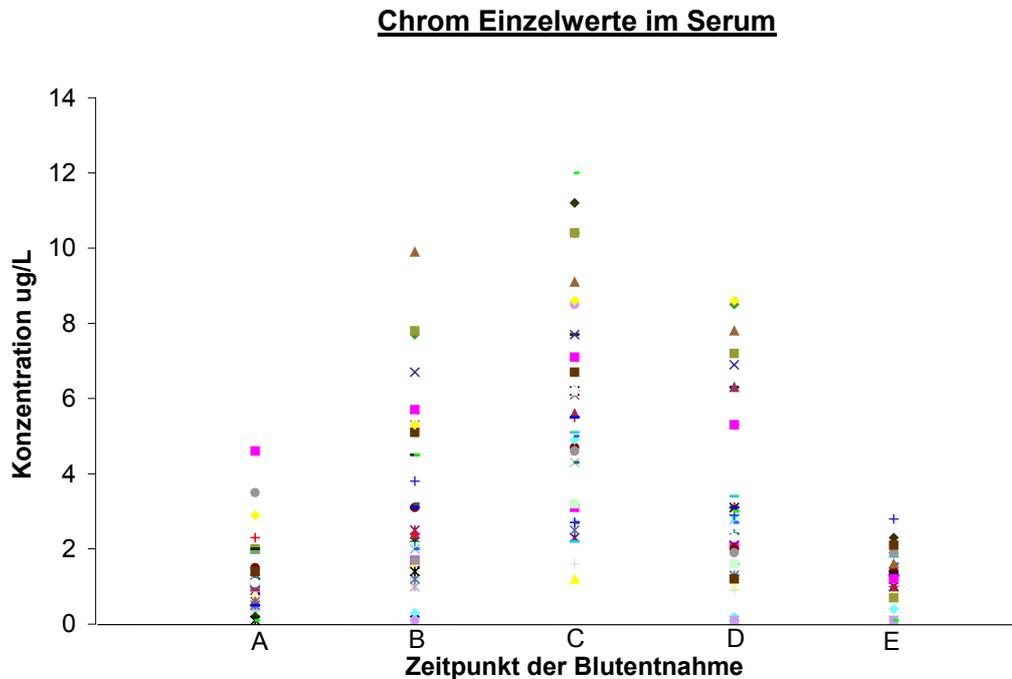


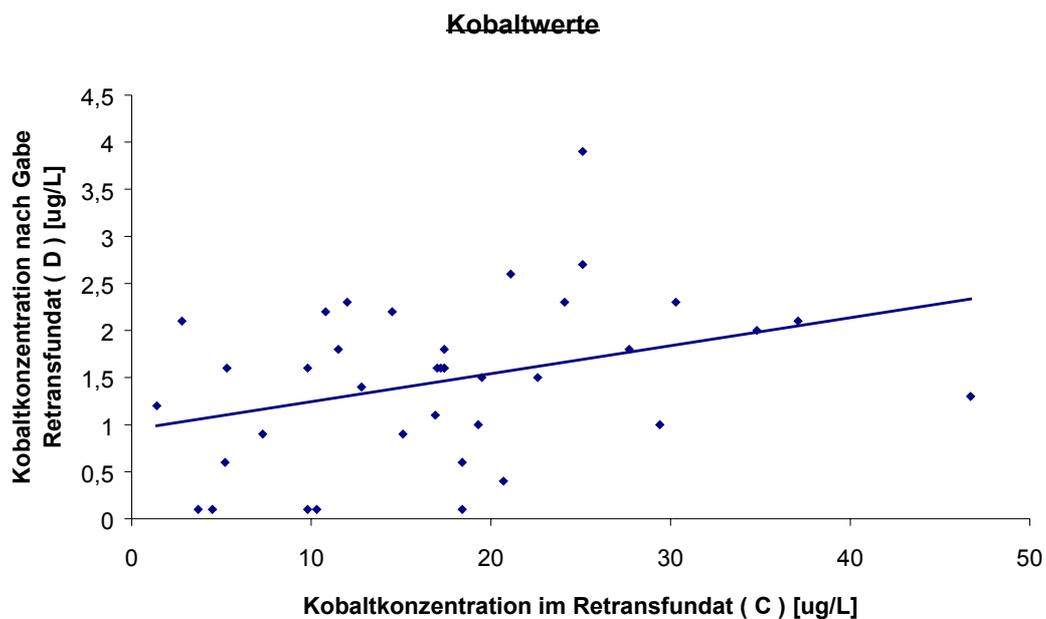
Abb. 13: Chromwerte der untersuchten Probanden in $\mu\text{g/l}$ zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten (A = präoperativ, B = postoperativ, C = Transfundat, D = Posttransfusionem, E = 1.Tag postoperativ)

In dieser Abbildung (Abb. 13) sind die einzelnen Chromwerte aller Patienten dargestellt. Insgesamt fällt, im Vergleich zu den Kobaltwerten, eine breitere Streuung aller Werte auf. Auch von den Ausgangswerten (A) und den am 1. Tag postoperativ gemessenen Werten (E) liegen viele oberhalb des Normbereiches.

Der Anstieg der Chromblutkonzentrationen direkt postoperativ (B) und posttransfusionem (D) ist deutlich erkennbar. Die im Retransfundat (C) bestimmten Chromwerte sind am höchsten und auch am breitesten gestreut. Sie liegen alle oberhalb des Normbereiches und streuen bis zum 12fachen der Ausgangswerte.

3.3 Einfluß des Retransfundatblutes [C] auf den „Posttransfusions“ Blutwert [D]

In den beiden folgenden Abbildungen wird untersucht, ob die Metallkonzentration im Patientenblut, gemessen nach der Autotransfusion, abhängig ist von der Metallkonzentration im Retransfundat. Zu diesem Zweck wurden die Werte C und D miteinander korreliert.



Der Zusammenhang zwischen der Höhe der Kobaltkonzentration aus dem Retransfusionssystem (C) und der Kobaltkonzentration direkt nach Gabe der Retransfusion im Blut des Probanden (D) wird in der obigen Abbildung dargestellt. Die Trendlinie ist in einem Winkel von ca. 15° ansteigend. Es findet

sich eine schwach ausgeprägte positive Korrelation zwischen Zeitpunkt C und D.

Der errechnete Korrelationskoeffizient (r) beträgt für die Werte C und D: $r = 0,35$ und die Signifikanz liegt bei: $p = 0,031$. Es liegt eine signifikante positive Korrelation zwischen den Werten C und D vor.

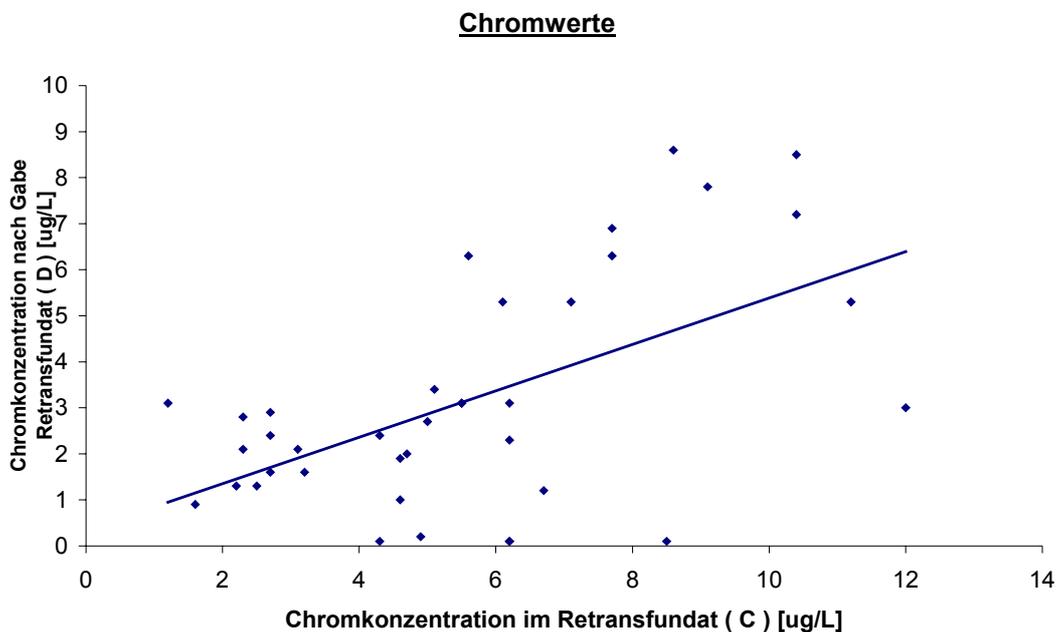


Abb. 15: Aus dem Transfundat bestimmte Chromwerte $\mu\text{g/L}$ werden in der Abbildung gegen, nach Abschluß der Autotransfusion bestimmte, Werte aufgetragen

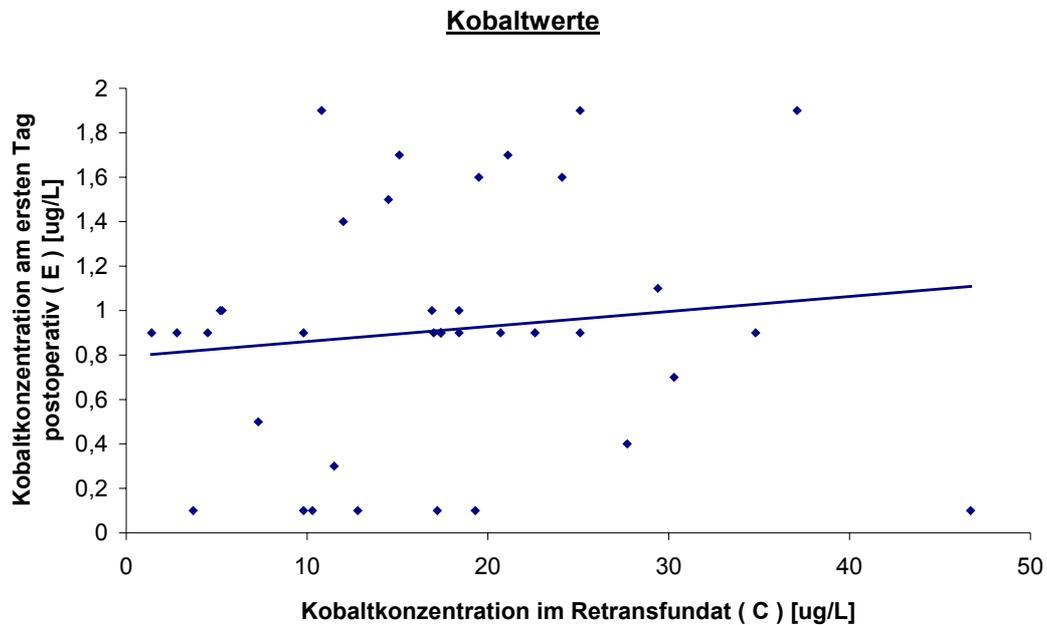
In der Abbildung 15 wird die Korrelation zwischen der Höhe der Chromkonzentration aus dem Retransfusionssystem (C) und der Chromkonzentration direkt nach Gabe der Retransfusion im Blut des Probanden (D) dargestellt. Die Trendlinie ist, genau wie bei den Kobaltwerten, ansteigend. Der Winkel beträgt ca. 20° . Es findet sich ebenfalls eine positive Korrelation zwischen Zeitpunkt C und D.

Der Korrelationskoeffizient (r) für die Chromwerte C und D beträgt: $r = 0,57$ bei einer Signifikanz von $p = < 0,001$. Damit liegt für Chrom eine hochsignifi-

kante Korrelation zwischen den Retransfundatwerten (C) und den Posttransfusionswerten (D) vor.

3.4 Einfluß des Retransfundatblutes [C] auf den postoperativen Blutwert [E]

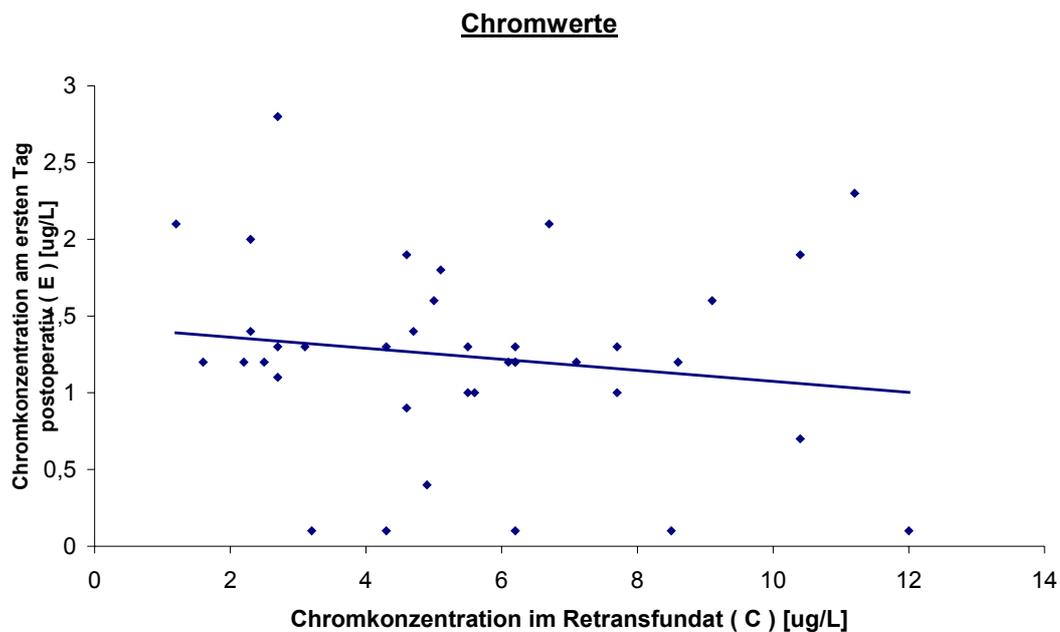
Die folgenden beiden Abbildungen zeigen die Korrelation zwischen dem Retransfundatwert (C) auf den postoperativ bestimmten Blutwerten (E).



Die Korrelation zwischen den Kobaltwerten (C), entnommen aus dem Retransfundat, und den am ersten Tag postoperativ bestimmten Werten (E) und die zugehörige Trendlinie sind in der obigen Abbildung (Abb. 16) dargestellt. Wie aus der Graphik ersichtlich, sind die Werte weit gestreut und die Trendlinie ist nahezu waagrecht.

Der Korrelationskoeffizient beträgt für diese Abbildung $r = 0,123$. Die Signifikanz beträgt $p = 0,462$. Es liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Retransfundatwerten (C) und den postoperativ bestimmten Blutwerten (E) vor.

Die Korrelation zwischen dem postoperativen Serummetallwert (B) und der Metallkonzentration im Retransfundat (C) wurde hier nicht mehr graphisch dargestellt. Rechnerisch ergibt sich für Kobalt keine signifikante Korrelation ($r = 0,2$, $p = \text{n.s.}$), für Chrom dagegen eine signifikante Korrelation ($r = 0,6$, $p = <0,001$).



Die Korrelation zwischen den Chromwerten (C), entnommen aus dem Retransfundat, und den am ersten Tag postoperativ bestimmten Chromwerten (E) ist in dieser Graphik (Abb. 17) dargestellt. Wie aus der Graphik er-

sichtlich verläuft die Trendlinie leicht absteigend. Es liegt folglich eine schwach negative Korrelation zwischen den Werten (C) und (E) vor.

Schlußfolgernd ergibt sich auch für Chrom kein Zusammenhang zwischen der Chromkonzentration aus dem Retransfundat und der Blutkonzentration am ersten Tag postoperativ. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = -0,157$ bei einer Signifikanz von $p = 0,347$.

3.5 Einfluß der Retransfusion auf die Serumkonzentration des Patientenblutes

Um den Einfluß der Retransfusion auf die Blutmetallkonzentration genauer beurteilen zu können, wurde die absolute retransfundierte Metallmenge für jeden Patienten errechnet und anschließend mit der Metallkonzentration nach Gabe der Retransfusion korreliert.

$$\text{Metallmenge (R1)} = \text{Retransfundatwert (C)} \times \text{Retransfusion (ml)}$$

Grundlage für die Rechnung war die Bestimmung der absoluten Menge des transfundierten Metalles. Dieser Wert wurde errechnet, indem die Menge des rücktransfundierten Blutes, die bei jedem Probanden in ml dokumentiert worden war, und die Metallkonzentration des Retransfundates (C) für jeden Probanden miteinander multipliziert wurden.

Der daraus resultierende Wert R1 (μg) wird der gemessenen Metallblutkonzentration (D) in den folgenden beiden Abbildungen gegenübergestellt.

Einfluß der Retransfusion auf die Blutkobaltkonzentration

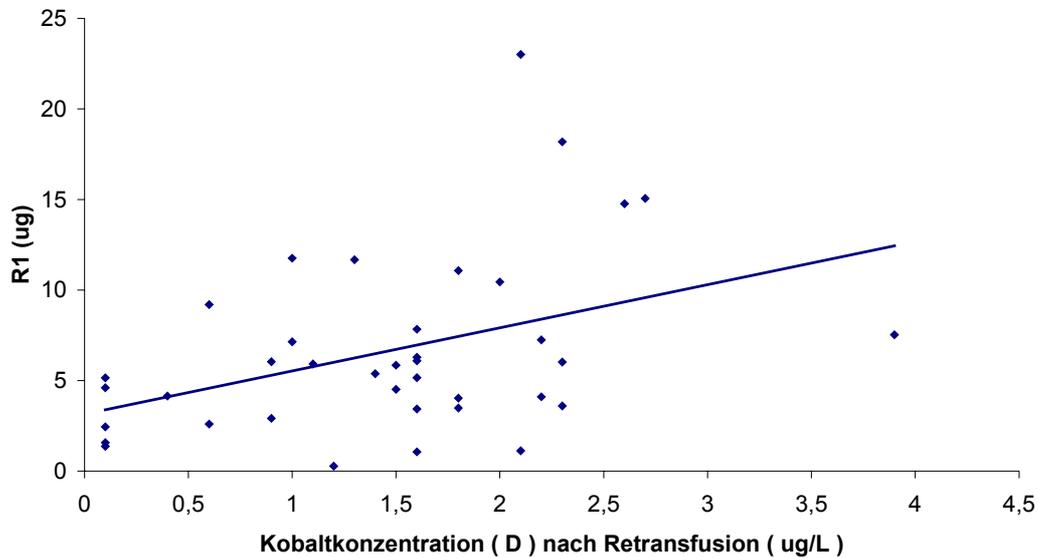
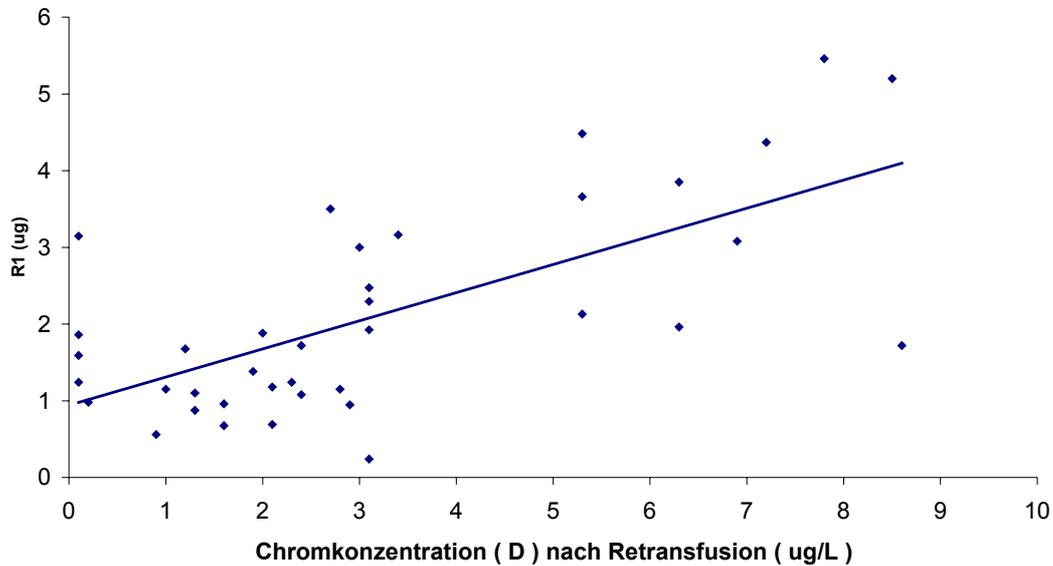


Abb. 18: Es liegt eine positive Korrelation zwischen der retransfundierten Kobaltmenge und der anschließend bestimmten Serumkobaltkonzentration auf einem niedrigen Signifikanzniveau vor.

In der Darstellung des Einflusses der Kobaltmenge des Retransfundates in μg auf die Kobaltblutmenge nach Gabe der Retransfusion (D) sind die Werte in der Abbildung weit gestreut. Die Trendlinie ist in einem Winkel von ca. 10° ansteigend.

Die Korrelation beträgt $r = 0,41$ bei einer Signifikanz von $p = 0,011$. Damit liegt eine positive Korrelation zwischen der retransfundierten Kobaltmenge und der anschließend bestimmten Serumkobaltkonzentration auf einem niedrigen Signifikanzniveau vor.

Einfluß der Retransfusion auf die Blutchromkonzentration



Die Werte in der Darstellung des Einflusses der Chrommenge des Retransfundates in μg auf die Chromblutmenge nach Gabe der Retransfusion (D) orientieren sich etwas stärker als die Kobaltwerte an der Trendlinie. Diese ist in einem Winkel von ca. 16° ansteigend.

Die Korrelation zwischen diesen beiden Werten hat den errechneten Wert $r = 0,67$. Die Signifikanz beträgt $p = <0,001$. Es liegt folglich eine positive Korrelation zwischen der retransfundierten Chrommenge und der anschließend bestimmten Serumchromkonzentration auf einem hohen Signifikanzniveau vor.

3.6 Einfluß der Retransfusion, der Flüssigkeitsgabe und des Hämatokritwertes auf die Blutmetallkonzentration

Der Hintergrund für die folgende Gleichung war die Überlegung, daß eine Veränderung der Zusammensetzung des Blutes durch die Gabe von Blutkonserven, Plasmalösungen und Elektrolytlösungen, die jedem Patienten in unterschiedlicher Menge während und nach der Operation zugeführt werden, einen Einfluß auf die gemessenen Metallkonzentrationen haben kann. Insbesondere kann, nach bisherigem Wissensstand, eine veränderte Erythrozytenanzahl einen Einfluß ausüben, da, wie bereits weiter oben beschrieben, die Metallionen im Blut erythrozytengebunden und in den Erythrozyten vorliegen.

Dem gemeinsamen Einfluß der obengenannten Größen wurde versucht sich mittels folgender Formel zu nähern.

$$\text{Einflußgröße R2 } (\mu\text{g/l}) = \frac{(R \text{ (Ltr.)} \times C \text{ } (\mu\text{g/Ltr.}))}{\text{Blut + Elektrolytzufuhr (Ltr.)}} \times \frac{(1 - \text{Hk A } (\%))}{(1 - \text{Hk B } (\%))}$$

R = Menge des Retransfundates

C = Metallkonzentration aus Retransfundat

Hk A = Hämatokritwert präoperativ

Hk B = Hämatokritwert 1. Tag postoperativ, nach Abschluß der Flüssigkeitsgabe

Für die Gleichung wird angenommen, daß die dem Probanden zugeführte Menge Kobalt oder Chrom, errechnet durch R x C im Zähler, einen steigenden Einfluß auf die Blutmetallkonzentration des Probanden hat. Demgegen-

über sollen die zugegebenen Flüssigkeiten einen senkenden Einfluß auf die Blutmetallwerte haben und werden daher im Nenner einbezogen. Dieser Teil der Gleichung wird mit dem Quotienten der Hämatokritwerte, d.h. mit der Serumkonzentration, multipliziert.

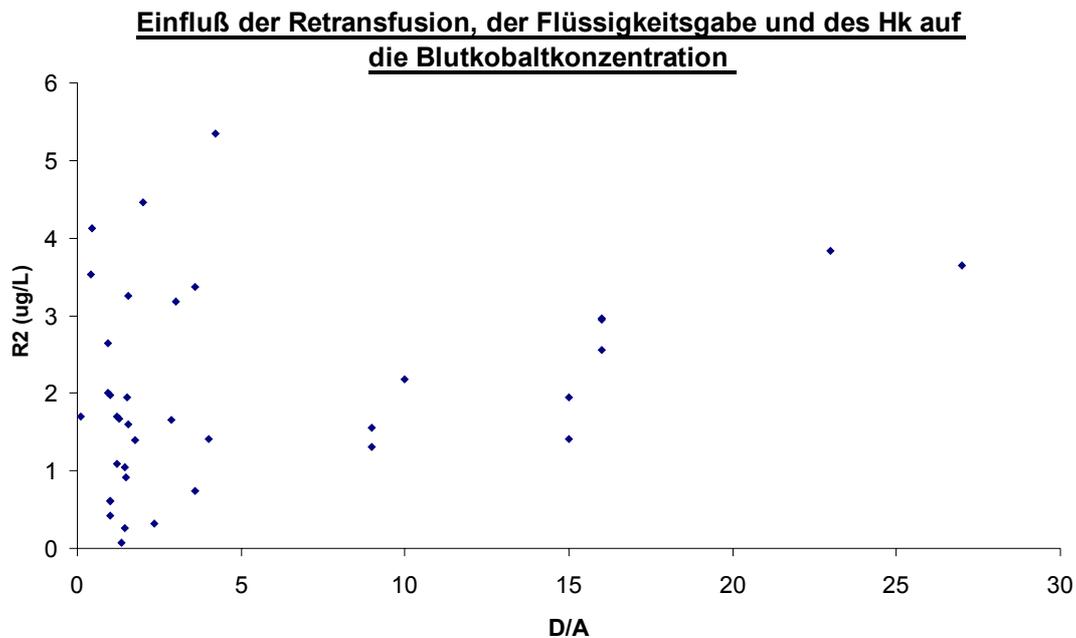


Abb. 20: Zwischen der Einflußgröße R2 und D/A liegt für die Kobaltwerte eine schwach positive Korrelation auf einem niedrigen Signifikanzniveau vor.

Die Abbildung zeigt die Korrelation zwischen der errechneten Einflußgröße (R2) und dem Quotienten aus der posttransfusionem bestimmten Kobaltkonzentration (D) und der Ausgangskobaltkonzentration (A). Die einzelnen Werte sind weit gestreut. Es liegt eine schwach positive Korrelation $r = 0,32$ auf einem niedrigen Signifikanzniveau $p = 0,05$ vor, so daß sich die oben genannten Einflußgrößen allenfalls als Trend auffassen lassen. Aus dem Ergebnis läßt sich ableiten, daß weniger als 20 % der Varianz der Kobaltwerte durch die Einflußnahme der Flüssigkeitsgaben oder den Hämatokrit erklären lassen.

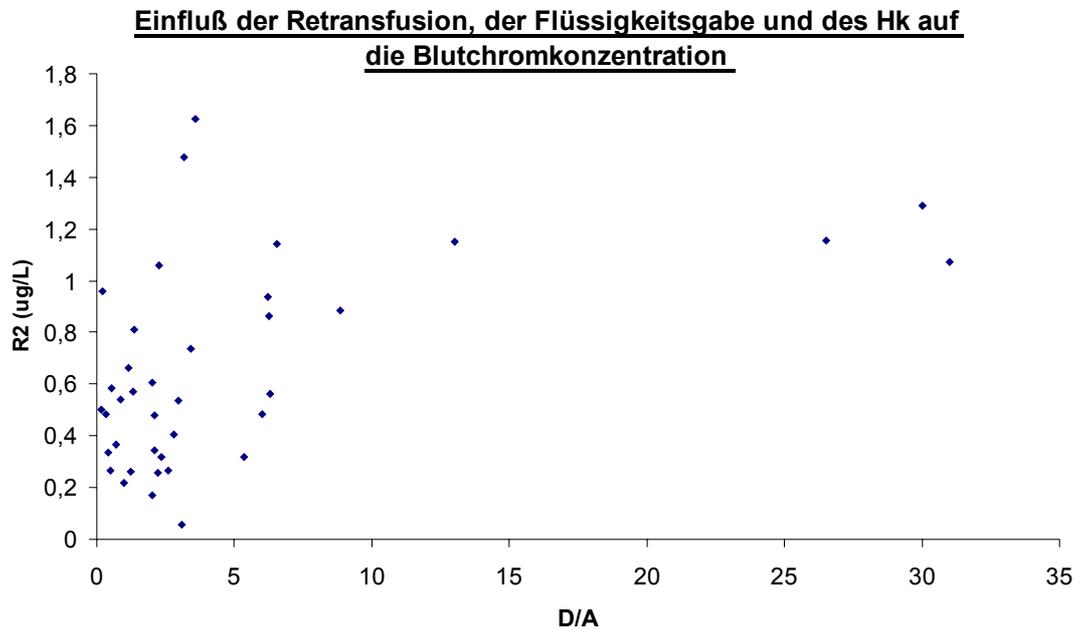


Abb. 21: Zwischen der Einflußgröße R2 und D/A liegt für die Chromwerte eine signifikante positive Korrelation vor.

Die Abbildung zeigt ebenfalls die Korrelation zwischen der errechneten Einflußgröße (R2) und dem Quotienten aus der posttransfusionem bestimmten Kobaltkonzentration (D) und der Ausgangskobaltkonzentration (A).

Die Korrelation der Werte beträgt $r = 0,506$ bei einer hohen Signifikanz von $p = 0,001$. Immerhin ca. 25 % der Varianz der Chromwerte lassen sich durch die Einflußnahme der Flüssigkeitsgaben und des Hämatokrits erklären.

Vergleich der Werte von Patienten mit/ohne Endoprothese in der Vorgeschichte

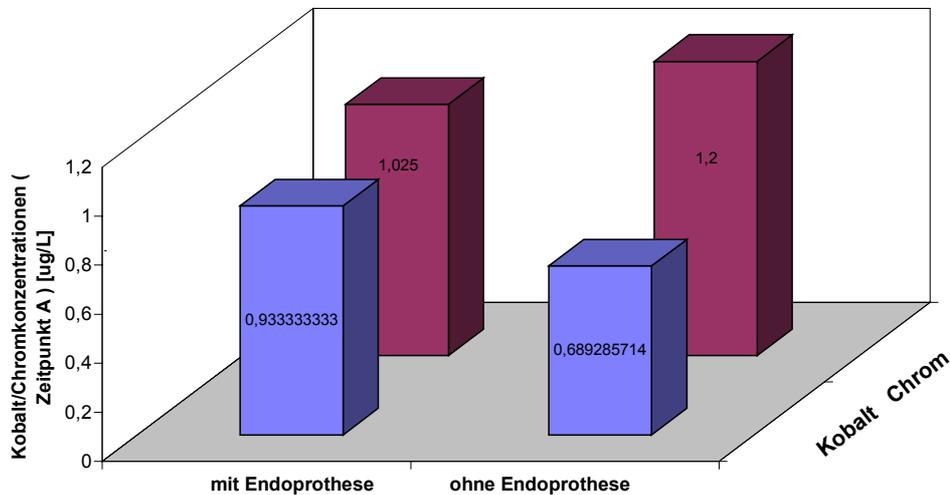


Abb. 22: In diesem Säulendiagramm sind in der ersten Reihe die präoperativen Kobaltwerte und in der zweiten Reihe die präoperativen Chromwerte von Patienten mit einer Endoprothese bereits zum Zeitpunkt der Operation und erstimplantierten Patienten abgebildet.

In der obigen Abbildung sind die Kobalt und Chrom Ausgangskonzentrationen erstimplantierter Probanden und die Ausgangskonzentrationen der Probanden, die bereits eine Endoprothese haben, aufgezeichnet. Da in einigen Studien eine grundsätzlich und dauerhaft erhöhte Serummetallkonzentration bei Implantatträgern diskutiert wurde, ist dieser Vergleich hier dargestellt.

Sowohl für die Ausgangskobaltwerte als auch für die Ausgangschromwerte ergibt sich, wie in Tabelle 10 dargestellt, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen erstimplantierten Patienten und Patienten, die bereits eine Endoprothesenoperation in ihrer Vorgeschichte aufwiesen. Die Chrommittelwerte nicht-implantierter Patienten waren sogar diskret höher als die Chrommittelwerte von Implantatträgern. Jedoch waren insgesamt die Unterschiede zu vernachlässigen.

Tab. 10: Vergleich der präoperativen Kobalt (ACO) und Chrom (ACR) Mittelwerte von Probanden mit bereits einer Prothesenimplantation in der Vorgeschichte durch einen T-Test bei unabhängigen Stichproben

	Prothese in Vorgeschichte?	N	Mittelwert	SD	Levene-Test der Varianzgleichheit(F)	Sig.	T-Test für die Mittelwertgleichheit(T)	df	Sig. (2-seitig)
ACO	ja	12	0,93	0,49	3,66	0,06	1,45	36	0,15
	nein	26	0,63	0,65			1,61	27,75	0,12
ACR	ja	12	1,03	0,39	7,56	0,01	-0,48	36	0,64
	nein	26	1,18	1,12			-0,65	34,37	0,52

3.7 Vergleich der Kobalt und Chromwerte zwischen den Geschlechtern

Bei der getrennten Betrachtung der Kobalt- und Chromwerte der männlichen und weiblichen Probanden fallen nur geringfügige Unterschiede auf. In der linken Abbildung sind die Kobaltwerte dargestellt, in der rechten Abbildung die Chromwerte. Auch statistisch ergeben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede wie in Tabelle 11 dargestellt.

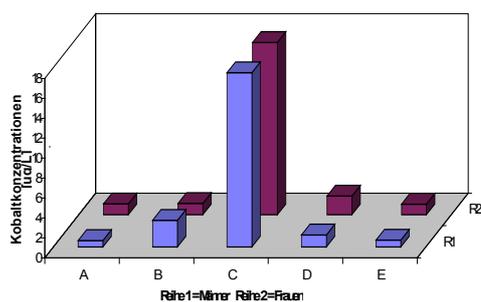


Abb. 23: Vergleich der Mittelwerte für Kobalt zwischen Männern (Reihe 1) und Frauen (Reihe 2)

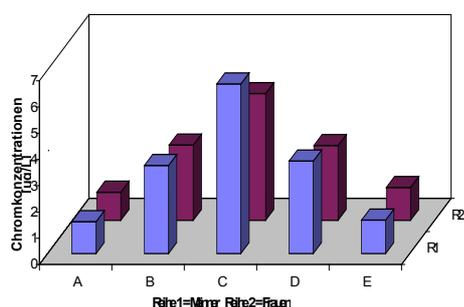


Abb. 24: Vergleich der Mittelwerte für Chrom zwischen Männern (Reihe 1) und Frauen (Reihe 2)

Tab. 11: Vergleich der Kobalt und Chrom Mittelwerte zwischen den Geschlechtern durch einen T-Test bei unabhängigen Stichproben

	Ge- schlecht	N	Mittel- wert	SD		Levene- Test (F)	Sig.	T-Test (T)	df	Sig. (2- seitig)
ACO	Frau	22	0,77	0,65	Varianzen gleich	0,06	0,81	0,57	36	0,57
	Mann	16	0,66	0,58	Varianzen ungleich			0,58		
ACR	Frau	22	1,08	0,74	Varianzen gleich	3,47	0,07	-0,43	36	0,67
	Mann	16	1,21	1,19	Varianzen ungleich			-0,39		
BCO	Frau	22	1,17	0,96	Varianzen gleich	0,36	0,55	0,37	36	0,71
	Mann	16	1,06	0,95	Varianzen ungleich			0,37		
CCO	Frau	22	17,30	11,15	Varianzen gleich	0,57	0,46	-0,06	36	0,96
	Mann	16	17,49	8,60	Varianzen ungleich			-0,06		
DCO	Frau	22	1,63	0,88	Varianzen gleich	0,03	0,85	1,42	36	0,17
	Mann	16	1,24	0,78	Varianzen ungleich			1,44		
ECO	Frau	22	1,01	0,59	Varianzen gleich	0,66	0,42	1,37	36	0,18
	Mann	16	0,77	0,47	Varianzen ungleich			1,42		
BCR	Frau	22	2,88	1,94	Varianzen gleich	2,72	0,11	-0,59	36	0,56
	Mann	16	3,34	2,82	Varianzen ungleich			-0,56		
CCR	Frau	22	4,89	2,07	Varianzen gleich	7,282	,011	-1,766	36	,086
	Mann	16	6,46	3,39	Varianzen ungleich			-1,639		
DCR	Frau	22	2,89	1,92	Varianzen gleich	7,214	,011	-,749	36	,459
	Mann	16	3,49	3,078	Varianzen ungleich			-,697		
ECR	Frau	22	1,22	0,51	Varianzen gleich	2,379	,132	-,180	36	,858
	Mann	16	1,26	0,79	Varianzen ungleich			-,168		

3.8 Vergleich der unterschiedlichen Prothesen

Die unterschiedlichen Prothesen werden hinsichtlich der Metallkonzentrationen der Probanden in den folgenden zwei Abbildungen verglichen. In der linken Abbildung sind die Kobaltwerte, in der rechten Abbildung die Chromwerte dargestellt.

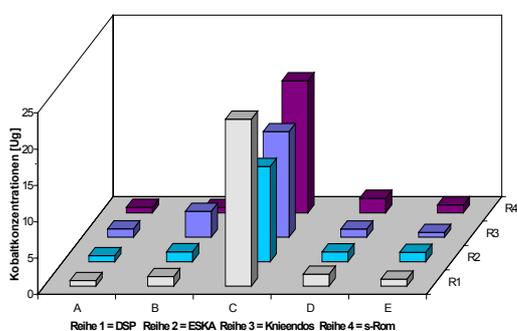


Abb. 23: Vergleich der Mittelwerte für Kobalt zwischen den vier verschiedenen Prothesen R1=DSP, R2=ESKA, R3=Knieendo, R4=S-Rom

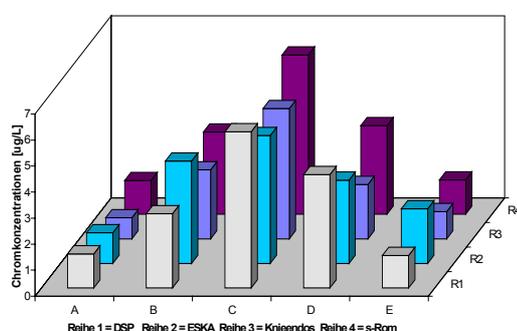


Abb. 24: Vergleich der Mittelwerte für Chrom zwischen den vier verschiedenen Prothesen R1=DSP, R2=ESKA, R3=Knieendo, R4=S-Rom

Die verschiedenen Endoprothesentypen unterscheiden sich nicht auffällig in der Kobalt- oder ihrer Probanden, obwohl teilweise Komponenten aus Titan gefertigt waren. Kein Endoprothesentyp liegt mit allen Blutwerten über den anderen Endoprothesentypen. Auch statistisch zeigten sich mittels einfaktorieller ANOVA keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Metallblutkonzentrationen zwischen den einzelnen Endoprothesentypen (Tabelle 12).

Tab. 12: Ergebnis mit Signifikanzniveau der einfaktorielle ANOVA zwischen den verschiedenen Prothesentypen

Zeitpunkt	F	Signifikanz
Kobalt		
A	1,09	0,37
B	0,27	0,85
C	1,13	0,35
D	2,44	0,08
E	0,25	0,86
Chrom		
A	0,19	0,91
B	0,06	0,98
C	1,74	0,18
D	0,47	0,71
E	1,85	0,16

3.9 Weitere mögliche Einflussgrößen

In der folgenden Tabelle sind weitere mögliche Parameter mit der Kobalt und Chrom Zunahme im Probandenblut (D/A) korreliert. Eine Abhängigkeit der Metallkonzentrationen von diesen Parametern kann ausgeschlossen werden, da keine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Blutmetallkonzentration und dem Gewicht, der Größe, dem Alter, oder dem Hb-Gehalt des Blutes prä- oder postoperativ ersichtlich ist.

	Kobalt r =	Chrom r =
Gewicht	0,28 (n.s.)	0,20 (n.s.)
Größe	0,05 (n.s.)	0,09 (n.s.)
Alter	-0,23 (n.s.)	-0,18 (n.s.)

Tab. 7: Korrelation und Signifikanzniveau von Gewicht, Größe und Alter der Probanden mit der Zunahme der Kobalt- bzw. Chromkonzentration im Blut.

4. Schlußfolgerungen

1. Regelmäßig läßt sich ein signifikanter Anstieg der Kobalt und Chrom Serumkonzentrationen im Verlauf von Hüft- und Knieendoprothesenimplantationen verzeichnen. Lokal entstehen sehr hohe Metallkonzentrationen. Die aus dem Autotransfundat bestimmten Werte übersteigen die Normwerte (0,1 – 1,0 µg/l) teilweise um das 50fache.
2. Postoperativ sind die Blutkonzentrationen für Kobalt und Chrom erhöht und übersteigen den Normbereich um das 2fache. Genaue Grenzwerte für toxische Blutkonzentrationen dieser Metalle existieren in der bisherigen Literatur nicht. Eine unmittelbare toxische Wirkung durch Gabe einer Autotransfusion kann vermutlich, unter Berücksichtigung des bisherigen Wissenstandes und des schnellen Abfalles der Blutwerte, ausgeschlossen werden.
3. Obwohl die Kobalt- und Chromkonzentrationen im Autotransfundat sehr hoch sind, führt eine Retransfusion nur zu einem sehr geringen Anstieg der im Blut bestimmten Werte. Die Ergebnisse lassen lediglich den Schluß zu, daß Probanden denen eine große Menge an Metall mit dem Retransfundat zugeführt wird, auch eine höhere Serumkonzentration kurz nach der Retransfusion aufweisen. Der Abfall der Blutwerte am Tag nach Implantation, die niedrige Korrelation mit den Retransfundatwerten und der gleichzeitige Anstieg von 24-Stunden-Urinwerte bei drei zufällig ausgewählten Probanden lassen auf eine schnelle renale Elimination der Metallionen schließen. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem heutigen Wissensstand über Kobalt- und Chrom-Metabolismus.
4. Die postoperativ erhöhten Konzentrationen sind vermutlich zu einem wesentlichen Teil durch die mechanischen Prozesse beim Formen des TEP-Lagers bedingt. Dadurch ergeben sich aus den perioperativ be-

stimmten Metallkonzentrationen keine repräsentativen Werte für den Beginn der Wechselwirkung zwischen Knochen und Prothese für die Langzeitbetrachtung. Das bedeutet nicht, daß bestimmte Metallkonzentrationen nicht als Ausgangswerte auf die Langzeitbetrachtung herangezogen werden könnte. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen den Schluß zu, daß die direkt perioperativen erhobenen Werte hierfür nicht geeignet sind.

5. Diese Beobachtungen sind weitere Hinweise auf die Bedeutung mechanischer und operationstechnischer Beanspruchung der Prothese und dadurch bedingter meßbarer Metallkonzentrationsänderungen im Blut der Patienten, die die Bestimmung der Kobalt- und Chromkonzentrationen im Blut als diagnostischen Parameter bei aseptischer Implantatlockerung möglicherweise sinnvoll erscheinen lassen.
6. Die Kobalt und Chrom Ausgangswerte der Gruppe von Patienten, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme bereits ein Hüft- oder Knieimplantat hatten, lagen im Mittel nicht höher als die Ausgangswerte der Patienten, bei denen zum ersten Mal eine Endoprothese implantiert wurde.

5. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen nach, daß während einer Endoprothesenversorgung sehr hohe Metallkonzentrationen lokal im Wundbereich frei werden. Dies zeigen die hohen Kobalt- und Chromkonzentrationen des Retransfusionsblutes, die teilweise um das 50fache des Ausgangswertes erhöht waren. Da das Augenmerk dieser Untersuchung auf der retransfundierten und nicht auf der aufgefangenen Metallkonzentration lag, wurde das Retransfundat nach Passage des Filters im Retransfusionsystem analysiert. Dadurch ist zu vermuten, daß die lokalen Metallkonzentrationen im Wundgebiet noch höher als die hier gemessenen Werte waren, weil größere Partikel bereits weggefiltert waren. Die verwendete Methodik (AAS) läßt jedoch keine Aussage bezüglich der Metallpartikelgröße zu, bzw. ob im Retransfundat Metallionen oder Metallpartikel vorlagen.

Für die Konzentrationsspitzen der hier untersuchten Metalle kommen drei lokale Faktoren in Betracht. Erstens können mechanische Abriebvorgänge an der Grenzfläche zwischen Prothesenoberfläche und Knochen beim Einschlagen der Prothese eine Rolle spielen. Zweitens können Blut und Wundflüssigkeit mit der Prothesenoberfläche chemische Prozesse, also Korrosionsvorgänge in Gang setzen, die ionisiertes Metall freisetzen. Drittens sind auch die mechanischen Wechselwirkungen zwischen Knochen und Operationsinstrumentarium in Betracht zu ziehen. An der Hüfte sind dies die verschiedenen Pfannenfräsen, die Sägen zum Absetzen des Femurkopfs und die Formraspeln bzw. Fräsen für die Vorbereitung des Prothesenlagers im Femurschaft, am Kniegelenk im wesentlichen die Sägen zum Zuschneiden von Femur und Tibia. Diese Instrumente sind aus Stahllegierungen mit ähnlicher Metallzusammensetzung wie die untersuchten Endoprothesentypen. Da die Abriebvorgänge bei der Formung des Endoprothesenlagers in der Pfanne und im Femur von der mechanischen Belastung her sehr viel ausgeprägter sind als die Interaktionen zwischen dem daraufhin vorgeformten Knochen und der Endoprothese, kann vermutet werden, daß die hohen loka-

len Metallkonzentrationen in nicht unerheblichem Maß durch diese Knochen-Instrumenten-Interaktion bestimmt werden. Dies wird durch die Tatsache unterstützt, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Prothesentypen mit unterschiedlichen Titananteilen bestehen.

Es ist meßtechnisch nicht möglich, diese drei Faktoren exakt voneinander zu trennen. Da die gesamte Probe vor der Messung verascht wird, kann der Metalle nachweis mittels Atomabsorptionsphotospektrometrie nicht zwischen Metallen in elementarer oder ionisierter Form differenzieren. Daher können lokale Korrosionsprozesse nicht von Abriebvorgängen unterschieden werden. Um die Einflüsse der Abriebvorgänge zwischen Endoprothese und Knochen von denen zwischen Operationsinstrumenten und Knochen zu trennen, müßten die Instrumentarien aus anderen Metallen gefertigt sein.

Die intraoperativ erhöhten, lokalen Metallkonzentrationen führen innerhalb der ersten Stunden nach der Operation zu einer Steigerung, im Durchschnitt zu einer Verdoppelung der Metallkonzentration im Serum. Dies war durchgängig bei fast allen Patienten zu finden. Erhöhte Metallkonzentrationen im Blut von Prothesenträgern sind auch in der Literatur schon mehrfach beschrieben worden und auf den Einfluß auf, den die Zunahme der Gesamtmetallkonzentration auf den Organismus hat, wurde wiederholt hingewiesen (Jacobs et al., 1998, 1996).

Interessanterweise führte das Retransfundieren von Eigenblut mit deutlich erhöhten Metallkonzentrationen nur zu einer sehr geringen weiteren Steigerung der Metallkonzentrationen im Patientenserum. Dies kann als Nachweis dafür gelten, daß solche Retransfusionssysteme nach einer Hüft- oder Knie-TEP-Implantation im Hinblick auf die Metallbelastung im Blut unbedenklich sind. Weder werden jemals toxische Werte gemessen noch werden die Metallserumkonzentrationen von Chrom und Kobalt überhaupt signifikant erhöht.

Die in der Literatur angegebenen Toxizitätsgrenzen wurden perioperativ in der vorliegenden Untersuchung nie überschritten, so daß eine signifikante Metallbelastung des Organismus durch die Operation selbst als unwahrscheinlich erscheint. Dies gilt umso mehr, als trotz der Operation und der zusätzlichen Kobalt- und Chromgabe durch das Retransfusionsblut eine rasche Normalisierung der Kobalt- und Chromkonzentrationen auf Werte nahe dem Referenzbereich nach 24 h im Blut der Probanden stattfindet. Die postoperativen Werte liegen nur noch minimal über den präoperativ gemessenen Werten.

Diese Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, daß sich im Blut nur bestimmte Mengen dieser Metalle halten können und größere Metallkonzentrationen durch körpereigene Mechanismen eliminiert werden. Daraus ergibt sich die Frage welcher Mechanismus für den schnellen Abfall der Blutwerte verantwortlich ist. Aus der Literatur ist bekannt, daß Kobalt und Chrom renal eliminiert werden können. Es wäre interessant zu untersuchen, ob die Menge Metall, die dem Patienten zugeführt wird, auch tatsächlich wieder den Körper über die Niere verläßt oder ob ein Teil, wie es von anderen Metallen bekannt, im Fettgewebe oder in Organgewebe abgelagert werden oder dort sogar kumulieren (Merritt et al., 1989). Exemplarisch haben wir bei drei der untersuchten Probanden einen 24h Sammelurin ab dem Zeitpunkt der Operation durchgeführt und im Urin 2-3fach erhöhte Kobalt- und Chromkonzentrationen gefunden. Es kann daraus aber nicht geschlossen werden, welcher Anteil eliminiert und welcher in die körpereigenen Gewebe verteilt wird.

In verschiedenen Studien (Pazzaglia et al., 1986; Sunderman et al., 1989; Dorr et al., 1990; Brien et al., 1992; Lee et al., 1992; Betts et al., 1992; Schnabel et al., 1994; Shahgaldi et al., 1995; Kreibich et al., 1996; Hirakawa et al., 1996; Day et al., 1998) werden Unterschiede bezüglich der Quantität und der Qualität des Materialabriebes der verschiedenen Prothesen beschrieben. Bei zementfreien Implantaten geht man von einem stärkeren Par-

tikel-abrieb bei der Implantation der Prothese aus, da das Implantat mit größerer Kraft eingebracht wird. Dies konnte in dieser Studie im Vergleich der unterschiedlichen Prothesentypen nicht bestätigt werden. Auch fanden sich keine Unterschiede zwischen Hüftgelenks- oder Kniegelenksprothesen. Wollte man hier die spezifischen Effekte verschiedener Prothesentypen unterscheiden, müßten für weitere Aussagen größere Patientengruppen miteinander verglichen werden. Da sich aber bei keiner der Endoprothesentypen eine klinisch relevante Erhöhung der Metallkonzentrationen in den toxischen Bereich ergeben hat, erscheint diese Frage nur von akademischem Interesse. Die vorliegende Fallzahl reicht aus, um mit hinreichender Sicherheit ein Überschreiten der toxischen Grenzen ausschließen zu können.

Auch wenn anerkannte Autoren wie Welz von einer zunehmenden Genauigkeit bei Messungen durch AAS sprechen, geht aus der Literatur derzeit noch nicht genügend hervor, welche Störfaktoren einen Einfluß auf das Ergebnis der Untersuchungen biologischer Materialien durch die AAS ausüben können.

Ein wesentlicher Punkt ist das aus der Literatur bekannte, adhäsive Verhalten der Metalle und die Wechselwirkungen der Metallionen und -partikel mit Blutbestandteilen (Merritt und Brown, 1995). So liegen besonders Chromionen erythrozytenassoziiert vor. Daraus ergibt sich die Frage nach dem Einfluß der jeweiligen Blutzusammensetzung der untersuchten Probanden. Aus der bisherigen Literatur geht nicht hervor, ob die Höhe der korpuskulären Bestandteile einen Einfluß auf die Metallkonzentration des Blutes hat. In dieser Studie wurden solche Einflußvariablen wie Hämatokrit, Hämoglobingehalt und blutverändernde Größen, wie Flüssigkeitsgaben und Blutverlusten rechnerisch einbezogen. Dabei wurde keine signifikante Korrelation zu den gemessenen Metallkonzentrationen festgestellt.

Auch Unterschiede in der Lagerung und dem Transport der Blutproben sind unbekannte Größen. In der praktischen Durchführung dieser Studie wurde

sehr auf übereinstimmende Blutentnahmezeitpunkte geachtet, da beispielsweise eine Blutentnahme kurz nach Gabe der Retransfusion aus der selben Armvene höhere Metallkonzentrationen ergeben könnte, als eine Blutentnahme zu einem späteren Zeitpunkt, zu dem sich das retransfundierte Blut schon weiter im Körper des Probanden verteilt hat. Trotzdem kann eine Wirkung leicht unterschiedlicher Entnahmezeitpunkte natürlich nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere, auch nach bisherigem Kenntnisstand, nicht untersuchte Größe sind die Veränderungen der korpuskulären Blutbestandteile durch das Retransfusionssystem. Während des Vorganges des Blutsammelns und der Retransfusion kommt es durch Stase und Oberflächenaktivierung des Gerinnungssystems zu einer teilweisen Gerinnung des Blutes. Die entstandenen Blutkoagel werden in ausreichendem Maße durch das Passieren des Mikrofilters entfernt. Sicherlich führt die Passage des Retransfusionssystems zu zahlreichen Zellverformungen und Verletzungen der Blutbestandteile. Da die zu messenden Proben bei der Graphitrohr-AAS stets vollständig verascht und anschließend untersucht werden, spielt es aber für das Ergebnis der Untersuchung keine Rolle, ob die zu bestimmenden Substanzen intrazellulär oder extrazellulär vorliegen. Auch wenn nach Singbartl et al. die Qualität des retransfundierten Blutes für den Patienten absolut ausreichend ist, können solche Veränderungen des Blutes unterschiedliche Metallkonzentrationen in der Probe hervorrufen. Dies gilt umso mehr, als die gemessenen Konzentrationen im μg -Bereich liegen, in dem kleinste Schwankungen die Gesamtergebnisse stark beeinflussen können und beispielsweise für Chrom eine hohe Umgebungsverunreinigung bekannt, da dieses Element heute bei der Herstellung verschiedenster alltäglicher Gegenstände und Materialien Verwendung findet.

Ebenfalls sind die Wechselwirkungen zwischen den im Blut enthaltenen Metallionen und Partikeln und den Materialien, die diese auf ihrem Weg in unsere Untersuchungsröhrchen passieren müssen, zu berücksichtigen. Bei der Blutentnahme wurde bewußt auf spezielles, geeichtes Zubehör verzichtet,

einerseits aus Kostengründen, andererseits um die Ergebnisse dieser Studie auf den Alltag übertragen zu können. Hier kann sicherlich eine Verunreinigungsquelle vorliegen und man muß die Frage stellen, ob für genauere Untersuchungen Kobalt- und Chrom-freie Kanülen herangezogen werden sollten.

Der Einfluß möglicher anderer Faktoren bleiben jedoch unbekannt. So kann in dieser Größenordnung des Meßbereiches schon das Adhäsionsverhalten von Metallionen an den Kunststoffschläuchen des Retransfusionssystemes zu einer stärkeren Streuung der Ergebnisse führen, da diese Schläuche, durch unterschiedliche Herstellungszeitpunkte, Lagerung und Materialvariationen, verschieden stark adhäsiv auf die Metalle wirken. Über das Ausmaß dieses Störfaktors liegen in der Literatur keine Angaben vor.

Die Altersunterschiede der Probanden und die daraus resultierenden unterschiedlichen körperlichen Belastungen, denen die Prothese ausgesetzt wird, scheinen für die Höhe der Kobalt- und Chromkonzentrationen keine Rolle zu spielen. Um derartige Unterschiede jedoch feiner herausarbeiten zu können, müßten ebenfalls größere Fallzahlen untersucht werden, so daß diese Studie keine genauere Auskunft über den möglichen Einfluß dieser Parameter geben kann

Eine weitere Überlegung bezieht sich auf in der Literatur häufig beschriebenen, grundsätzlich erhöhten Metallwerte von Prothesenträgern. So wurde beispielsweise 1986 von Pazzaglia et al. und 1989 von Sunderman et al. ein deutlicher Anstieg der Metallwerte im Patientenserum nach Implantation von Hüftendoprothesen festgestellt. In der hier untersuchten Patientengruppe bestanden keine Unterschiede zwischen Probanden, die bereits ein zweites Implantat erhielten, und erstimplantierten Probanden.

Erhöhte Kobalt- und Chromwerte wurden in anderen Studien insbesondere bei gelockerten Endoprothesen nachgewiesen. Immer wieder wurde disku-

tiert, ob diese angestiegenen Metallkonzentrationen langfristig einen Verlaufparameter für die Festigkeit von Gelenkimplantaten darstellen könnten (Dorr et al., 1990; Brien et al., 1992; Huo et al., 1992; Howie et al., 1993; Kreibich et al., 1996; Day et al., 1998; Liu et al., 1998).

Dieser Überlegung liegt die Annahme zugrunde, daß zwischen der aseptischen Implantatlockerung und der Zunahme von Abrieb und Korrosion ein Zusammenhang besteht. So kann man annehmen, daß ein schon leicht gelockertes Implantat durch zunehmende Mikrobewegungen die Menge des Partikelabriebes vergrößert und die Korrosionsbeständigkeit des Implantates durch ständige Verletzungen der Oxidationsschicht vermindert wird. Durch die Ergebnisse dieser Studie wird deutlich, daß sich die Ausgangswerte frisch Implantierter nicht von Normalpersonen unterscheiden und sich eine Zunahme der Kobalt- und Chromkonzentrationen im Blut von Implantat-Patienten über einen längeren Zeitraum entwickelt. Diese Beobachtungen lassen vermuten, daß die Bestimmung von Kobalt- und Chromkonzentrationen (oder anderen Elementen bei anderen Prothesentypen) allenfalls langfristig Auskunft über ablaufende Lockerungsprozesse geben könnte.

Die direkt, also in den ersten postoperativen Tagen gewonnenen Ergebnisse müssen den Einfluß der mechanischen Beanspruchung nicht nur der Wechselwirkung zwischen Knochen und Endoprothese berücksichtigen, sondern insbesondere auch die Einflüsse der mechanischen Abriebvorgänge zwischen Knochen und Operationsinstrumentarium. In diesem Zusammenhang erscheint die Verwendung computergesteuerter Operationssysteme (z.B. Robodoc) hinsichtlich einer erhöhten Belastung durch Fräsvorgänge interessant. Da die durch verschiedene Ursachen hervorgerufenen mechanischen Beanspruchungen nicht voneinander zu trennen sind, und der mechanische Einfluß der Instrumente als erheblich einzustufen ist, sollten die Werte in den ersten postoperativen Tagen nicht als Basiswerte für eine Langzeitbeobachtung der Endoprothesenlockerung herangezogen werden. Wann eine solche Basismessung sinnvoll ist, muß durch andere Studien eruiert werden, es

erscheint jedoch sinnvoll, für eine Basismessung mindestens einige Wochen nach der Operation abzuwarten.

Die vorliegende Studie konnte hinreichend die operationsbedingten Konzentrationsänderungen von Kobalt und Chrom direkt perioperativ um den Einbau von Primärendoprothesen darstellen. Es hat sich gezeigt, daß hier bei keiner der verwendeten Endoprothesensysteme gefährlich hohe Metallkonzentrationen im Serum entstehen. Daran ändert auch die Verwendung von Autotransfusionen nichts, die in der Regel mit hohen Metallkonzentrationen belastet sind. Allerdings zeigen die Ergebnisse dieser Studie, daß die perioperativen Werte kaum als Basis für Langzeitbetrachtungen tauglich sind.

Aus der für diese Studie durchgeführten Recherche war zu ersehen, daß derzeitig noch viele Fragen zum biologischen Verhalten, dem Stoffwechsel von Kobalt und Chrom und ihrer Bedeutung für Implantate offen sind. Dies sollte in langfristig und prospektiv angelegten Studien weiter geklärt werden.

6. Anhang

Endoprothese	Co					Cr					Retr.	Infus	Blut
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E			
1 Knieschlitten re.	0,5	0,5	17,4	1,8	0,9	0,2	0,2	6,2	0,1	1,2	200	4	1
2 ESKA-Hüfte re.	1,7	1,7	10,8	2,2	1,9	1	1,7	3,1	2,1	1,3	380	2,5	1,5
3 Knieschlitten re.	1,1	1	5,3	1,6	1	1	1,6	1,2	3,1	2,1	200	4	1
4 Knieschlitten re.	0,4	0,5	5,2	0,6	1	1	2	2,3	2,8	2	500	4	1
5 S-Rom Hüfte re.	0,8	1,2	12	2,3	1,4	0,9	2,5	2,3	2,1	1,4	300	2	1
6 Knieschlitten li.	0,5	1,8	27,7	1,8	0,4	1,5	3,1	4,7	2	1,4	400	3,3	1
7 S-Rom Hüfte li.	0,1	0,5	7,3	0,9	0,5	0,4	2,2	2,7	2,4	1,1	400	3	1
8 S-Rom Hüfte re.	0,1	0,6	9,8	0,1	0,1	0,8	1,5	2,7	1,6	1,3	250	3	1
9 Knieschlitten li.	1	0,1	10,3	0,1	0,1	1,9	1,2	2,2	1,3	1,2	500	3	1
10 DSP li.	0,1	0,1	20,7	0,4	0,9	0,5	0,3	4,9	0,2	0,4	200	3,2	1
11 S-Rom Hüfte li.	0,1	0,1	19,5	5,9	1,6	0,3	1,1	3,2	1,6	0,1	300	4,5	0,5
12 ESKA-Hüfte re.	1,4	1,6	46,7	1,3	0,1	0,8	1,5	4,6	1	0,9	250	3,5	1,5
13 ESKA-Hüfte	0,1	0,1	3,7	0,1	0,1	0,3	2	4,3	0,1	0,1	370	3,3	1
14 Knieschlitten li.	7,5	4,5	17,2	1,6	0,1	0,6	1	6,2	0,1	0,1	300	3	1
15 DSP re.	0,1	0,1	19,3	1	0,1	0,5	0,1	8,5	0,1	0,1	370	3,3	1
16 S-Rom Hüfte li.	0,1	0,6	4,5	0,1	0,9	0,9	1,4	1,6	0,9	1,2	350	3	0,5
17 Knieschlitten li.	1,3	1	21,1	2,6	1,7	1,2	2	5	2,7	1,6	700	3	1
18 Knieschlitten re.	0,5	0,6	37,1	2,1	1,9	1	1,7	5,1	3,4	1,8	620	5,5	1
19 Knieschlitten li.	1,4	1,9	14,5	2,2	1,5	1,3	7,7	10,4	8,5	1,9	500	4	1
20 S-Rom Hüfte li.	1,5	0,5	12,8	1,4	0,1	2	7,8	10,4	7,2	0,7	420	3	0,5
21 Knieschlitten .	0,1	26,2	30,3	2,3	0,7	0,6	9,9	9,1	7,8	1,6	600	5,5	1
22 S-Rom Hüfte re.	0,1	1,8	25,1	2,7	0,9	0,6	5,5	6,1	5,3	1,2	600	3,5	1
23 DSP li.	1,1	3,1	9,8	1,6	0,9	0,5	1,2	2,5	1,3	1,2	350	3,3	1
24 Knieschlitten li.	1,3	0,3	25,1	3,9	1,9	3,5	1,7	4,6	1,9	1,9	300	3	1
25 ESKA-Hüfte li.	1,5	0,1	11,5	1,8	0,3	1,3	3,8	2,7	2,9	2,8	350	3,5	1
26 DSP re.	2,2	0,7	29,4	1	1,1	1,2	3,2	4,3	2,4	1,3	400	2,5	1
27 DSP re.	1,4	2,2	18,4	0,6	0,9	2	4,5	7,7	6,3	1,2	500	3	1
28 DSP li.	0,1	1,7	15,1	0,9	1,7	0,2	2,3	11,2	5,3	2,3	400	3,5	2
29 ESKA-Hüfte li.	1,5	2,1	24,1	2,3	1,6	1,4	5,1	6,7	1,2	2,1	250	3,5	1
30 S-Rom Hüfte li.	0,9	1,3	16,9	1,1	1	1	2,4	5,6	6,3	1	350	4	1
31 S-Rom Hüfte re.	0,9	0,6	2,8	2,1	0,9	1,1	6,7	7,7	6,9	1,2	400	3	1
32 ESKA-Hüfte re.	0,1	1,1	17	1,6	0,9	0,1	1,4	6,2	3,2	1,2	370	2	0,5
33 DSP re.	0,9	0,6	1,4	1,2	0,9	1,1	5,5	6,2	2,3	1,3	200	3,5	1

34 S-Rom-Hüfte re.	0,1	2,1	17,4	1,6	0,9	2,3	2,4	5,5	3,1	1,2	450	3,5	0,5
35 DSP li.	0,1	0,4	18,4	0,1	1	0,1	4,5	12	3	0,1	250	2	0,5
36 ESKA-Hüfte re.	0,1	1,8	17,4	1,6	0,9	0,5	3,1	5,5	3,1	1,3	350	2	1
37 DSP li. o. re.	0,1	0,7	22,6	1,5	0,9	2,9	5,3	8,6	8,6	1,2	200	3,3	1
38 ESKA Hüfte	1,3	2	34,8	2	0,9	4,6	5,7	7,1	5,3	1,3	300	3,3	1

	Alter	Größe	Gewicht	Geschlecht	Hk-Vor	Hk nach	Hb Vor	Hb nach
1	88	166	72	m	30	28	10,6	9,8
2	73	176	74	w	41,3	25,8	14,4	9
3	53	184	125	m	38,3	32,1	13,4	11,2
4	74	170	80	w	36,6	21,1	12,1	7
5	71	160	60	w	34,4	25,2	12,1	9,5
6	80	173	75	m	36,6	28,2	14	9,8
7	71	168	56	w	37,5	21,4	12,9	7,4
8	71	154	55	w	29,7	29,6	10,2	10,9
9	63	178	98	m	37	28,2	12,7	10
10	31	183	74	m	43	30,3	15,2	10,8
11	70	165	72	w	38,8	23,7	13,7	8,6
12	86	157	69	w	33,8	29,9	11,8	10,5
13	68	170		m	36,6	28,2	12,7	9,8
14	73	156	80	w	36,6	39	12,7	13,1
15	56	170		m	36,6	28,2	12,7	9,8
16	84	164	55	w	37,5	27,8	13,5	10
17	79	158	65	w	29,3	24,4	10,1	8
18	84	166		w	42,6	28,5	14,9	9,9
19	54	168	86	m	36,6	33,4	12,6	11,6
20	76	159	66	w	36,8	28,5	12,5	9,8
21	76	173	96	m	38,3	28,2	13,2	9,8
22	72	175	75	w	33,8	31,1	11,8	11,1
23	59	170		m	36,6	28,2	12,7	9,8
24	63	187	124	w	43	25,8	15,1	8,1
25	67	163	61	m	35,2	29	12,1	10,4
26	55	180	92	w	37,9	31	14,1	11,7
27	59	183	97	m	42,7	28,2	14,9	9,8
28	54	156	76	m	34,5	24,6	11,8	8,3
29	85	164	80	w	34	23,7	11,9	8,2
30	68	150	54	w	30,2	21,3	10,3	7,5
31	73	160	76	w	33,8	30,2	11,6	10,7
32	84	150	70	w	34,7	29,8	12	10,3
33	56	159	69	w	34,8	28,2	11,4	9,7

34	72	169	75 w	36,6	28,2	12,7	9,8
35	59	172	87 m	36,6	34,7	13,7	12
36	84	148	43 w	44,4	30,7	15,3	10,8
37	38	175	m	36,6	28,2	14,1	9,8
38	67	175	m	36,6	28,2	14,2	9,8

7. Literatur

1. Aldinger G., 1996, Konfektioniert versus Individualprothese. In: Hüftendoprothetik. Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag,
2. Allen, M.J., Myer, B.J., Millett, P.J., and Rushton, N., 1997, The effects of particulate cobalt, chromium and cobalt-chromium alloy on human osteoblast-like cells in vitro [see comments]: J.Bone Joint Surg.Br., 79, p. 475-482.
3. Amstutz, H.C., Campbell, P., Kossovsky, N., and Clarke, I.C., 1992, Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis.: Clin.Orthop., p. 7-18.
4. Betts, F., Wright, T., Salvati, E.A., Boskey, A., and Bansal, M., 1992, Cobalt-alloy metal debris in periarticular tissues from total hip revision arthroplasties. Metal contents and associated histologic findings.: Clin.Orthop., p. 75-82.
5. Brien, W.W., Salvati, E.A., Betts, F., Bullough, P., Wright, T., Rimnac, C., Buly, R., and Garvin, K., 1992, Metal levels in cemented total hip arthroplasty. A comparison of well- fixed and loose implants.: Clin.Orthop., p. 66-74.
6. Bundy, K.J., 1994a, Corrosion and other electrochemical aspects of biomaterials.: Crit.Rev.Biomed.Eng., 22, p. 139-251.
7. Bundy, K.J., 1994b, Corrosion and other electrochemical aspects of biomaterials.: Crit.Rev.Biomed.Eng., 22, p. 139-251.
8. Bundy, K.J. and Luedemann, R., 1989, Factors which influence the accuracy of corrosion rate determination of implant materials.: Ann.Biomed.Eng., 17, p. 159-175.

9. Bundy, K.J., Marek, M., and Hochman, R.F., 1983, In vivo and in vitro studies of the stress-corrosion cracking behavior of surgical implant alloys.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 17, p. 467-487.
10. Day, M.J., Butterworth, S.J., Palmer, M.R., and Case, C.P., 1998, Characterization of wear debris associated with aseptic loosening of a canine hip prosthesis.: *J.Comp.Pathol.*, 119, p. 89-93.
11. Debrunner, A.M., 1995, Orthopädie: orthopädische Chirurgie: die Störungen des Bewegungsapparates in Klinik und Praxis. Bern, Huber,
12. Dorr, L.D., Bloebaum, R., Emmanuel, J., and Meldrum, R., 1990, Histologic, biochemical, and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty.: *Clin.Orthop.*, p. 82-95.
13. Effenberger, H., Weber, M., Dorn, U., and Hofer, H., 1997, [Roentgen criteria and radiologic results of the Hofer-Imhof threaded acetabulum cup in first time implantation]: *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.*, 135, p. 434-443.
14. Freyschmidt, J., 1997, Skeletterkrankungen. Springer-Verlag,
15. Gilbert, J.L., Buckley, C.A., and Jacobs, J.J., 1993, In vivo corrosion of modular hip prosthesis components in mixed and similar metal combinations. The effect of crevice, stress, motion, and alloy coupling.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 27, p. 1533-1544.
16. Grüner, S., 1995, Geschichte der Knieendoprothetik : Internet-Artikel,
17. Hackenbroch, M.H. and Bruns, H., 1992, Erworbene Erkrankungen des Hüftgelenks: Jäger, M. and Wirth, C. J. Praxis der Orthopädie. Georg Thieme Verlag: Stuttgart New York.
18. Hayes, R.B., 1997, The carcinogenicity of metals in humans.: *Cancer Causes.Control.*, 8, p. 371-385.

19. Haynes, D.R., Rogers, S.D., Hay, S., Percy, M.J., and Howie, D.W., 1993, The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles [see comments]: *J.Bone Joint Surg.Am.*, 75, p. 825-834.
20. Henn-Beilharz, A., Hoffmann, R., Hempel, V., and Brautigam, K.H., 1990, [The origin of non-emulsified fat during autotransfusions in elective hip surgery]: *Anaesthesist.*, 39, p. 88-95.
21. Henn-Beilharz, A. and Krier, C., 1991a, [Retransfusion in bone surgery: what happens to the fat?]: *Anesthesiol.Intensivmed. Notfallmed.Schmerzther.*, 26, p. 224-225.
22. Henn-Beilharz, A. and Krier, C., 1991b, [Ways of economizing on homologous blood. Concepts of autologous blood transfusion]: *Anesthesiol.Intensivmed.Notfallmed.Schmerzther.*, 26, p. 61-75.
23. Hildebrand, H.F., Veron, C., Martin, P., 1989, Nickel, chromium, cobalt dental alloys and allergic reactions: an overview.: *Biomaterials*, 10, p. 545-548
24. Hirakawa, K., Bauer, T.W., Stulberg, B.N., and Wilde, A.H., 1996, Comparison and quantitation of wear debris of failed total hip and total knee arthroplasty.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 31, p. 257-263.
25. Horowitz, S.M., Luchetti, W.T., Gonzales, J.B., and Ritchie, C.K., 1998, The effects of cobalt chromium upon macrophages.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 41, p. 468-473.
26. Howie, D.W., Haynes, D.R., Rogers, S.D., McGee, M.A., and Percy, M.J., 1993, The response to particulate debris.: *Orthop.Clin.North Am.*, 24, p. 571-581.
27. Howie, D.W., Rogers, S.D., McGee, M.A., and Haynes, D.R., 1996, Biologic effects of cobalt chrome in cell and animal models.: *Clin.Orthop.*, p. S217-S232

28. Huo, M.H., Salvati, E.A., Lieberman, J.R., Betts, F., and Bansal, M., 1992, Metallic debris in femoral endosteolysis in failed cemented total hip arthroplasties.: Clin.Orthop., p. 157-168.
29. Jacobs, J.J., Skipor, A.K., Doorn, P.F., Campbell, P., Schmalzried, T.P., Black, J., and Amstutz, H.C., 1996, Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacements.: Clin.Orthop., p. S256-S263
30. Jacobs, J.J., Skipor, A.K., Patterson, L.M., Hallab, N.J., Paprosky, W.G., Black, J., and Galante, J.O., 1998, Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study.: J.Bone Joint Surg.Am., 80, p. 1447-1458.
31. Jasty, M., Bragdon, C., Jiranek, W., Chandler, H., Maloney, W., and Harris, W.H., 1994, Etiology of osteolysis around porous-coated cementless total hip arthroplasties.: Clin.Orthop., p. 111-126.
32. Jerosch J., Fuchs S., and Heisel J., 1994, Knieendoprothetik - eine Standortbestimmung: Internet-Artikel,
33. Jiranek, W.A., Machado, M., Jasty, M., Jevsevar, D., Wolfe, H.J., Goldring, S.R., Goldberg, M.J., and Harris, W.H., 1993, Production of cytokines around loosened cemented acetabular components. Analysis with immunohistochemical techniques and in situ hybridization [see comments]: J.Bone Joint Surg.Am., 75, p. 863-879.
34. Kehrberger, E. and Walser, F.F., 1995, Autologe Transfusionsverfahren: [Richtlinien, Empfehlungen, Anleitungen]. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges.,
35. Kehrberger, E., Walser, F.F., Blundell, J., Singbartl, G., and Schleinzner, W., 1994, [Autologe Transfusionsverfahren: postoperatives Vorgehen]: Anaesthesiol.Reanim., 19 Suppl:11-7- Anaesthesiol Reanim; 19 Suppl:18-24, p. 11-Anaesthesiol

36. Kim, K.J., Rubash, H.E., Wilson, S.C., D'Antonio, J.A., and McClain, E.J., 1993, A histologic and biochemical comparison of the interface tissues in cementless and cemented hip prostheses.: *Clin.Orthop.*, p. 142-152.
37. Kleimann H. and Markefka B., 1996, Zusammenfassung der Potentialermittlung für Hüft- und Kniegelenkoperationen in Allgemeinkrankenhäusern der Bundesrepublik Deutschland.: *Orthopädie, Informationen BVO, Mitteilungen DGOT*, 5, p. 445-448.
38. Kreibich, D.N., Moran, C.G., Delves, H.T., Owen, T.D., and Pinder, I.M., 1996, Systemic release of cobalt and chromium after uncemented total hip replacement.: *J.Bone Joint Surg.Br.*, 78, p. 18-21.
39. Lee, J.M., Salvati, E.A., Betts, F., DiCarlo, E.F., Doty, S.B., and Bulough, P.G., 1992, Size of metallic and polyethylene debris particles in failed cemented total hip replacements: *J.Bone Joint Surg.[Br.]*, 74, p. 380-384.
40. Lee, S.H., Brennan, F.R., Jacobs, J.J., Urban, R.M., Ragasa, D.R., and Glant, T.T., 1997, Human monocyte/macrophage response to cobalt-chromium corrosion products and titanium particles in patients with total joint replacements.: *J.Orthop.Res.*, 15, p. 40-49.
41. Liu, T.K., Liu, S.H., Chang, C.H., and Yang, R.S., 1998, Concentration of metal elements in the blood and urine in the patients with cementless total knee arthroplasty.: *Tohoku.J.Exp.Med.*, 185, p. 253-262.
42. Manley, M.T. and Serekian, P., 1994, Wear debris. An environmental issue in total joint replacement.: *Clin.Orthop.*, p. 137-146.
43. Merritt, K. and Brown, S.A., 1995, Release of hexavalent chromium from corrosion of stainless steel and cobalt-chromium alloys.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 29, p. 627-633.

44. Merritt, K. and Brown, S.A., 1996, Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions.: Clin.Orthop., p. S233-S243
45. Merritt, K., Crowe, T.D., and Brown, S.A., 1989, Elimination of nickel, cobalt, and chromium following repeated injections of high dose metal salts.: J.Biomed.Mater.Res., 23, p. 845-862.
46. Murray, D.W. and Rushton, N., 1990, Macrophages stimulate bone resorption when they phagocytose particles.: J.Bone Joint Surg.[Br.], 72, p. 988-992.
47. Pandey, R., Quinn, J., Joyner, C., Murray, D.W., Triffitt, J.T., and Athanasou, N.A., 1996, Arthroplasty implant biomaterial particle associated macrophages differentiate into lacunar bone resorbing cells.: Ann.Rheum.Dis., 55, p. 388-395.
48. Pazzaglia, U.E., Minoia, C., Gualtieri, G., Gualtieri, I., Riccardi, C., and Ceciliani, L., 1986, Metal ions in body fluids after arthroplasty.: Acta Orthop.Scand., 57, p. 415-418.
49. Reichel, H., 1996, Hüftgelenksarthrose. Enke - Verlag,
50. Sabokbar, A., Pandey, R., Quinn, J.M., and Athanasou, N.A., 1998, Osteoclastic differentiation by mononuclear phagocytes containing biomaterial particles.: Arch.Orthop.Trauma.Surg., 117, p. 136-140.
51. Schnabel, C., Herpers, U., Michel, R., Loer, F., Buchhorn, G., and Willert, H.G., 1994, Changes of concentrations of the elements Co, Cr, Sb, and Sc in tissues of persons with joint implants.: Biol.Trace Elem.Res., 43-45:389-95, p. 389-395.
52. Shahgaldi, B.F., Heatley, F.W., Dewar, A., and Corrin, B., 1995, In vivo corrosion of cobalt-chromium and titanium wear particles.: J.Bone Joint Surg.Br., 77, p. 962-966.

53. Singbartl, G., 1994a, [The present possibilities for routine use of blood-saving measures from the anesthesiologic point of view--theoretical bases and clinical practice. IV: Supportive administration of erythropoietin and iron]: *Anaesthesiol.Reanim.*, 19 Suppl:25-31, p. 25-31.
54. Singbartl, G. and Schleinzner, W., 1994b, [The present possibilities for routine use of blood-saving measures from the anesthesiologic point of view--theoretical bases and clinical practice. III. Autologous blood donation, autologous donation criteria and organizational measures]: *Anaesthesiol.Reanim.*, 19 Suppl:18-24, p. 18-24.
55. Singbartl, G. and Schleinzner, W., 1994c, [The present possibilities for routine use of blood-saving measures from the anesthesiologic point of view--theoretical basis and clinical practice. I. Potential risks of homologous transfusion; normovolemic hemodilution]: *Anaesthesiol.Reanim.*, 19 Suppl:4-10, p. 4-10.
56. Singbartl, G. and Schleinzner, W., 1994d, [The present possibilities for routine use of blood-saving measures from the anesthesiologic point of view--theoretical basis and clinical practice. II: Perioperative retransfusion of acute blood loss; plasmapheresis]: *Anaesthesiol.Reanim.*, 19 Suppl:11-7, p. 11-17.
57. Singbartl, G., Schleinzner, W., Becker, M., and Frankenberg, C., 1993, [Use of homologous blood saving measures in Germany (former German states)--results of a national survey]: *Beitr.Infusionsther.*, 29:26-39, p. 26-39.
58. Skinner, H.B., 1995, current diagnosis and treatment in orthopäedics. Appleton & Lange,
59. Stoehr, C. and Adams, H.-A., 1995, *Eigenblut: ein Leitfaden für die klinische Praxis*. Jena, Gustav-Fischer-Verlag,

60. Sun, Y., Stürmer, T., Günther, K.P., and Brenner, H., 1997, Inzidenz und Prävalenz der Cox- und Gonarthrose in der Allgemeinbevölkerung.: *Z.Orthop.Ihre.Grenzgeb.*, 135-3, p. 184-192.
61. Sunderman, F.W.J., Hopfer, S.M., Swift, T., Rezuke, W.N., Ziebka, L., Highman, P., Edwards, B., Folcik, M., and Gossling, H.R., 1989, Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses.: *J.Orthop.Res.*, 7, p. 307-15j.
62. Toumbis, C.A., Kronick, J.L., Wooley, P.H., and Nasser, S., 1997, Total joint arthroplasty and the immune response.: *Semin.Arthritis Rheum.*, 27, p. 44-47.
63. Wang, J.Y., Tsukayama, D.T., Wicklund, B.H., and Gustilo, R.B., 1996a, Inhibition of T and B cell proliferation by titanium, cobalt, and chromium: role of IL-2 and IL-6.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 32, p. 655-661.
64. Wang, J.Y., Wicklund, B.H., Gustilo, R.B., and Tsukayama, D.T., 1996b, Titanium, chromium and cobalt ions modulate the release of bone-associated cytokines by human monocytes/macrophages in vitro.: *Biomaterials*, 17, p. 2233-2240.
65. Wang, J.Y., Wicklund, B.H., Gustilo, R.B., and Tsukayama, D.T., 1997a, Prosthetic metals impair murine immune response and cytokine release in vivo and in vitro.: *J.Orthop.Res.*, 15, p. 688-699.
66. Wang, J.Y., Wicklund, B.H., Gustilo, R.B., and Tsukayama, D.T., 1997b, Prosthetic metals interfere with the functions of human osteoblast cells in vitro.: *Clin.Orthop.*, p. 216-226.
67. Welz, B. and Sperling, M., 1997, *Atomabsorptionsspektrophotometrie*. Weinheim [u.a.], Wiley-VCH,
68. Willert, H.G. and Semlitsch M., 1981, *Orthopädische Implantate*. in: *Orthopädie in Praxis und Klinik*. Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag,

69. Wooley, P.H., Nasser, S., Fitzgerald, R.H.J., Nashed, R.S., Becker, D.A., and Gustilo, R.B., 1995, The immune response to implant materials in humans. Are cementless acetabular components the cause of excess wear and osteolysis in total hip arthroplasty?: *Clin.Orthop.*, p. 19-28.
70. Yang, J. and Merritt, K., 1994, Detection of antibodies against corrosion products in patients after Co- Cr total joint replacements.: *J.Biomed.Mater.Res.*, 28, p. 1249-1258.

LEBENS LAUF

Name: Anne Müller-Karow

PERSÖNLICHE ANGABEN

Geburtsdatum: 02. 04. 1971
Geburtsort: Hamburg
Familienstand: verheiratet
Eltern: Dr. Peter Karow, Physiker
Irene Karow, Lehrerin

AUSBILDUNG

Grundschule , Ludwig-Frahm-Schule, Hamburg	1976-1980
Gymnasium , Gymnasium-Harksheider-Straße, Hamburg	1980-1990
Universität Kaiserslautern , Studium der Biologie	1990-1991
Universität Hamburg , Studium der Humanmedizin	1991-1998
Universität Hamburg , Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, AIP	1999-2000

Approbation 1. 7. 2000

Seit dem 1. 7. 2000 Tätigkeit als Ärztin in der Weiterbildung an der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Hamburg

PUBLIKATIONEN

- Lebensqualität bei schizophrenen Patienten unter der Behandlung mit atypischen Neuroleptika, A. Karow, S. Moritz, M. Lambert, M. Krausz, D. Naber, Jahrbuch für Psychiatrie und Psychotherapie, Hrg.: M. Bullinger, J. Siegrist, U. Ravens-Sieberer, Hogrefe Verlag, 2000
- Lebensqualität bei psychischen Störungen, A. Karow, D. Naber, Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin, Hrsg.: Ravens-Sieberer, U., Cieza, A., Eco-med Verlag, 2000
- Lebensqualität schizophrener Patienten unter der Therapie mit atypischen Neuroleptika, A. Karow, Atypische Neuroleptika in der Behandlung schizophrener Patienten, Hrsg.: Krausz, Lambert, Naber, 2. Aufl., Uni-med Verlag, 2000
- Lebensqualität schizophrener Patienten, A. Karow, M. Lambert, D. Naber, Monographie Schizophrenie – Pathogenese, Diagnostik und Therapie, Hrg.: Schmauss, M., Uni-med Verlag, 2002
- Subjective well-being and quality of life under atypical antipsychotic treatment, A. Karow, D. Naber, Psychopharmacology, 2002, 162: 3-10, Review