

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Klinik für Orthopädie,
Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektive Auswertung einer Studienkohorte von 86
Patienten nach Implantation einer schaftbasierten Metall-Metall-
Großkopfhüftendoprothese im Zeitraum von 2004 – 2012 und
Detektion möglicher Einfluss-/Risikofaktoren für eine
Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc Sven Fritschken

aus Berlin

Datum der Promotion: 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Bildverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abstrakt	4
1 Einleitung	7
1.1 Theoretischer Hintergrund	7
1.1.1 Entwicklung der Metall-Metall-Gleitpaarung	10
1.1.2 Probleme der Metallartikulation	11
1.1.3 Folgen der Metallionenfreisetzung	12
1.1.4 Typische patho-/histologische Veränderungen bei Me-Me-Gleitpaarungen	14
1.1.5 Konsensus-Empfehlung für schaftbasierte Me-Me-Großkopfdoprothesen	14
1.1.6 Indikation zum Prothesenwechsel einer Me-Me-Großkopfschaftprothese	16
1.2 Einführung in die Aufgabenstellung/Zielsetzung	16
1.3 Aufgabenstellung	17
2 Methodik	19
2.1 Verwendete Daten (Studienkohorte)	19
2.2 Operationsindikation	21
2.2.1 Implantate	22

2.2.2 Zugang und Operationstechnik	22
2.2.3 Postoperative Mobilisation und Nachsorge	24
2.3 Nachuntersuchungs-Algorithmus und Nachuntersuchungen	24
2.3.1 Patientenepidemiologische und patientenspezifische Daten	26
2.3.2 Klinische Auswertung	26
2.3.3 Erfassung des funktionellen Outcomes	27
2.3.4 Radiologische Auswertung	27
2.3.5 Laborchemische Untersuchungen	30
2.3.6 Histopathologische Auswertung	31
2.4 Gruppeneinteilungen entsprechend der American Hip Society	31
2.5 Statistische Auswertungen	32
3 Ergebnisse	35
3.1 Ergebnisse der funktionellen Auswertungen	40
3.2 Radiologische Ergebnisse	42
3.2.1 Pfannenpositionierung	42
3.2.2 Schaftpositionierung	44
3.2.3 Knochenveränderungen am Azetabulum	44
3.2.4 Osteolysen im proximalen Femur	45
3.2.5 Magnetresonanztomografie	47
3.2.6 Sonografie	48
3.3 Ergebnisse der Kobaltbestimmung im Vollblut	48
3.3.1 Ergebnisse der Kobaltbestimmung im Vollblut bei Mono-, Doppelimplantation und in der Revisionsgruppe	49

3.4 Patientengruppen entsprechend der American Hip Society	51
3.5 Einfluss der nominal skalierten Merkmale auf die Kobaltkonzentration	52
3.6 Einfluss der ordinal skalierten Merkmale auf die Kobaltkonzentration	54
4 Diskussion	57
4.1 Einflussfaktoren auf die Kobalt-Konzentration	57
4.1.1 Fretting Corrosion	62
4.1.2 Probleme der Metallionenbestimmung	63
4.2 Funktionelle Ergebnisse	64
4.2.1 Kopfgröße und Bewegungsradius	65
4.3 Radiologische Ergebnisse	66
4.3.1 Pseudotumore	68
4.4 Revisionsoperationen und Fünf-Jahresstandzeit	69
4.4.1 Periprothetische Osteolysen	70
4.5 Auswertungen entsprechend der American Hip Society	71
4.6 Limitationen	72
4.7 Zusammenfassung	73
5 Literaturverzeichnis	75
Eidesstattliche Versicherung	83
Lebenslauf	84
Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik
ALVAL	Aseptic Lymphocyte-dominated Vasculitis-Associated Lesion
ARMD	Adverse Reactions to Metal Debris
BHMH	Birmingham Hip Modular Head
BHR	Birmingham Hip Resurfacing
BMI	Body Maß Index
BMHR	Birmingham Mid Head Resection
Ca.	Circa
Co	Kobalt
Cr	Chrom
CT	Computertomografie
DAH	Deutsche Arthrosehilfe
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie
D.h.	Das heißt
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EFORT	European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology
EHS	European Hip Society
Et al.	Et alii
FDA	Food and Drug Administration
GF-AAS	Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie
HHS	Harris Hip Score
IL	Interleukin
Ke	Keramik
KI	Konfidenzintervall
M.	Musculus
MARS	Metal Artifact Reduced Sequence
Me	Metall
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency
MoM	Metal on metal
MRT	Magnetresonanztomografie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
n	Anzahl
PE	Polyethylen
SD	Standardabweichung
s.o.	Siehe oben
Sono	Sonografie
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
THA	Total Hip Arthroplasty
TNF	Tumornekrosefaktor
UCLA	University of California, Los Angeles
UK	United Kingdom
USA	United States of America
Vs.	Versus
Z.B.	Zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Bildverzeichnis

Bild 1:	Digitale Pfannenanteversionsbestimmung an der konventionellen axialen Hüftgelenksaufnahme bei schaftbasierter Me-Me-Großkopfhüftendoprothese nach Woo & Morrey.	29
Bild 2:	Digitale Pfanneninklinationsbestimmung an der konventionellen symphysenzentrierten Beckenübersichtsaufnahme bei schaftbasierter Me-Me-Großkopfhüftendoprothese.	30

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flowchart zur Veranschaulichung der Rekrutierung der Studienkohorte.	21
Abbildung 2:	Indikation für eine Me-Me-Großkopfhüftendoprothese in der Studienkohorte.	22
Abbildung 3:	Grafische Darstellung des Nachuntersuchungs-Algorithmus der DRK Kliniken Berlin Westend.	26
Abbildung 4:	Me-Me-Großkopfhüfttotalendoprothesen-Implantationen/Jahr und Anzahl der Operateure.	35
Abbildung 5:	Patientenalter zum Operationszeitpunkt.	36
Abbildung 6:	Body-Maß-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Operation.	36
Abbildung 7:	Verteilung der Prothesenkomponentengrößen in Klassen.	37
Abbildung 8:	Mittlere Implantat-Überlebenszeit und fünf Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit aller 97 Hüftprothesen.	38
Abbildung 9:	Revisionsursachen und histopathologische Membrantypisierung nach Krenn & Morawietz.	40
Abbildung 10:	Postoperativ erreichte Punkte im Harris-Hip-Score (HHS).	41
Abbildung 11:	Verteilung der Pfanneninklination entsprechend der Safe-Zones nach Lewinnek.	43

Abbildung 12:	Verteilung der Schaftpositionierung zur proximalen Femurachse.	44
Abbildung 13:	Vorliegen von Pfannenlysen und Anzahl der betroffenen Zonen.	45
Abbildung 14:	Vorliegen von Schaftlysen und Anzahl der betroffenen Zonen.	46
Abbildung 15:	Patientenverteilung in Kobaltkonzentrationsklassen.	49
Abbildung 16:	Darstellung der Kobaltkonzentrationsverteilung bei Mono-, Doppelimplantation und in der Revisionsgruppe	50
Abbildung 17:	Statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut und dem Patientenalter > 65 Jahren.	55
Abbildung 18:	Statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut und der Chromkonzentrationserhöhung im Vollblut.	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Tabellarische Aufstellung der Datenerhebung aus den Patientenakten.	19
Tabelle 2:	Aufstellung der metrischen und kategorialen Merkmale.	33
Tabelle 3:	Implantierte zementfreie Standard-Geradschäfte.	38
Tabelle 4:	MARS-MRT-Befunde der Studienkohorte.	47
Tabelle 5:	Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse und der logistischen Regressionsanalyse der nominal skalierten Merkmale.	53
Tabelle 6:	Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse und der logistischen Regressionsanalyse der ordinal skalierten Merkmale.	56

Abstract

Einleitung: Aufgrund der in jüngerer Vergangenheit auffällig erhöhten Revisionsraten schaftbasierter metallischer Großkopfhüftendoprothesen in internationalen Endoprothesenregistern untersagten nationale und internationale Konsensusempfehlungen seit Anfang 2012 die weitere Implantation dieses Prothesentypus. Ursächlich sind die gesteigerten Metallionenfreisetzungen aus der Kobalt-Chrom-Legierung und der Kopf-Konus-Steckverbindung, welche im periprothetischen Gewebe vielfältige biologische Reaktionen induzieren, die zu Weichgewebeschäden und über Knochenverluste zu einem Implantatversagen führen können.

Bei Vorhandensein einer schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothese wird eine jährliche Nachuntersuchung mit Metallionenbestimmungen im Vollblut und ggf. weiterführender radiologischer Schnittbildgebung in Abhängigkeit der Untersuchungsbefunde empfohlen. Es ist bisher noch nicht vollständig geklärt, welche Einflussfaktoren eine gesteigerte Metallionenfreisetzung verursachen oder welche Patientengruppe besonders betroffen ist. Daher war das Ziel dieser retrospektiven Arbeit die Daten der jährlichen Verlaufskontrollen des Patientenkollektives mit schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen zu nutzen, um dieses nach möglichen implantat- oder patientenspezifischen Einfluss- und Risikofaktoren auf eine Metallionenerhöhung zu untersuchen.

Methodik: Zwischen dem 23.03.2004 und dem 22.02.2012 wurden in den DRK Kliniken Berlin 569 schaftbasierte metallische Großkopfhüftendoprothesen bei 533 Patienten implantiert. 86 Patienten mit 97 Hüftendoprothesen von insgesamt 233 nachuntersuchten Patienten mit einem mittleren Nachuntersuchungs-Follow-up von vier Jahren (SD 1) konnten in diese retrospektive Untersuchung mit Blutabnahme, klinischer Untersuchung, radiologischer Diagnostik und vereinzelt weiterführender radiologischer Schnittbildgebung eingeschlossen werden. Die Arbeit umfasst 23 männliche und 63 weibliche Patienten mit einem mittleren Alter zum Zeitpunkt der Endoprothesenimplantation von 67 Jahren (SD 8,3). Untersucht wurden die potentiellen Einflussfaktoren: Prothesenkopfgröße, Pfannengröße, Halslänge, Implantatfirma, Prothesenschafttyp, Doppelimplantation, Operationsindikation, Patientenalter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, Prothesenschaftstellung, Pfanneninklination,

Vorliegen von Osteolysen und BMI. Die statistische Auswertung möglicher Zusammenhänge zwischen den untersuchten potentiellen Einflussfaktoren und dem primären Endpunkt, der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut (Surrogatparameter), erfolgte mit der Korrelationsanalyse und der logistischen Regression.

Ergebnisse: Die laborchemische Kobaltbestimmung aus dem Vollblut mit der Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie ergab bei 75 Prothesen (77,3 %) erhöhte Kobaltkonzentrationen $\geq 2 \mu\text{g/l}$ mit einem Follow-up von fünf Jahren (SD 1,8) nach Primärimplantation. 44,3 % lagen im Kontrollbereich (2 – 7 $\mu\text{g/l}$), 21,6 % lagen über 7 $\mu\text{g/l}$ und 11,3 % sogar über 20 $\mu\text{g/l}$. In dieser Arbeit konnte nur für den untersuchten potentiellen Einflussfaktor, nämlich das Alter über 65 Jahre zum Implantationszeitpunkt, ein statistisch signifikanter Zusammenhang für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Trotz dieses identifizierten Einflussfaktors bleibt eine ressourcenschonende Nachuntersuchung des Patientenkollektives unmöglich, so dass die Metallionenanalyse im Blut aller metallischen Großkopfhüftendoprothesen weiterhin zentraler Screeningbestandteil der Nachuntersuchung bleibt.

Abstract

Introduction: Due to the recent increase of revision rates of metal on metal total hip arthroplasty (MoM THA) in international arthroplasty registries, national and international consensus recommendations have forbidden the further implantation of this type of prosthesis since the beginning of 2012. The reasons for the increased revision rates are the increased metal ion release from the cobalt chromium alloy and the fretting corrosion, inducing multifaceted biological reactions in the periprosthetic tissue, leading ultimately to implant failure. An annual examination of the metal ions in blood and eventual further imaging (CT or MRI) is recommended by patients with a MoM THA. It is unclear which factors lead to an increased level of free metal ions. As a result, the goal of this retrospective study was to use the data from our annual follow-up examinations of the patient collective with MoM THA in order to identify possible implant or patient specific factors leading to raised metal ions levels.

Methods: Between March 23rd, 2004 and February 22nd, 2012, 569 MoM THA were implanted in 533 patients at the DRK Kliniken Berlin. 86 patients with 97 hip arthroplasties from a total of 233 follow-up patients with an average examination-follow-up of four years (SD 1) were included in this retrospective study with blood sampling, clinical examination, radiological diagnostics and isolated further radiological imaging. The study included 23 male and 63 female patients with an average age of 67 years (SD 8.3) at the time of the arthroplasty implantation. The statistical evaluation of possible correlations between the investigated potential influencing factors and the primary endpoint, the increase of the cobalt concentration, were done with the correlation analysis and the logistic regression.

Results: The laboratory cobalt determination from whole blood with graphite tube atomic absorption spectrometry revealed increased cobalt concentrations of $\geq 2 \mu\text{g/l}$ in 75 prostheses (77.3%) with a follow-up of five years (SD 1.8) after implantation. 44.3% were in the control area (2 - 7 $\mu\text{g/l}$), 21.6% were above 7 $\mu\text{g/l}$ and 11.3% were even above 20 $\mu\text{g/l}$. Only the age > 65 years at the time of the implantation demonstrated statistically significant correlation for an increase cobalt concentration in whole blood.

Conclusion: An economically feasible examination of the patient collective, even with knowledge of this risk factor, continues to be unrealistic. The metal ion determination in the whole blood remains the central screening component in the follow-up examination of all MoM THA.

1 Einleitung

1.1 Theoretischer Hintergrund

Die Endoprothetik ist ein erfolgreiches und kosteneffizientes chirurgisches Verfahren, um Patienten im Endstadium einer Arthrose die Schmerzen zu nehmen, Funktion und Mobilität wiederherzustellen (1). Die Entwicklung von der Resektionsarthroplastik über die Interpositionsarthroplastik bis hin zur Alloarthroplastik reicht zurück bis ins mittlere 18. Jahrhundert und hat ihren Ursprung in der Behandlung von Kriegsversehrten und Patienten deren Gelenke durch Infektionen und Osteomyelitiden zerstört waren (2). Die Weiterentwicklung von den Anfängen bis zur etablierten Prothesenimplantation des 20. Jahrhunderts („orthopädische Operation des Jahrhunderts“) schreitet voran (3). Im Zuge der demografischen Entwicklung in Zentraleuropa ist mit einer weiteren jährlichen Fallzahlsteigerung zu rechnen (4). Die Hüftendoprothesenversorgung ist eine der meist durchgeführten Prozeduren in den orthopädisch/unfallchirurgischen Kliniken weltweit, die u.a. in Deutschland im Jahr 2011 232.320 mal erfolgte (4). Die kontinuierliche Weiterentwicklung und Optimierung der Implantate, der Operationstechniken, des biomechanischen Verständnisses und der Fixationsprinzipien waren Gründe für die erfolgreiche Anwendung der Hüftendoprothetik (3). Neben dem Berliner Chirurgen T. Gluck, der als einer der Ersten 1890 eine Alloarthroplastik in Form eines künstlichen Kniegelenkes aus Elfenbein implantierte, sind die Namen Smith-Petersen, McKee, Charnley, Watson-Farrar und Weber eng mit der Entwicklung der heute bekannten Endoprothesen verknüpft (5). Die Erfindung von korrosionsbeständigen, mechanisch festen Chrom-Kobalt-Molybdän-Legierungen (Vitallium) ermöglichte dann die ersten langfristigen Erfolge in der Endoprothetik (6).

Der Durchbruch der Hüftendoprothetik als orthopädische Standardoperation ist Sir Dr. John Charnley in den 1960er Jahren zuzuschreiben (3). Er revolutionierte mit dem Prinzip der „low friction arthroplasty“ die bisherige Hüftendoprothetik durch die Verwendung einer reibungsarmen, zementierten Hüfttotalendoprothese bestehend aus einem Prothesenschaft mit einem 22,2 mm Metallkopf und einer hochverdichteten Polyethylenpfanne (3). Neben Risiken wie Infektion, Luxation und unzureichender Verankerung war vor allem die aseptische Prothesenlockerung aufgrund von Fremdkörpergranulomen an der Knochenzementgrenze (Partikelkrankheit) durch den sehr hohen Abrieb der noch unzureichend stabilen Polyethylene das führende Problem

der anfänglichen Hüftendoprothetik (7, 8). Charnley beschrieb schon frühzeitig eine verminderte Standzeit seiner Prothesen, so dass er die Indikation des künstlichen Gelenkersatzes auf ältere Patienten beschränkte (9, 10). Dagegen arbeiteten McKee und Watson-Farrar parallel hierzu mit zementierten Metall-Metall-Gleitpaarungen. Ein wesentliches Problem bestand im Gegensatz zum Charnley-Prinzip in einer erhöhten Reibung der noch unausgereiften metallischen Werkstoffe (1. Generation) mit starkem Abrieb, der ebenso zu einer frühzeitigen aseptischen Prothesenlockerung führte (11, 12).

Die Probleme der frühen Endoprothetik waren demnach der gesteigerte Abrieb mit daraus resultierender erhöhter aseptischer Prothesenlockerungsrate und die erhöhte Luxationsgefahr durch Verwendung eines kleinen Metallkopfes entsprechend des Charnley Prinzips. Die Ziele der Endoprothetik waren somit die Reduzierung des Abriebs, Vermeidung von Luxationen und der Wunsch nach einer physiologischen, anatomischen und knochensparenden Prothesenimplantation. Diese Ziele mündeten Anfang der neunziger Jahre im Oberflächenersatz der Hüfte und werden aktuell versucht durch die Verwendung von Kurzschaftendoprothesen auf der femoralen Seite mit geeigneten Gleitpaarungen und Kopfgrößen zu erreichen (3).

Die Idee der biologischen Rekonstruktion des Hüftgelenkes mit Gelenkerhalt durch Überkronung der Knochen wurde schon in den siebziger Jahren durch Wagner mit der Weiterentwicklung der Idee der Interpositionsarthroplastik verfolgt (2, 13). Doch die früh- und mittelfristigen Ergebnisse der sog. Wagner-Kappe waren aufgrund des ungenügenden Implantatdesigns und wegen der noch unausgereiften Implantatwerkstoffe, insbesondere schlechter Polyethylene (dünnwandige Teflonkappen, Polyethylenkappen oder zementierte Polyethylenpfannen), teilweise katastrophal mit Revisionsraten von bis zu 50 % (2, 3, 14). Die Analyse und Aufarbeitung der Revisionsursachen des initialen Oberflächenersatzes der Hüfte und die vereinzelt positiven Langzeitergebnisse der Metall-Metall-Gleitpaarungen der 1. Generation führten Anfang der neunziger Jahre zum Konzept der abriebarmen Metall-Metall-Gleitpaarung für den knochensparenden Oberflächenersatz durch Derek McMinn (15). Die Ansprüche an die Prothesen, deren Verankerung und an die Tribologie sind immens gestiegen. Die Ziele und Forderungen der modernen Endoprothetik sind knochen- und weichteilschonende Implantationstechniken, geringe Abriebraten und geringer Verschleiß mit langer Standzeit. Funktionell sollen ein großer

Bewegungsumfang, mit maximaler Reduktion von Impingement und Luxationsgefahr angestrebt werden (2, 16). Eine mögliche Lösung bestand Ende des 20. Jahrhunderts, durch die aufkommende Ära des modifizierten metallischen Hüftoberflächenersatzes um Derek McMinn, in der „BHR-Oberflächenersatzendoprothese“ (17). Mit dem metallischen Oberflächenersatz erfolgte auch die Einführung der schaftbasierten Metall-Metall-Großkopfhüftendoprothesen (16, 17). Die schaftbasierten Großkopfhüftendoprothesen fanden, neben der Option des Pfannenerhaltes bei periprothetischen Schenkelhalsfrakturen von Oberflächenersatzprothesen, vor allem aufgrund des potentiellen funktionellen Vorteils, Einzug in die Primärendoprothetik (16, 17). Dieser Prothesentypus sollte die Vorteile der metallischen Großkopfhüftendoprothese, wie großer Bewegungsumfang, bei reduziertem Impingementrisiko und hoher Luxationssicherheit mit einer seit Jahrzehnten bewährten konventionellen Standardschaftendoprothese kombinieren (17). Dadurch wäre eine breite Anwendung für ein größeres Patientenkontinuum möglich, insbesondere für diejenigen, für die ein metallischer Oberflächenersatz, aufgrund des Alters, einer fortgeschrittenen femoralen Osteoporose oder wegen primärer oder sekundärer femoraler oder acetabulärer Fehlstellungen nicht indiziert wäre (16, 17).

Mit der Veröffentlichung von besorgniserregenden Registerdaten und Untersuchungsergebnissen mit erhöhter Metallionenfreisetzung, Entstehung von Pseudotumoren und erhöhten Revisionsraten, insbesondere aus dem englischen und walisischen nationalen Endoprothesenregistern Anfang 2012, hinterfragte man öffentlich diesen Prothesentypus (18). Die teilweise unkritische und anfänglich sehr breite Indikationstellung für die metallischen Großkopfhüftendoprothesen und den metallischen Oberflächenersatz wurden überprüft und zahlreiche namhafte Endoprothesenhersteller zogen ihre bereits zu tausenden implantierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen wieder vom Markt zurück (17, 18). Im Zuge dieses Prozesses wurden alle metallischen Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik evaluiert und am 16. April 2012 wurde in einer Konsensus-Empfehlung der führenden nationalen und internationalen Gremien beschlossen, dass aufgrund der besorgniserregenden Frühergebnisse mit einem deutlich erhöhten Risiko für sogenannte „adverse reaction to metal debris (ARMD)“ die schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen nicht mehr implantiert werden dürfen (17, 19).

1.1.1 Entwicklung der Metall-Metall-Gleitpaarung

Die Einführung der Metall-Metall- (Me-Me-)Gleitpaarung (1. Generation) durch die beiden britischen Orthopäden C.K. McKee und J.P. Watson-Farrar im Jahre 1966 stellte zum einen die Gegenantwort auf die von J. Charnley um 1960 propagierte Polyethylen-Metall-Gleitpaarung dar, zum anderen waren die damaligen Argumente für die metallische Gleitpaarung der geringere Abrieb gegenüber dem Polyethylen und die bekannte Langzeitbeständigkeit metallischer Komponenten (12). Allerdings konnten die Me-Me-Paarungen nach McKee und Watson-Farrar die erwarteten Langzeitergebnisse, u.a. durch mangelnde Fertigungsqualität, aber auch durch die Kombination von Komponenten verschiedener Hersteller, nicht erfüllen (12). Mit dem flächendeckenden Einsatz der Polyethylen-Metall-Gleitpaarung nach Charnley häuften sich allerdings auch die Beobachtungen der aseptischen Prothesenlockerungen, Synovitiden und Osteolysen durch den sehr hohen Polyethylenabrieb (3, 8). Daher wurde in den neunziger Jahren, wegen teilweise herausragender Langzeitergebnisse einiger Me-Me-Gleitpaarungen der 1. Generation, durch B.G. Weber (1999) die 2. Generation der metallischen Gleitpaarung, mit modifizierten Legierungsbestandteilen und auf dem Boden exzellenter Fertigungstechnologien, entwickelt und propagiert (METASUL®-Paarung; Zimmer GmbH, Winterthur) (12). Die Vorteile des geringeren volumetrischen Abriebs, der Fähigkeit zur Selbstpolitur und die erhöhte Bruchsicherheit im Vergleich zu den damaligen Keramiken bescherten den Me-Me-Kleinkopf-Gleitpaarungen in den neunziger Jahren einen enormen Boom (3). Die biologische Rekonstruktion des Hüftgelenkes mit Knochenersparnis auf der femoralen Seite, dem Erhalt der Hüftanatomie und der Biomechanik gelang mit dem Hüft-Oberflächenersatz (15). Die mit den deutlich größeren Kopfdurchmessern verbundene Luxationssicherheit konnte, u.a. durch die schlechten Erfahrungen mit den dünnwandigen Polyethylenpfannen der Wagnerkappen und wegen der geringeren Materialdicke und auch der höheren Bruchsicherheit im Vergleich zu den damaligen Keramiken nur mit einer metallischen Gleitpaarung erreicht werden (12, 13, 15).

1.1.2 Probleme der Metallartikulation

Probleme der Metallartikulation, die zum Teil alle Werkstoffe betreffen, sind mechanischer Verschleiß, chemischer Verschleiß, allgemeine Korrosion, galvanische Korrosion, aber auch immunologische Korrosion durch inflammatorische Zellen (17, 20). Durch alle Verschleißformen kommt es zu einer vermehrten Metallionenfreisetzung aus der Legierung und den umliegenden Metallen (20). Eine Besonderheit der Metallartikulation ist die Dynamik der Metallionenfreisetzung, die sogenannte Einlaufphase mit nachfolgendem steady-state bis hin zum Abfall der Metallionenwerte unter den postoperativen Maximalwert (Peak), die je nach Autor und Hersteller zwischen drei bis 48 Monate beträgt (21-26). Eine Vollschröierung zwischen den Gleitpartnern erreichte man ausschließlich in in-vitro Modellen was letztendlich gerade bei den metallischen Großkopfdoprothesen zu einem erhöhten in-vivo generierten Abrieb führte (27). Im Bereich der modularen Kopf-Konus-Steckverbindung der metallischen Großkopfdoprothesen beobachtet man, anders als zum Beispiel bei keramischen Großkopfdoprothesen, eine erhöhte Reibkorrosion (Fretting Corrosion) durch das große Drehmoment an dieser Steckverbindung (17, 28-33).

Ein weiteres Problem der metallischen Großkopfdartikulation ist die gewollt steife Struktur der metallischen Monoblockpfannen zum Schutz der Artikulation bei der Pfannenimplantation (17). Das Resultat ist ein Stress-shielding auf der azetabulären Seite, weil entsprechend der Gesetze der Festkörperphysik die steifere Struktur die Kraft übernimmt und entsprechend des „Gesetzes der Transformation des Knochens“ kommt es damit zu einer Knochenatrophie der minder belasteten Knochenareale (27, 34, 35). Weitere Probleme sind die unterschiedlichen herstellerabhängigen Karbongehalte der Legierung, denn zweifach hitzebehandelte (geschmiedete) Metall-Metall-Gleitpaarungen mit niedrigem Karbongehalt erzeugen einen höheren Abrieb und höhere Metallionenspiegel als gegossene Metall-Metall-Gleitpaarungen „As-Cast-Verfahren“ (21, 36). Je niedriger der Karbongehalt der Metall-Metall-Gleitpaarung ist, desto höher ist das Auftreten periprothetischer Osteolysen (27, 30). Letztendlich haben metallische Gleitpaarungen mit einem Kopfdurchmesser > 32 mm im Vergleich zu Keramik-Keramik-Gleitpaarungen vergleichbarer Komponentengröße sogar eine mehr als vierfach erhöhte Gesamtrevisionsrate von 20,3 % auf dem Boden einer gesteigerten Metallionenfreisetzung im australischen Endoprothesenregister (29).

1.1.3 Folgen der Metallionenfreisetzung

In-vitro und in-vivo Studien ergaben im Vergleich zu anderen endoprothetischen Gleitpaarungen einen deutlich geringeren volumetrischen, aber vor allem kleineren Abrieb bei metallischen Gleitpaarungen (29, 37, 38). Gerade diese geringe Partikelgröße des Abriebs im Nanometerbereich hat ein hohes biologisches Potential und kann sich in den umliegenden Geweben anlagern, akkumulieren und biologische Effekte, die sogenannten „adverse reaction to metal debris“ (ARMD) oder eine Metallallergie, auslösen (17, 37-41). Ein zusätzliches Problem ist die mit zunehmendem Alter abnehmende glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und die damit verbundene verminderte Ausscheidung harnpflichtigen Substanzen, wie z.B. der Metallionen (19, 42-44). Die insbesondere bei den metallischen Großkopfendoprothesen gesteigerte, nicht inerte Metallionenfreisetzung (Kobalt [Co (II)] und Chrom [Cr (III)]) kann auf dem Boden einer facettenreichen Immunantwort Weichgewebeveränderungen und einen progressiven Knochenabbau induzieren mit den Folgen einer aseptischen Prothesenlockerung (1, 40, 45). Speziell die Zytokine TNF-alpha, Prostaglandin E₂, IL-6 und IL-1 β führen zu einer chronischen Entzündung mit Aktivierung der Osteoklasten und einer Suppression der Osteoblasten (1, 27, 29, 39, 46). Die möglichen Schädigungsmechanismen des umliegenden Gewebes durch Cr (III)- und Co (II)-Ionen umfassen Oxidation (Carbonylierungsreaktionen), direkte Proteinbindung mit biologischem Funktionsverlust und Aktivitätsbeeinflussung der Metalloproteasen durch Ionenverschiebungen; Chrom (Cr (III)) induziert eher Zellschäden und Kobalt (Co (II)) induziert nekrotischen und apoptotischen Zelltod (45). Entscheidend ist das Gleichgewicht zwischen Partikelentstehung, Speicherung und Abtransport (27, 39, 46). Elke et al. stellen folgende Kaskade der biologischen Reaktion auf Abriebpartikel auf:

1. Akkumulation von Partikeln im Gewebe
2. Makrophageninfiltration und Phagozytose
3. Granulombildung
4. Freisetzung von Knochenresorptions-induzierenden Substanzen durch Makrophagen und Fibroblasten
5. Osteoklastenaktivierung

6. Osteolyse (47).

Diese primär nicht allergisch, sondern immunologisch bedingten periprothetischen Gewebereaktionen, als Erscheinungsform der Metallreaktivität, durch Freisetzung von Metallionen, Abriebpartikeln sowie anderen metallorganischen Produkten werden unter dem Sammelbegriff „adverse reaction to metal debris“ (ARMD) zusammengefasst (41). Dieser Sammelbegriff für die teilweise sehr heterogenen Erscheinungen und Reaktionen auf Metallpartikel umfasst weiterhin die Begriffe Metallose, Pseudotumor, Metallallergie, Hypersensitivitätsreaktion und ALVAL („Aseptic Lymphocyte-dominated Vasculitis-Associated Lesion“) (17, 29, 41, 48, 49).

Die Metallallergie ist ein häufig diskutiertes Thema in der modernen Endoprothetik. Die Prävalenz einer Sensibilisierung auf Prothesenkomponenten in der Normalbevölkerung liegt bei 13,1 % (50). 20,4 % der Frauen und 5,8 % der Männer haben eine Sensibilisierung auf Nickel, 2,4 % bis 3 % auf Kobalt und ca. 1 % auf Chrom (50). Die Titanallergie mit dem klinischen Bild einer Endoprothesenlockerung, beeinträchtigter Knochenheilung oder Hauterscheinungen ist sehr selten (51).

Der aktuelle Schwellenwert zur Abschätzung der systemischen Metallionenbelastung für den Surrogatparameter Kobalt im Vollblut wird im Bereich zwischen 2 - 7 µg/l angegeben (17, 19). Unter 2 µg/l besteht vermutlich keine klinische Relevanz und oberhalb von 7 µg/l wird ein erhöhtes Risiko für die Entstehung lokaler und systemischer Nebenwirkungen angenommen (17, 19). In einem Review beschreiben Zywiol et al. bei 18 veröffentlichten Fällen, dass systemisch toxische Reaktionen durch die Verwendung von Kobalt-Chrom-Legierungen in der Hüftendoprothetik erst bei einer Kobaltkonzentrationserhöhung von über 100 µg/l auftraten (52). Zudem sind die systemischen Risiken wie Toxizität, Kanzerogenität und Teratogenität aufgrund der spärlichen Datenlage und fehlender valider Langzeitstudien nicht abschließend zu beantworten, aber insbesondere Frauen sollten im gebärfähigen Alter keine Endoprothesen mit einer metallischen Gleitpaarung, wegen der Plazentagängigkeit der Metallionen, erhalten (17, 53).

1.1.4 Typische patho-/histologische Veränderungen bei Me-Me-Gleitpaarungen

Die lokalen klinisch-pathologischen Befunde, „adverse reaction to metal debris“ (ARMD), reichen von Verfärbungen (Metallose), über lokale Flüssigkeitsansammlungen bis hin zu Gewebeerstörungen (Nekrosen, Osteolysen, Bursitiden) und tumorähnlichen Granulomen, den sogenannten Pseudotumoren (29, 41, 48, 49, 54, 55). Die selten vorkommenden lokalen immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen zeichnen sich histologisch durch herdförmige, lymphozytär geprägte Infiltrate im periimplantären Gewebe bei weitgehend fehlender Riesenzellfremdkörperreaktion aus und werden von Willert et al. unter dem Begriff „Aseptic Lymphocyte-dominated Vasculitis-Associated Lesion“ (ALVAL) zusammengefasst (27, 48). Charakteristisch für den ALVAL-Nachweis (histologische Diagnose) sind die Anwesenheit von perivaskulär aggregierten Lymphozyten und Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten, „high endothelial venules“ und Fibrinexsudaten (48, 56). Eine nicht allergische histologische Sonderkonstellation ist die granulomatös-nekrotisierende Entzündungsreaktion mit Zerstörung der Gewebearchitektur durch das histologische Zusammentreffen von mehrkernigen Riesenzellen, fibrinoider Nekrose mit teilweise lymphozytärer Infiltration im synovialen Gewebe als eine mögliche kobaltassoziierte Sonderreaktionsform (57). Der Begriff Pseudotumor, als Unterpunkt der ARMD, ist schlecht definiert und wird für eine Vielzahl von nicht-neoplastischen, aseptischen intraartikulären und periartikulären Läsionen verwendet (54, 58). Die Pseudotumorformen reichen von kleinen flüssigkeitsgefüllten Läsionen bis hin zu großen soliden Massen und können nach Hart et al. in vier Arten im MARS-MRT (Metal Artifact Reduced Sequence - Magnetresonanztomografie) anhand ihrer Wanddicke, Form und Inhalt eingeteilt werden (56, 59). Bei bereits erfolgter periendoprothetischer Probenentnahme erfolgt die histopathologische Einstufung der Neosynovialis/periprothetischen Membran anhand der von Morawietz et al. publizierten Klassifikation (60).

1.1.5 Konsensus-Empfehlung für schaftbasierte Me-Me-Großkopfhüftprothesen

Am 16. April 2012 wurde eine Konsensus-Empfehlung zur Handhabung und zur klinischen Verlaufskontrolle sämtlicher metallischer Hart-Hart-Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik basierend auf Expertenmeinungen eines internationalen multidisziplinären Gremiums („European Federation of National Associations of

Orthopaedics and Traumatology“ (EFORT), „European Hip Society“ (EHS), „Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik“ (AE) und „Deutsche Arthroshilfe“ (DAH)), analog zur britischen Zulassungsbehörde für Medizinprodukte (MHRA), veröffentlicht (19).

Zusammenfassend ist bei allen implantierten schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen eine lebenslange bzw. für die gesamte Lebensdauer der Endoprothese jährliche Nachuntersuchung notwendig (19). Diese Nachuntersuchung, sowohl symptomatischer, als auch asymptomatischer Endoprothesenträger umfasst als Eingangsuntersuchung eine jährliche Metallionenbestimmung im Vollblut, insbesondere des Surrogatparameters Kobalt, und regelmäßige konventionell radiologische Kontrolluntersuchungen der betroffenen Hüftgelenke (19, 61). Bei klinischen, laborchemischen und/oder radiologischen Auffälligkeiten sind zusätzliche Ultraschall-, CT- und/oder MARS-MRT-Untersuchungen („Metal Artifact Reduced Sequence [MARS]“) erforderlich (19). Auch beim isolierten Überschreiten des Kobalt-Schwellenwertes (Kontrollbereich: 2 - 7 µg/l) sollen zusätzliche Metallionenbestimmungen im Vollblut außerhalb der regulären Nachuntersuchungszyklen erfolgen (19).

Die Sonografie ist ein preiswertes, untersucherabhängiges Verfahren zur Detektion von Sehnenaffektionen und zur Beurteilung intraartikulärer und periartikulären Flüssigkeitsansammlungen und Bursitiden (59).

Die Computertomografie (CT) ist ein weitverbreitetes, schnell verfügbares, eher kostenintensives und für den Patienten strahlenbelastendes Schnittbildverfahren zur periprothetischen Osteolysediagnostik, Beurteilung der Implantatpositionierung und bei MRT-Kontraindikationen mit der Limitation der eingeschränkten Bildqualität durch Metallartefakte (59).

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein mittlerweile weitverbreitetes, relativ schnell verfügbares, sehr kostenintensives und für den Patienten zeitaufwendiges aber strahlenfreies Schnittbildverfahren. Durch die metallartefaktreduzierten Sequenzen (MARS) können Weichgewebeveränderungen und muskulotendinöse Pathologien um metallische Implantate/Endoprothesen beurteilt werden und die MRT stellt den Goldstandard der Pseudotumordiagnostik bei Me-Me-Gleitpaarungen dar (59).

1.1.6 Indikation zum Prothesenwechsel einer Me-Me-Großkopfschaftprothese

Eine medizinische Indikation zum kompletten Prothesenwechsel oder zum Gleitpaarungswechsel (Kopf-/Pfannenwechsel) besteht bei schaftbasierten Me-Me-Großkopfendoprothesen bei symptomatischen Endoprothesenträgern (lokale Beschwerden oder systemische Nebenwirkungen durch erhöhte Metallionenspiegel), bei expandierenden Pseudotumoren, progredienten periprothetischen Osteolysen und/oder einer Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut $> 20 \mu\text{g/l}$, entsprechend der Konsensusempfehlung (19).

1.2 Einführung in die Aufgabenstellung/Zielsetzung

Die metallischen Großkopfhüftendoprothesen und die metallischen Oberflächenersatzendoprothesen standen seit längerem, u.a. durch die internationalen Fachgesellschaften, unter besonderer Beobachtung. Insbesondere die deutlich erhöhten Revisionsraten einiger metallischer Endoprothesen zwangen Hersteller bereits diese wieder vom Markt zu nehmen (17). Anfang 2012 durch die Publikation von Endoprothesenregisterdaten mit erhöhten Revisionsraten metallischer Gleitpaarungen wurde die Diskussionen um die grundsätzliche Frage nach der Eignung der metallischen Gleitpaarung (Me-Me-Paarung) in der Hüftendoprothetik auf alle Implantate ausgeweitet (18). Als Regierungsinstitution hat die britische MHRA (Medicines and Healthcareproducts Regulatory Agency) am 28.02.2012 eine Risikowarnung für alle Metall-Metall-Paarungen des Hüftgelenkersatzes veröffentlicht (17). Die Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC) veröffentlichte seinerseits am 22.03.2012 eine Empfehlung zum Umgang mit metallischen Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik und letztendlich erschien am 16. April 2012 die Konsensusempfehlung, dass u.a. die schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen nicht mehr implantiert werden dürfen (17, 19).

Im Zuge der Partnerschaft mit dem 2003 gegründeten „Deutschen Zentrum für Oberflächenersatz am Hüftgelenk“ in den DRK Kliniken Berlin überblicken wir eine große Anzahl metallischer Oberflächenersatzendoprothesen und schaftbasierter Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen. Aufgrund dieser Veröffentlichungen wurden alle Patienten, die mit einer schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothese in den

DRK Kliniken Berlin versorgt worden sind, postalisch kontaktiert. Ziel war zum einen die Gewährleistung der Patienteninformation und zum anderen die klinisch-laborchemisch empfohlene Nachuntersuchung dieser Endoprothesenträger.

Eine Besonderheit und Grundlage dieser Arbeit ist, dass bei Me-Me-Gleitpaarungen die Möglichkeit der Abriebsmessung durch die Metallionenbestimmung in Körperflüssigkeiten (Surrogatparameter Kobalt) besteht (19). Bevorzugt wird die Bestimmung im Vollblut, da sie der Organverteilung am nächsten kommt und anders als bei den Hart-Polyethylen-Gleitpaarungen kann nämlich die Eindringtiefe des Kopfes in das Polyethyleninlay nicht als radiologische Messgröße für den Verschleiß genutzt werden (19, 62). Neben bereits identifizierten implantatabhängigen und auch herstellerabhängigen Risikofaktoren ist bis heute nicht sicher geklärt, welche weiteren Faktoren entscheidend für das Auftreten einer Metallionenerhöhung im Blut bei schaftbasierten Me-Me-Großkopfendoprothesen sind. Gerade diese Tatsache ist entscheidend, denn durch die Identifizierung möglicher Risikofaktoren für eine Metallionenerhöhung können diejenigen Risikogruppen schon vor dem Auftreten möglicher Komplikationen und periprothetischer struktureller Schädigungen (ARMD) einem Prothesenwechsel oder zumindestens einem Gleitpaarungswechsel zugeführt werden.

Durch die strikte Trennung des ambulanten und stationären Sektors im Deutschen Gesundheitssystem ist es gerade für Kliniken ohne Hochschulambulanz oder angegliedertes medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) relevant, neben den zugewiesenen Patienten, eventuell nur eine überschaubare Risikogruppe aus der großen Gesamtheit der Patientenpopulation mit einer Me-Me-Großkopfgleitpaarung gezielt einzubestellen und nachzuuntersuchen.

1.3 Aufgabenstellung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es daher, die Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut (Surrogatparameter) in einer Studienkohorte als definierte Komplikation nach Implantation einer metallischen Großkopfendoprothese zu analysieren und sowohl patientenspezifische als auch implantatspezifische Einflussfaktoren zu identifizieren, die womöglich einen komplikationsbehafteten Verlauf potentiell vorhersagen können.

Folgende potentielle Einflussfaktoren für eine Kobaltkonzentrationserhöhung wurden in dieser Arbeit analysiert: Femorale Prothesenkopfgröße, Pfannengröße, Länge der Adapterhülse/Halslänge, Implantatfirma, Prothesenschafttyp, Doppelimplantation, Hauptdiagnose/Indikation, Patientenalter bei Operation, Geschlecht, Prothesenschaftstellung, Pfanneninklination, Vorliegen von Schaftlysen, Vorliegen von Pfannenlysen und BMI (Body-Maß-Index) zum Zeitpunkt der Operation.

Es ergaben sich daher folgende Fragen für die vorliegende Arbeit:

Gibt es implantat- oder patientenspezifische Einflussfaktoren auf die Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut in dieser Studienkohorte?

Hat die Implantatpositionierung einen potentiellen Einfluss auf die Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut in dieser Studienkohorte?

Führt eine Doppelimplantation metallischer schaftbasierter Großkopfendoprothesen zwangsläufig zu erhöhten Kobaltkonzentrationen?

Gibt es eine Korrelation zwischen erhöhter Kobaltkonzentration im Vollblut und Prothesenwechseloperationen in dieser Studienkohorte?

2 Methodik

2.1 Verwendete Daten (Studienkohorte)

Grundlage dieser Arbeit ist die retrospektive Auswertung der Datenbank der DRK Kliniken Berlin Westend, in welcher alle 569, im Zeitraum vom 23.03.2004 bis zum 22.02.2012, an den drei Standorten der DRK Kliniken Berlin primär implantierten schaftbasierten Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen erfasst sind. Nach Veröffentlichung der Konsensus-Empfehlung vom 16.04.2012 wurde ein Serienbrief anhand dieser Datenbank verfasst und im Jahr 2012 an alle Patienten verschickt, mit der Bitte sich zur klinischen Nachuntersuchung über die Endoprothesensprechstunde der DRK Kliniken Berlin Westend vorzustellen (19). Über diese Datenbank wurde mit dem medizinischen Controlling ein Datenabgleich vorgenommen und die entsprechenden Fallnummern ermittelt, wodurch alle stationären und ambulanten Patientenakten aus den jeweiligen Standortarchiven, der Endoprothesensprechstunde und dem Zentralarchiv angefordert werden konnten. Aus diesen Patientenakten wurden die in **Tab. 1** aufgeführten epidemiologischen Daten, patientenspezifischen Daten, laborchemische, funktionelle und radiologische Auswertungen sowie mögliche Komplikationen (Revisionen) erfasst, pseudonymisiert und mit Hilfe der Tabellenkalkulationssoftware Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) ausgewertet.

Tab. 1: Tabellarische Aufstellung der Datenerhebung aus den Patientenakten der Patienten mit schaftbasierter Me-Me-Großkopfhüftendoprothese.

epidemiologische Daten	patientenspezifische Daten	funktionelle Auswertung	radiologische Auswertung	Komplikation
Alter	BMI bei Operation	Harris-Hip-Score	Pfanneninklination	Revisionsdatum
Geschlecht	Alter bei Operation	UCLA Aktivitätsscore	Pfannenlysen	Revisionsort
	betroffene Seite	Tegner Score	Schaftlysen	Revisionsursache
	Hauptdiagnose		Schaftstellung	Revisionsimplantat
	Implantatdaten [Hersteller, Größe, Implantattyp]		heterotope Ossifikation	
	Metallionenbestimmungen			
	radiologische Untersuchungen [Röntgen, Sonografie, CT, MARS-MRT]			
	funktionelle Ergebnisse			
	Endoprothesenstandzeit zum 31.12.2014			

Ebenfalls wurden alle MARS-MRT-Untersuchungen des Hüftgelenkes ausgewertet, die seit Implementierung der „Metal Artifact Reduced Sequence (MARS)“ im Jahre 2012 in den DRK Kliniken Berlin Westend durchgeführt worden sind. Des Weiteren erfolgte die Analyse aller Metallionenbestimmungen von Kobalt (Co) und Chrom (Cr), welche seit dem 01.01.2009 bei den Patienten bestimmt worden sind. Die MRT- und Laboruntersuchungen erfolgten durch das Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie sowie durch die zentrale Abteilung für Labormedizin am Standort Berlin-Westend.

Einschlusskriterien für die Untersuchung waren neben dem Vorhandensein einer einseitigen oder beidseitigen schaftbasierten Me-Me-Großkopfhüftendoprothese (BHR- oder ADEPT-Großkopfimplantat der Firma Smith&Nephew Ltd. (Leamington Spa, Warwickshire, UK) (78 %) oder Finsbury Orthopaedics Ltd. (Leatherhead, Surrey, UK) (20 %)) (n=533), das Vorliegen einer digitalisierten postoperativen Beckenübersichtsaufnahme sowie einer axialen Hüftgelenksaufnahme der betroffenen Seite (n=119), mindestens eine postoperative Metallionenbestimmung (Kobaltkonzentration) im Vollblut (n=169) und die Ergebnisse der funktionellen Auswertung durch Erhebung des Harris-Hip-Scores, des UCLA- (University of California, Los Angeles) und des Tegner-Aktivitätsscores (n=183). Ausschlusskriterien waren die Nicht-Teilnahme an der Nachuntersuchung durch Ablehnung oder fehlende Rückmeldung (n=238), Tod der Patienten (n=55) und unvollständige Akten oder fehlende Untersuchungen (n=147). Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines kontralateralen metallischen Oberflächenersatzes (BHR oder BMHR) (n=3) und die nachuntersuchte schaftbasierte Me-Me-Großkopfhüftendoprothese durfte nicht im Zuge einer Revisionsoperation, z.B. bei Revision eines Oberflächenersatzes, implantiert worden sein. Somit erfüllten 86 Patienten/Patientinnen bzw. 97 schaftbasierte Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen die Einschlusskriterien und konnten in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen werden.

Eine Übersicht über die Patientenakquirierung gibt **Abbildung 1**.

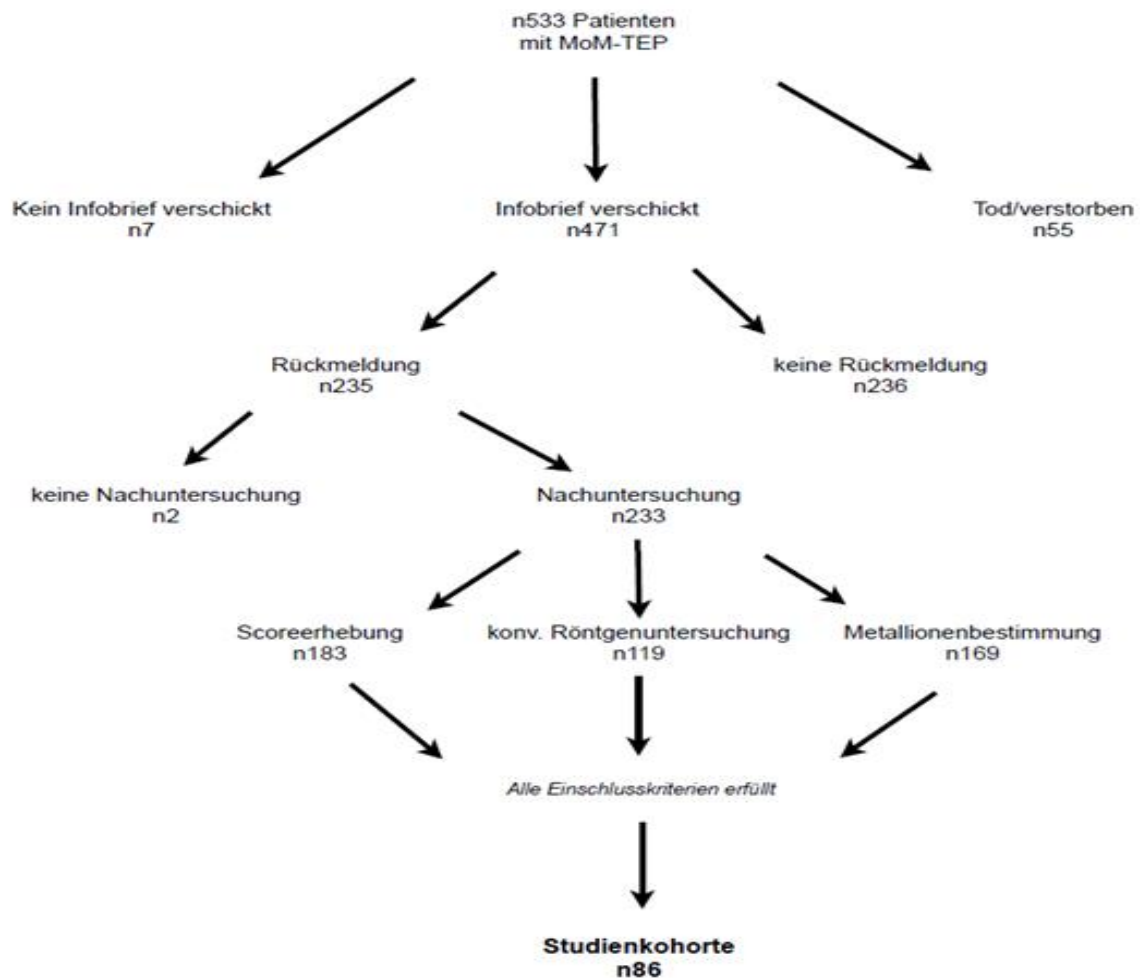


Abb. 1: Flowchart zur Veranschaulichung der Rekrutierung der Studienkohorte.

2.2 Operationsindikationen

Es handelte sich überwiegend um einen elektiv-endoprothetischen Eingriff, so dass die primäre Coxarthrose mit 79,4 % (n=77) in der Studienkohorte und mit 71,4 % (n=406) im Gesamtpatientenkollektiv die häufigste Operationsindikation darstellte. Die Dysplasiecoxarthrose war mit 17,4 % (n=17) in der Studienkohorte bzw. mit 16,7 % (n=95) im Gesamtpatientenkollektiv die zweithäufigste Operationsindikation. Eine weitere Indikation war die Frakturversorgung mit 3,1 % (n=3) in der Studienkohorte bzw. 11,9 % (n=68) im Gesamtpatientenkollektiv (**Abb. 2**).

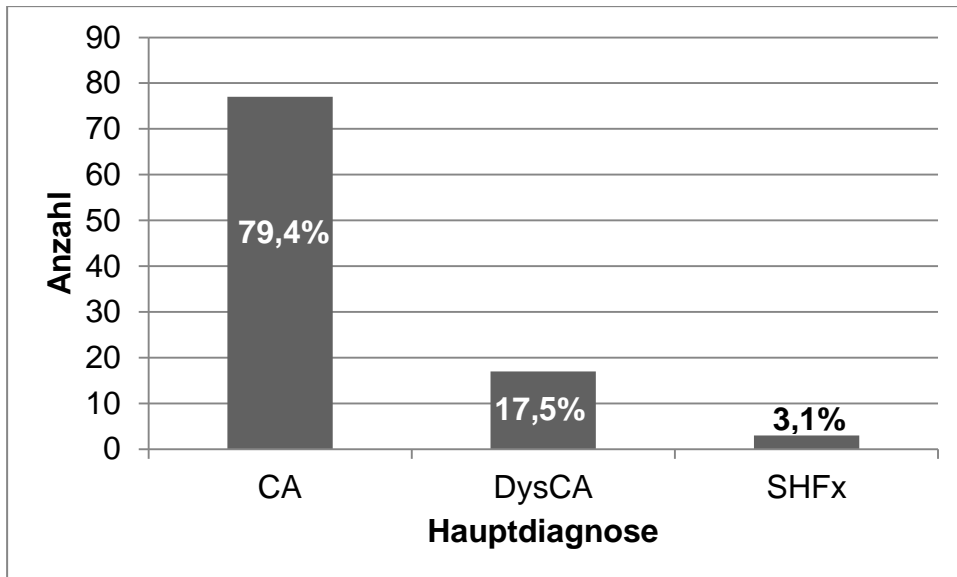


Abb. 2: Indikation für eine Me-Me-Großkopfhüftendoprothese in der Studienkohorte [Coxarthrose: CA; Dysplasiecoxarthrose/sekundäre Coxarthrose: DysCA; Frakturversorgung: SHFx].

2.2.1 Implantate

In der Studienkohorte wurden nur metallische (Co-Cr) Großkopfhüftimplantatsysteme zweier Hersteller verwendet. Zum einen das Hüftsystem BIRMINGHAM HIP™ Modular Head mit BIRMINGHAM HIP™ Acetabulum-Pfanne der Firma Smith&Nephew Orthopaedics Ltd. (Leamington Spa, Warwickshire, UK) (n=77; 79,4 %) und zum anderen das Hüftsystem ADEPT® 12/14 Modular Head mit ADEPT® Acetabulum-Pfanne der Firma Finsbury Orthopaedics Ltd. (Leatherhead, Surrey, UK) (n=20; 20,6 %). Die Kopfgrößen variierten zwischen 38 - 56 mm und die korrespondierenden Pfannengrößen zwischen 42 - 62 mm. Auf der femoralen Seite wurden bis auf eine Ausnahme ausschließlich zementfreie Standard-Geradschäfte der Firmen Smith&Nephew, Mathys, Finsbury Orthopaedics und Zimmer implantiert.

2.2.2 Zugang und Operationstechnik

Alle Patienten der Studienkohorte wurden in Seitenlage über den dorsalen Zugang zum Hüftgelenk operiert. Nach dem Hautschnitt und der subcutanen Präparation erfolgte die

Längsinzision der Faszie des Musculus gluteus maximus und der angrenzenden Faszia lata über dem Trochanter major. Die Glutealmuskulatur wurde im Anschluss stumpf in Faserrichtung gespalten und durch Hakeneinsatz weggehalten. Nach Inzision der Bursa trochanterica und dorsalem abschieben derselben nun palpatorische Lagekontrolle des Nervus ischiadicus und nur in Ausnahmefällen wurde dieser auch dargestellt. Als nächstes wurden die Hüftaußenrotatoren dargestellt und im Folgenden vom M. piriformis bis zum M. quadratus femoris einschließlich der dorsalen Gelenkkapsel durchtrennt. Die sichtbaren Circumflexagefäße wurden ligiert und ebenfalls durchtrennt. Als nächstes Durchführung der Schenkelhalsosteotomie mit anschließender Entfernung des Kopf-/Halsresektats. Durch den Einsatz entsprechender Haken wurde das Azetabulum dargestellt und der Pfannenrand wurde freipräpariert. Vertiefen und Runden des Pfannenlagers durch schrittweises maschinelles Auffräsen bis 1 mm unter der geplanten Pfannengröße und Einbringen der entsprechenden Probepfanne. Bei regelrechtem Probenpfannensitz wurde nun die Original- (Pressfit-)Pfanne der entsprechenden Größe eingeschlagen und periazetabuläre Osteophyten wurden anschließend abgetragen. Nun wurde das proximale Femur durch forcierte Innenrotation, Adduktion und Flexion der Hüfte und durch entsprechenden Hakeneinsatz dargestellt. Das femorale Schaftlager wurde durch die Verwendung des Kastenmeißels und der Eröffnungsraspel und im Anschluss durch manuelles aufraspeln des Markraumes mit den entsprechenden Formraspeln bis zur präoperativ gemessenen Schaftgröße präpariert. Bei regelrechtem Prothesenschaftsitz Durchführung der Probereposition mit dezidierter Bewegungsprüfung zum Ausschluss eines Impingements oder einer Hüftgelenksluxation inklusive der Überprüfung der Weichteilspannung. Bei regelrechtem Ergebnis wurde nun der zementfreie Originalschaft der entsprechenden Größe eingebracht. Abschließende Reposition des Hüftgelenkes mit den Originalkomponenten und wiederholte Bewegungsprüfung. Im Anschluss ausgiebige Spülung des Operationssitus mit erneuter Blutungskontrolle und schichtweiser Weichteilverschluss mit Refixation der zuvor durchtrennten Außenrotatoren und der Gelenkkapsel mit einer PDS-Schlinge und Einlage einer subfaszialen Redondrainage. Nun fortlaufende Naht der Glutealfaszie und der Faszia lata ebenfalls mit einer PDS-Schlinge und Einlage einer weiteren subcutanen Redondrainage. Weiterer schichtweiser Wundverschluss und abschließende Durchleuchtungskontrolle im Operationssaal vor dem Narkoseende in der wiedereingenommenen Rückenlage.

2.2.3 Postoperative Mobilisation und Nachsorge

Nach der direkt postoperativen Überwachung im Aufwachraum durch die Anästhesie wurden die Patienten in der Regel auf die Normalstation zurückverlegt. Die Nachbehandlung umfasste eine 24h-Schienenlagerung in einer Volkmannschiene und diese im Verlauf nur noch nachts. Die Mobilisation wurde direkt ab dem 1. postoperativen Tag mit schmerzadaptierter Vollbelastung an Unterarmgehstützen begonnen; forcierte Innenrotationsbewegungen, sowie eine Hüftgelenksflexion über 90° der betroffenen Seite sollten zum Weichteilschutz für sechs Wochen postoperativ vermieden werden. Die Thromboembolieprophylaxe erfolgte mit einem niedermolekularen oder mit einem unfraktionierten Heparin bis zum 35. postoperativen Tag (Herstellerangabe). Laborchemische Routinekontrollen wurden am 1. und 4. postoperativen Tag sowie vor Entlassung durchgeführt. In der Regel wurden die Patienten im Anschluss an den akutstationären Aufenthalt ausreichend frühmobilisiert in die stationäre oder ambulante Anschlussheilbehandlung entlassen.

2.3 Nachuntersuchungs-Algorithmus und Nachuntersuchungen

In der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie der DRK Kliniken Berlin Westend wurde ein auf die Metallionenkonzentration (Co/Cr) im Vollblut ausgerichteter Nachuntersuchungs-Algorithmus für alle metallischen Großkopfversorgungen (BHR, BMHR und schaftbasierte Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen), in enger Anlehnung an die Konsensusempfehlung, erarbeitet und in der Endoprothetikprechstunde etabliert (19).

Die Konsensusempfehlung beinhaltet eine jährliche systematische Nachuntersuchung aller Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen für die gesamte Lebensdauer des Kunstgelenkes mit regelmäßigen Röntgenaufnahmen, sowie im Fall von klinischen oder radiologischen Auffälligkeiten zusätzlicher Bildgebung, wie Ultraschall, CT und/oder MARS-MRT. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung soll eine Metallionenbestimmung (Surrogatparameter: Kobalt) im Vollblut durchgeführt werden mit zusätzlichen Bestimmungen bei allen symptomatischen Patienten auch außerhalb der regulären Nachuntersuchungsintervalle. Im Fall von Kobaltwerten über einem Schwellenwert von 2-7 µg/l wird eine zusätzliche Bildgebung (s.o.) empfohlen. Bei symptomatischen

Patienten mit fortschreitenden Osteolysen, expandierenden Pseudotumoren und/oder Kobaltwerten oberhalb des Schwellenwertes kann eine Revisionsoperation in Betracht gezogen werden, vor allem auch bei asymptomatischen Patienten mit Kobaltwerten $>20 \mu\text{g/l}$ im Vollblut (19).

Der Nachuntersuchungs-Algorithmus der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie der DRK Kliniken Berlin Westend (**Abb. 3**) umfasste die Nachuntersuchung aller Patienten (symptomatisch und asymptomatisch) mit einer schaftbasierten Me-Me-Großkopfhüftendoprothese. Bei allen Patienten erfolgte eine Metallionenbestimmung im Vollblut mit Bestimmung der Kobalt-/Chromkonzentration. Die festgelegten Schwellenwerte waren für die Kobalt- und Chromkonzentration $2 \mu\text{g/l}$. Bei normalen Kobaltkonzentrationen im Vollblut unter $2 \mu\text{g/l}$, keinen Beschwerden und einer unauffälligen konventionell radiologischen Bildgebung wurde eine jährliche systematische Nachuntersuchung vereinbart. Bei einer Kobaltkonzentrationserhöhung über $2 \mu\text{g/l}$, Auffälligkeiten in der konventionellen Röntgendiagnostik (Osteolysen, Implantatlockerungen) und/oder Beschwerden/Symptomen, wie Mobilitätsabnahme, Ruhe-/Belastungsschmerzen, Stauchungsschmerz, Knackgeräuschen, Schwellungen etc. erfolgte eine weitergehende Bildgebung mit Sonografie und MARS-MRT. Entsprechend der Untersuchungsbefunde sowie der laborchemischen und radiologischen Auswertungen wurde je nach Beschwerde- und Befundkonstellation, sowie nach Ausschluss anderer Ursachen ein individueller Behandlungsplan für jeden Patienten festgelegt. Dieser umfasste entweder laborchemische Verlaufskontrollen oder auch Revisionsempfehlungen. Es wurden alle Patienten mit einer schaftbasierten Me-Me-Großkopfhüftendoprothese nachuntersucht, sofern diese postalisch erreicht wurden und das Angebot der Nachuntersuchung wahrgenommen haben.

Algorithmus DRK-Westend

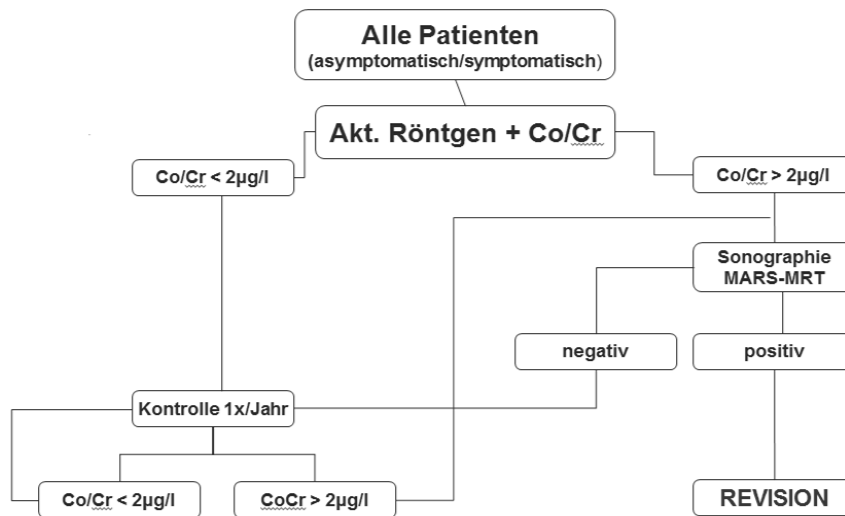


Abb. 3: Grafische Darstellung des Nachuntersuchungs-Algorithmus der DRK Kliniken Berlin Westend mit Handlungsempfehlungen primär bezogen auf die Metallionenkonzentration (Co/Cr) im Vollblut (Schwellenwert: 2 µg/l).

2.3.1 Patientenepidemiologische und patientenspezifische Daten

Mit Hilfe standardisierter Fragebögen wurden im Zuge der systematischen Nachuntersuchung die patientenepidemiologischen Daten (Alter, Geschlecht) und die patientenspezifischen Daten (Gewicht, Größe, Anamnese, Alltagsaktivitäten, Komorbiditäten, Medikamente, Allergien und Implantate) schriftlich erfasst und dokumentiert.

2.3.2 Klinische Auswertung

Die klinische Untersuchung umfasste die Erhebung des körperlichen Status mit besonderem Augenmerk auf das Achsenskelett und die endoprothetisch versorgten Hüftgelenke. Im Zuge der körperlichen Untersuchung wurden Beinlängendifferenzen, der Bewegungsumfang des operierten Gelenkes und der angrenzenden Gelenke,

mögliche Gelenkkontrakturen, muskuläre Dysbalancen oder Muskelatrophien untersucht und dokumentiert.

2.3.3 Erfassung des funktionellen Outcomes

Anhand standardisierter Fragebögen erfolgte im Zuge der Nachuntersuchung die Schmerzanamnese via NRS/VAS (numerischer Ratingskala/visueller Analogskala).

Für die Auswertung der Hüftgelenksfunktion wurden in der Nachuntersuchung der endoprothetisch versorgten Patienten grundsätzlich der Harris Hip Score, der Tegner-Aktivitätsscore und das UCLA-Aktivitätslevel (University of California, Los Angeles) bestimmt (63-65). Der spezifische Harris Hip Score berücksichtigt subjektive (91 %) und objektive (9 %) Bewertungen (63). Er umfasst die vier verschiedenen Parameter Schmerz, Funktion, Bewegungsumfang und die Abwesenheit von Deformitäten (3, 63, 66). Die Auswertung erfolgte entsprechend der Modifikation nach Haddad et al. (67). Eine Gesamtpunktzahl im Harris Hip Score von 0 – 70 Punkten entspricht einem schlechten Ergebnis, 71 – 80 Punkten einem mäßigen Ergebnis, 81 – 90 Punkten einem guten Ergebnis und 91 – 100 Punkten einem ausgezeichneten Ergebnis. Das UCLA-Aktivitätslevel besteht aus einer numerischen Scala von 1 - 10, mit dieser der Befragte sein Aktivitätslevel anhand von Beispielaktivitäten einordnen kann. Im Vergleich mit anderen Aktivitätsscores wird der UCLA activity scale die beste Reliabilität zugeschrieben mit Eignung zur Bewertung der körperlichen Aktivität nach einem künstlichen Gelenkersatz (65, 68). Die Tegner activity scale ist eine Ergänzung der UCLA activity scale ebenfalls mit einer numerischen Scala von 0 – 10 mit Hilfe dieser der Befragte sein Aktivitätslevel anhand von Beispielaktivitäten einordnen kann (64).

2.3.4 Radiologische Auswertung

Die retrospektive radiologische Auswertung erfolgte an den im AGFA Impax EE [R20 XIII SUI] (Agfa HealthCare GmbH, Bonn, Deutschland) digitalisierten symphysenzentrierten konventionellen postoperativen Röntgen-Beckenübersichtsaufnahmen und der axialen Hüftgelenksaufnahme der operierten Seite. Das mittlere Follow-up der untersuchten postoperativen Röntgenaufnahmen

betrug zum Implantationszeitpunkt zwei Jahre (0 – 8 Jahre; SD 2). Ausgewertet wurden die Pfannenanteversion, die Pfanneninklination, eine neutrale, valgische oder varische Prothesenschaftpositionierung zur proximalen Femurachse, sowie das Vorhandensein heterotoper Ossifikationen nach Brooker und mögliche azetabuläre oder femorale Osteolysen. Die digitale Vermessung der Anteversion der künstlichen Hüftgelenkspfanne in der konventionellen axialen Hüftgelenksaufnahme erfolgte über den Winkel zwischen der Längsachse der Pfannenöffnung zur vertikalen Achse ausgehend vom unteren Pfannenrand (**Bild 1**) (69). Die genaue Pfannenanteversion sollte idealerweise durch eine Schnittbildgebung (Computertomografie) bestimmt werden, so dass in dieser Arbeit bei der Vermessung und Auswertung der konventionellen symphysenzentrierten Beckenübersichtsaufnahmen der Fokus auf die Pfanneninklinationsbestimmung, als potentieller Risikofaktor, gelegt wurde. Der Pfanneninklinationswinkel wurde digital gemessen; hierzu wurden zwei Geraden eingezeichnet, eine Gerade direkt caudal als Verbindungslinie der beiden Tubera ischiadica und die andere Gerade parallel zur Pfannenöffnung. Der Schnittpunkt dieser beiden Geraden ergibt den spitzen prothesenzugewandten Winkel, welcher näherungsweise dem Pfanneninklinationswinkel entspricht (**Bild 2**).

Die Klassifikation der Osteolysen am Azetabulum erfolgte entsprechend der Zonen nach Charnley und DeLee, sowie im Bereich des Femurs um den Prothesenschaft anhand der Zoneneinteilung nach Gruen (70, 71).

Aufgrund klinischer Beschwerden oder erhöhten Kobaltkonzentrationen wurde eine Magnetresonanztomografie (MRT) mit metallartefaktreduzierten Sequenzen (MARS) der endoprothetisch versorgten Hüftgelenke durchgeführt. Die MRT-Untersuchungen erfolgten mit der ExamCard „MARS-protocol“ für das MRT-Gerät Achieva 1.5 Tesla Release 2.6 der Firma Philips (Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) mit der Oberflächenspule „SENSE Torso XL“ mit einer Gesamtzykluszeit von ca. 35 Minuten; [Sequenzen: Coronare STIR; axiale T2-TSE und dann jeweils fokussiert auf die Hüften paraaxiale T2-TSE und T1-TSE].

Zusätzlich wurden in den Anfängen der Nachuntersuchung 25 Patienten bzw. 31 Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen für einen intraartikulären Ergussnachweis oder zum Nachweis von Bursitiden ergänzend sonografisch untersucht. Die Sonografie wurde aber bereits wieder Ende 2013 wegen fehlender klinischer Aussagekraft und der

Einführung des MARS-MRT verlassen. Insgesamt erfolgten außerdem vier Computertomografien des Beckens in der Studienkohorte, aufgrund von Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomografie oder aufgrund anderer Fragestellungen, wie z.B. in einem Fall die Bestätigung einer traumatischen ipsilateralen vorderen Beckenringfraktur bei Z.n. schaftbasierter Me-Me-Großkopfhüftendoprothesenimplantation vor Jahren.

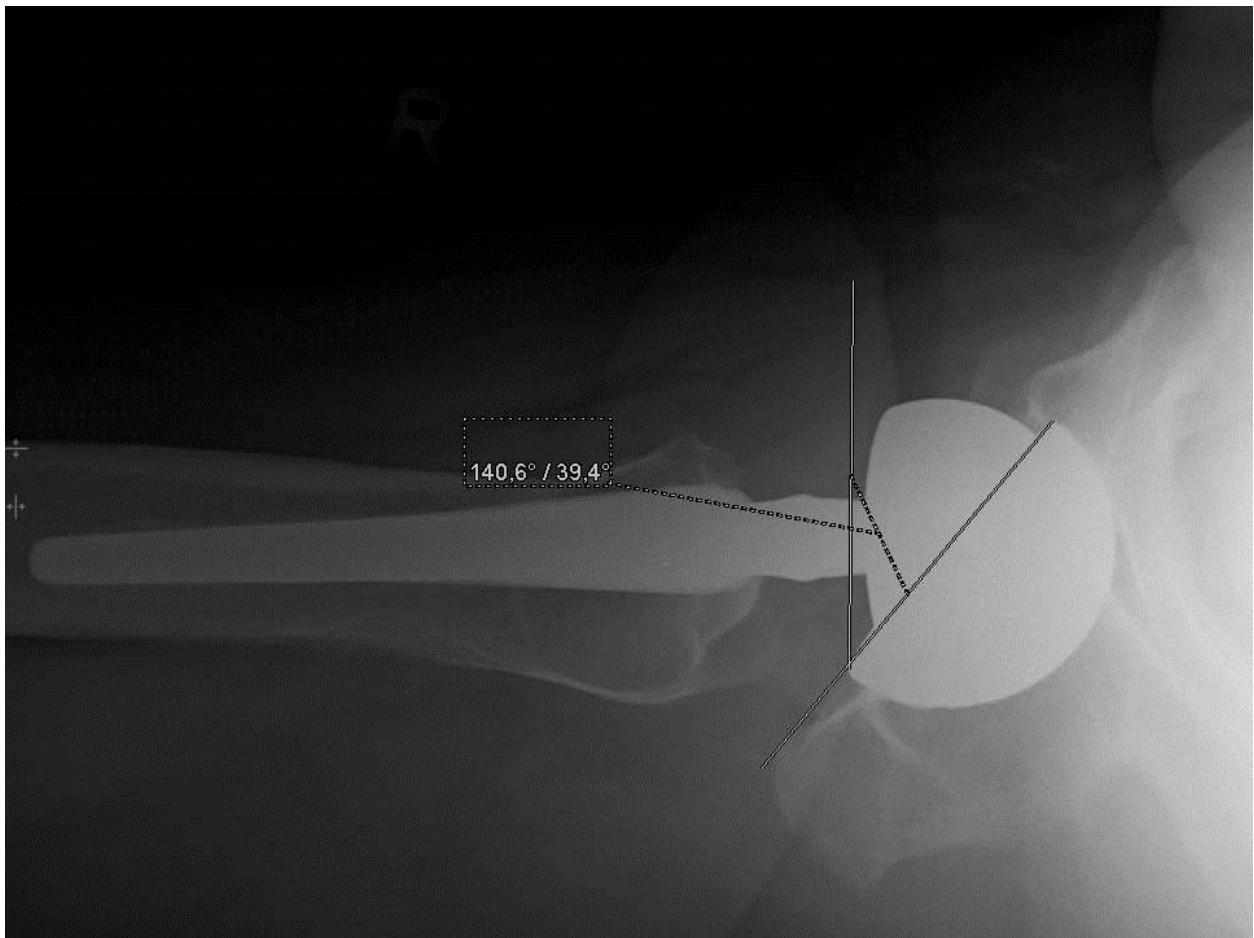


Bild 1: Digitale Pfannenanteversionsbestimmung an der konventionellen axialen Hüftgelenksaufnahme bei schaftbasierter Me-Me-Großkopfhüftendoprothese nach Woo & Morrey (69).



Bild 2: Digitale Pfanneninklinationsbestimmung (spitzer prothesenzugewandter Winkel) an der konventionellen symphysenzentrierten Beckenübersichtsaufnahme bei schaftbasierter Me-Me-Großkopf Hüftendoprothese.

2.3.5 Laborchemische Untersuchungen

Die postoperative Kobaltkonzentrationsbestimmung im Vollblut erfolgte mit einem mittleren Follow-up von fünf Jahren (1 – 9 Jahre; SD 1,9) nach Primärimplantation. Zur Metallionenbestimmung im Vollblut wurden Lithium-Heparin-Röhrchen/Monovetten für Metallanalytik der Firma Sarstedt mit speziellen Safety-Kanülen 21G für Metall-Analytik (pyrogenfrei) verwendet. Diese Monovetten wurden unmittelbar nach der Blutentnahme ungekühlt mit normal-dringlichem Transport in das Labor geschickt und anschließend mittels flammenloser Messung mit der Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS), entsprechend dem Goldstandard der Metallionenbestimmung, analysiert (72).

2.3.6 Histopathologische Auswertung

Im Zuge der Revisionsoperationen wurden repräsentative Gewebeproben, insbesondere der periprothetischen Membran, gewonnen. Diese wurden zur histopathologischen Membrantypisierung nach Krenn & Morawietz in das Institut für Pathologie der DRK Kliniken Berlin geschickt (60).

2.4 Gruppeneinteilungen entsprechend der American Hip Society

Die Symptome und Ursachen eines Endoprothesenversagens sind vielfältig. Hinzu kommt bei der metallischen Gleitpaarung in der Hüftendoprothetik der metallische Abrieb mit der Ausbildung unterschiedlichster histo-morphologischer Korrelate, die unter dem Oberbegriff „adverse reactions to metal debris (ARMD)“ zusammengefasst werden. Die amerikanische Hip Society empfahl daher im November 2012 eine Patientengruppeneinteilung bei Patienten nach Implantation einer Me-Me-Hüftendoprothese (73). Diese Patientengruppeneinteilung berücksichtigt die klinische Symptomatik, die implantierten Prothesentypen (aktuell noch auf dem Markt befindliche Produkte oder bereits von den jeweiligen Herstellern zurückgerufene Implantate, wie z.B. die ASR™-Produkte der Firma DePuy), die Prothesenkomponentenpositionierung und den Metallionenspiegel (73). Die Patienten der Studienkohorte wurden entsprechend dieser Empfehlung der amerikanischen Hip Society in sieben Patientengruppen eingeteilt. Ziel dieser Einteilung war es einen Überblick zu erhalten, welche Symptom- bzw. Befundkonstellationen in der Studienkohorte hauptsächlich vorkamen.

1. Asymptomatische Patienten mit gut positionierten Prothesenkomponenten einer bewährten Me-Me-Hüftendoprothese.
2. Asymptomatische Patienten mit gut positionierten Komponenten einer Endoprothese, die schlechtere klinische Register-Ergebnisse zeigt oder bereits zurückgerufen wurde.
3. Asymptomatische Patienten mit suboptimal positionierten Prothesenkomponenten.
4. Symptomatische Patienten mit gut positionierten Prothesenkomponenten.
5. Symptomatische Patienten mit suboptimal positionierten Prothesenkomponenten.

6. Asymptomatische Patienten mit gering, mäßig oder stark erhöhten Kobalt- oder Chromwerten, mit oder ohne auffälligen Befunden in der Bildgebung (Sonografie oder MRT).

7. Gering symptomatische Patienten mit normalen oder moderat erhöhten Metallionenwerten, mit oder ohne auffälligen Befunden in der Bildgebung (73).

Für die jeweilige Gruppenzugehörigkeit der Patienten aus der Studienkohorte wurden das funktionelle Ergebnis (Harris Hip Score [HHS]), die Kobaltkonzentration im Vollblut, die Pfanneninklination nach Lewinnek sowie eine eventuell bereits erfolgte Revisionsoperation berücksichtigt.

Die Patienten wurden der Gruppe der „asymptomatischen Patienten“ zugeordnet, sofern sie einen HHS > 80 Punkte und eine Kobaltkonzentration im Vollblut unter 2 µg/l hatten und noch nicht revidiert wurden. Dementsprechend hatten die Patienten der Gruppe der „symptomatischen Patienten“ weniger als 80 Punkte im HHS, eine Kobaltkonzentrationserhöhung über 2 µg/l oder wurden bereits revidiert. Eine zusätzliche Berücksichtigung von bewährten oder nicht-bewährten Endoprothesen war nicht notwendig, da in der Studienkohorte keine bereits zurückgerufenen Endoprothesen implantiert wurden. Grundlage dieser Bewertung waren die Sicherheitsinformationen der jeweiligen Hersteller aufgrund von Marktbeobachtungen und Analyse der Endoprothesenregister. Die Beurteilung der Güte der Prothesenkomponentenpositionierung für die Gruppeneinteilung beschränkte sich lediglich auf die Pfanneninklination und die Berücksichtigung der Safe-Zone (30 - 50°) nach Lewinnek (74).

2.5 Statistische Auswertungen

Unterstützt durch einen Biometriker und eine Diplom-Mathematikerin der Charité Universitätsmedizin Berlin wurden alle archivierten Daten mit SPSS Statistics 22/23 (IBM Corporation, Chicago, Illinois, United States) ausgewertet.

Die untersuchten Merkmale femorale Prothesenkopfgröße, Pfannengröße, Länge der Adapterhülse/Halslänge, Implantatfirma, Prothesenschafttyp, Doppelimplantation, Hauptdiagnose/Indikation, Patientenalter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht,

Prothesenschaftstellung, Pfanneninklination, Vorliegen von Schaftlysen, Vorliegen von Pfannenlysen, Chromkonzentration und BMI wurden hinsichtlich ihres Einfluss auf die Kobaltkonzentration im Vollblut untersucht und ausgewertet. Hierzu wurden die Skalenniveaus (nominal, ordinal, metrisch) der Merkmalsausprägungen ermittelt. Zur Steigerung der Aussagekraft (Power) der statistischen Verfahren wurden die teilweise stark gestreuten Merkmalsausprägungen einzelner Merkmale zu Datengruppen (Klassen) zusammengefasst. Das metrisch skalierte Merkmal Kobaltkonzentration im Vollblut wurde beispielsweise in zwei Klassen (Werte $< 2 \mu\text{g/l}$ und Werte $\geq 2 \mu\text{g/l}$) aufgeteilt und so mit 0 und 1 zu einem ordinal skalierten Merkmal (Kobaltkonzentrations-Klassen) umcodiert. Die kategorialen Merkmale bildeten die Grundlage der weiteren statistischen Zusammenhangsanalyse (**Tab. 2**).

Deskriptive Analysen metrischer/stetiger Merkmale umfassten Mittelwerte, Standardabweichungen sowie Minima und Maxima. Bei den kategorialen Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben und mit Hilfe von Balkendiagrammen grafisch dargestellt (**Tab. 2**).

metrische Merkmale	kategoriale Merkmale
Kobaltkonzentration	Kobaltkonzentration-Klassen ⁰
Chromkonzentration	Chromkonzentration-Klassen ⁰
BMI zum Operationszeitpunkt	BMI-Klassen ⁰
Harris Hip Score	Harris Hip Score-Klassen ⁰
femorale Prothesenkopfgröße	Prothesenkopfgröße-Klassen ⁰
Pfannengröße	Pfannengröße-Klassen ⁰
Pfanneninklination	Pfanneninklinations-Klassen ⁰
Pfannenanteversion	Pfannenanteversions-Klassen ⁰
Patientenalter	Patientenalter-Klassen ⁰
Prothesenstandzeit	Doppelimplantation ⁿ
	Geschlecht ⁿ
	Implantatfirma ⁿ
	Prothesenschafttyp ⁿ
	Prothesenschaftstellung ⁿ
	Schaftlysen ⁿ
	Pfannenlysen ⁿ
	Halslängen-Klassen ⁰
	Revision ⁿ
	Funktionelle Ergebnisse (Tegner, UCLA) ⁰
	Indikation/Hauptdiagnose ⁿ

Tab. 2: Aufstellung der metrischen und kategorialen Merkmale und Unterteilung der kategorialen Merkmale in ⁿnominal skaliert und ^oordinal skaliert.

Die Stärke des Zusammenhanges der kategorialen Merkmale als potentielle Einflussfaktoren (**Tab. 2**) auf den untersuchten Endpunkt Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut wurde für die nominal skalierten Merkmale mit dem Cramérs-V-Kontingenzkoeffizient und für die ordinal skalierten Merkmale mit dem Spearman-Rho Rangkorrelationskoeffizient beschrieben. Als Signifikanztest wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Ziel war es mögliche nicht lineare Zusammenhänge zwischen den unabhängigen kategorialen Merkmalen (**Tab. 2**) und der Kobaltkonzentration zu erkennen. Die relative Eintrittswahrscheinlichkeit für normale oder erhöhte Kobaltkonzentrationen wurde in Abhängigkeit der kategorialen Merkmale als potentielle Einflussfaktoren (**Tab. 2**) untersucht und die Odds Ratios (OR) wurden hierfür berechnet. Als Signifikanztest wurde der Wald-Test durchgeführt. Eine Odds Ratio von 1 bedeutet keinen Einfluss, größer 1 möglicher erhöhender Einfluss und kleiner 1 möglicher vermindernder Einfluss.

Die mittlere Implantat-Überlebenswahrscheinlichkeit in der Studienkohorte wurde mit der Kaplan-Meier-Überlebenskurve, als kumulative Implantat-Überlebenswahrscheinlichkeit, dargestellt.

Bei allen statistischen Verfahren wurde von einem signifikanten Zusammenhang ausgegangen, sofern die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) lag.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 23.03.2004 - 22.02.2012 wurden an den drei Standorten der DRK Kliniken Berlin insgesamt 569 schaftbasierte Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen bei 533 Patienten/Patientinnen primär implantiert. Die Mehrzahl der Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen wurde in den Jahren 2006 – 2010 implantiert (**Abb. 4**).

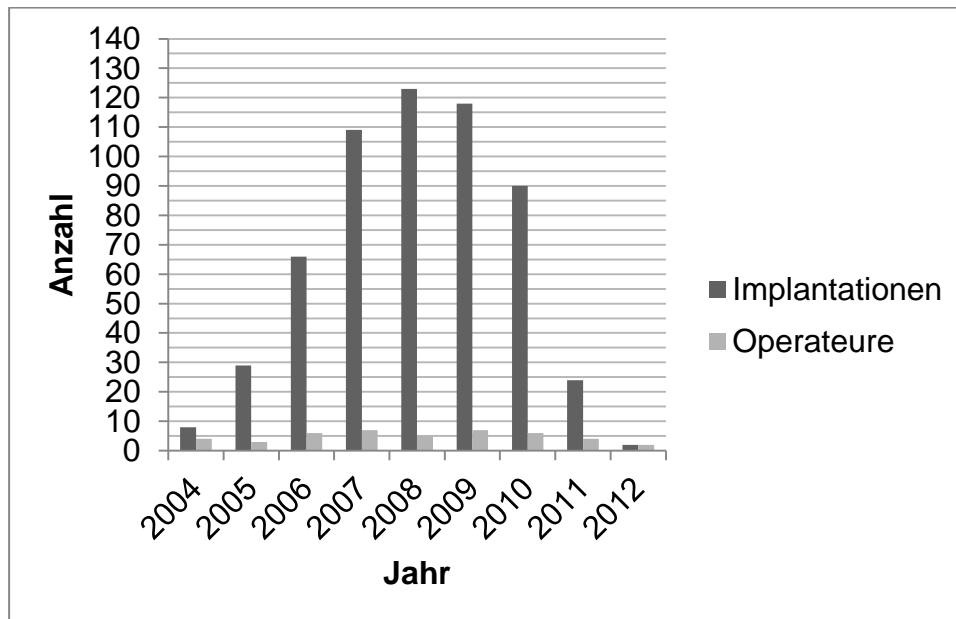


Abb. 4: Me-Me-Großkopfhüfttotalendoprothesen-Implantationen/Jahr und Anzahl der Operateure.

Letztendlich erfüllten 86 Patienten/Patientinnen bzw. 97 schaftbasierte Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen die Einschlusskriterien dieser Studie und konnten in die retrospektive Auswertung eingeschlossen werden (**Abb. 1**). Das mittlere Nachuntersuchungs-Follow-up zur Primärimplantation betrug vier Jahre (2 – 9 Jahre; SD 1) und am 31.12.2014 betrug die mittlere Standzeit der Hüftendoprothesen 6,5 Jahre (3 – 10 Jahre; SD 1,7). Die postoperative Kobaltkonzentrationsbestimmung im Vollblut erfolgte mit einem Follow-up von fünf Jahren (2 - 9 Jahre; SD 1,8) nach Primärimplantation. Die Studienkohorte bestand aus 23 Männern und 63 Frauen. Bei 20 Patienten lag eine beidseitige Großkopfhüfttotalendoprothesen-Versorgung vor (20,6 %; Männer: 2; Frauen: 8).

Das mittlere Patientenalter lag zum Zeitpunkt der Primärimplantation bei 67 Jahren (38 – 83 Jahre; SD 8,3). Die Studienteilnehmer wurden in die beiden Altersklassen ≤ 65 Jahre und > 65 Jahre mit folgender Verteilung aufgeteilt (**Abb. 5**).

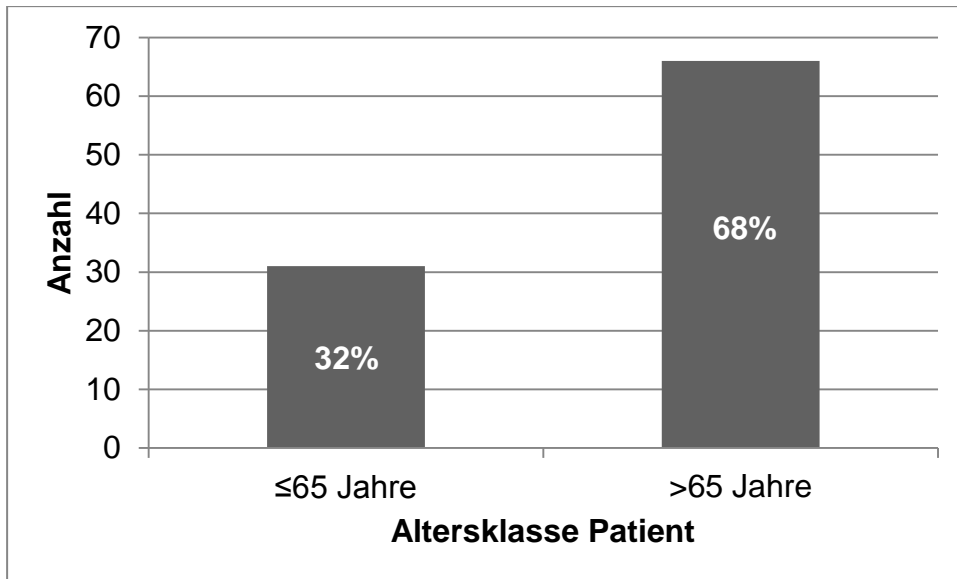


Abb. 5: Patientenalter zum Operationszeitpunkt unterteilt in die beiden Altersklassen (\leq 65 und $>$ 65 Jahre).

Der mittlere Body-Maß-Index (BMI) betrug zum Zeitpunkt der Operation $26,77 \text{ kg/m}^2$ ($17,73 \text{ kg/m}^2 - 45,28 \text{ kg/m}^2$; SD 5,04). Entsprechend des BMI hatten ca. 73 % der Patienten einen BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ und waren damit übergewichtig (**Abb. 6**).

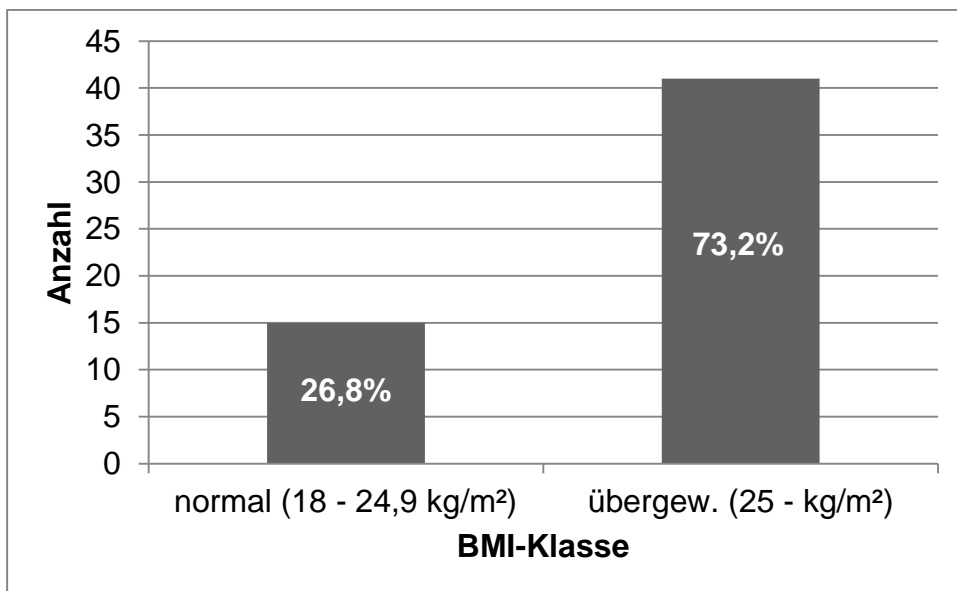


Abb. 6: Body-Maß-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Operation unterteilt in die beiden BMI-Klassen (normalgewichtig und übergewichtig).

Die metallischen Großkopfhüftimplantate der Firmen Smith&Nephew ($n=77$; 79,4 %) und Finsbury Orthopaedics ($n=20$; 20,6 %) hatten eine mittlere Kopfgröße der

Modulköpfe von 47 mm (38 - 56 mm; SD 3,4) und eine mittlere Pfannengröße der zementfreien Monoblockpfannen von 53 mm (42 - 62 mm; SD 3,5). Die Kopfgrößen der Hüfttotalendoprothesen wurden zu zwei Gruppen (36 - 44 mm und >44 mm) zusammengefasst. Die Pfannengrößen der Hüfttotalendoprothesen wurden dementsprechend in die beiden Gruppen (42 - 50 mm und >50 mm) zusammengefasst und verteilten sich folgendermaßen (**Abb. 7**).

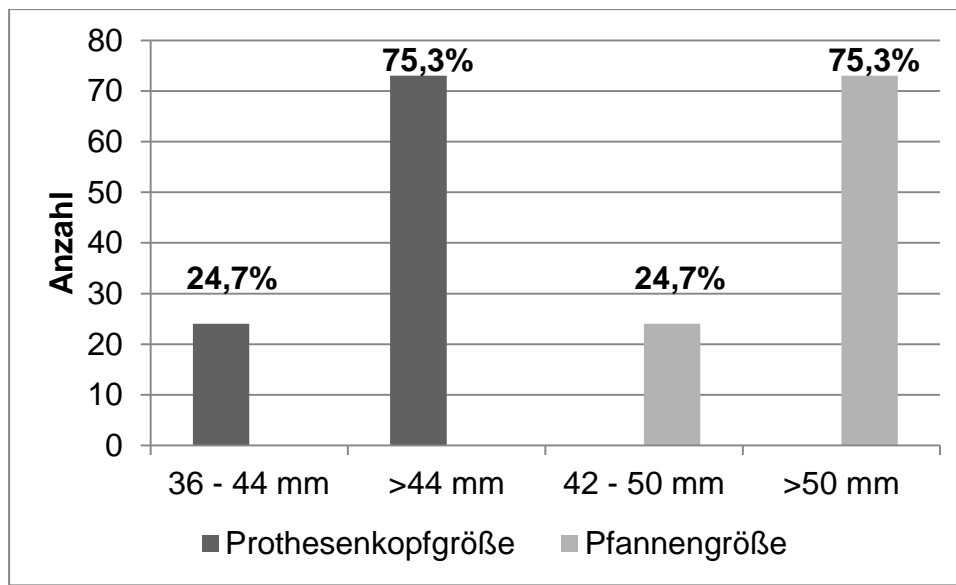


Abb. 7: Verteilung der Prothesenkomponenten in die beiden Klassen (Kopf: 36 - 44 mm und >44 mm; Pfanne: 42 - 50 mm und >50 mm).

Die häufigsten Kopfgrößen waren die Größen 46 mm (36 %), 50 mm (16 %) und 44 mm (14 %). Dementsprechend wurden bei den Hüftpfannen die korrespondierenden Pfannengrößen 52 mm (34 %), 50 mm (16 %) und 56 mm (14 %) am häufigsten implantiert; (Herstellervorgabe: Pfannengröße = Kopfgröße + 6 bis max. 8 mm). Es bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der femoralen Kopfgröße und der korrespondierenden Pfannengröße.

Es wurden überwiegend zementfreie Standard-Geradschäfte (98,9 %) implantiert. Neben dem Hersteller unterschieden sich diese zementfreien Standard-Geradschäfte in ihrer jeweiligen metaphysären (Typ Spotorno) oder metaphysär/diaphysären Verankerung (Typ Corail; Typ Zweymüller) im Femurknochen. Die absolute und prozentuale Verteilung ist in **Tab. 3** aufgeführt.

zementfreie Standard-Geradschäfte	Gesamt	
	abs.	rel.
metaphysäre Verankerung		
Typ Spotorno	36	37,5 %
meta-/diaphysäre Verankerung		
Typ Corail	59	61,5 %
Typ Zweymüller	1	1,0 %

Tab. 3: Implantierte zementfreie Standard-Geradschäfte; (absolut = abs.; relativ = rel.).

Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 6,5 Jahre (3 – 10 Jahre; SD 1,7). Die mittlere Implantat-Überlebenswahrscheinlichkeit aus dieser Studie wurde mit der Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt. Anfangspunkt war die Endoprothesenimplantation und Endpunkt der 31.12.2014 oder eine bereits zuvor erfolgte Endoprothesenwechseloperation (Revision). Die mittlere Implantat-Überlebenszeit aller 97 Hüftprothesen betrug 9,19 Jahre (95%-KI: 8,50 – 9,87). Die fünf Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit aller 97 Hüftprothesen lag bei 91,0 % (SD 3,0) (**Abb. 8**).

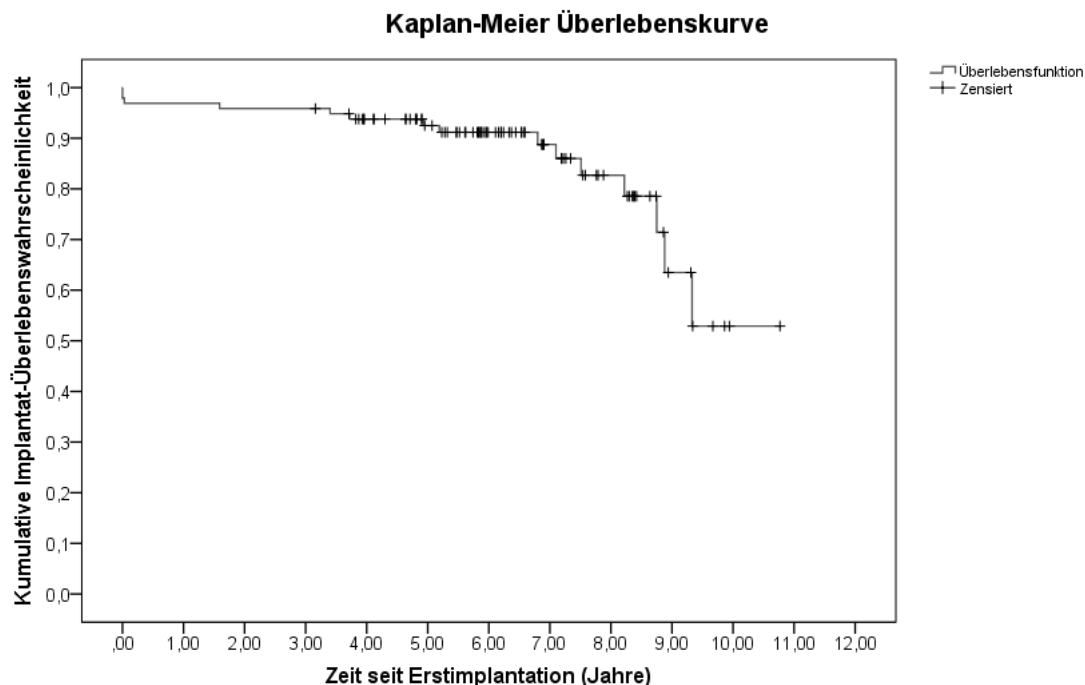


Abb. 8: Mittlere Implantat-Überlebenszeit aller 97 Hüftprothesen: 9,19 Jahre (95%-KI: 8,50 – 9,87). Fünf Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit aller 97 Hüftprothesen: 91,0 % (SD 3,0).

Bis zum Beobachtungsende (31.12.2014) wurden 15 von 97 Me-Me-Großkopfhüfttotalendoprothesen der Studienkohorte (15,5 %) revidiert. Die 15 revidierten Hüftendoprothesen hatten eine mittlere Implantat-Überlebenszeit von fünf Jahren (0 – 9 Jahre; SD 3,4). Dementsprechend betrug die relative Häufigkeit von Revisionen über den gesamten Beobachtungszeitraum 15,5 %. Die relative Häufigkeit von Revisionsfreiheit über den gesamten Beobachtungszeitraum lag bei 84,5 %. Die Revisionen erfolgten bei fünf männlichen und zehn weiblichen Patienten.

Die mittlere Prothesenkopfgröße der Revisionsfälle betrug 47 mm (42 – 56 mm; SD 4,9 mm). Die Revisionsfälle verteilten sich ausgeglichen auf die beiden verwendeten Herstellersysteme. Es wurden 15,6 % (n=12 von 77) der Großkopimplantate der Firma Smith&Nephew Ltd. (BIRMINGHAM HIP™, Modular Head) und 15 % (n=3 von 20) der Großkopimplantate der Firma Finsbury Orthopaedics Ltd. (ADEPT® 12/14 Modular Head) revidiert.

Revisionsursachen waren das Vorliegen einer Metallose (n=11; 73,3 %), eine Nervenkompression durch einen Pseudotumor (n=1; 6,7 %) als Teil der ARMD, periprothetische Femurfrakturen (n=2; 13,3 %) und ein Chondrosarkom des proximalen Femurs (n=1; 6,7 %).

Die histopathologische Membrantypisierung nach Krenn & Morawietz ergab eine periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ I (n=7; 63,6 %), eine periprothetische Membran vom infektiösen Typ II (n=2; 18,2 %), eine periprothetische Membran vom indifferenten Typ IV (n=1; 9,1%) und bei einer Patientin (9,1 %) wurde ein gut bis mittelgradig differenziertes Chondrosarkom mit Übergang in die Enddifferenzierung nachgewiesen. Die histopathologischen Nachweise einer periprothetischen Membran vom infektiösen Typ II stellten intraoperative Zufallsbefunde dar im Zuge eines Tumordebulkings eines symptomatischen Pseudotumors und zum anderen bei einer Wechseloperation bei Metallose. Bei vier Revisionen (26,7 %) wurden keine Gewebeproben zur histopathologischen Untersuchung entnommen (**Abb. 9**) (60).

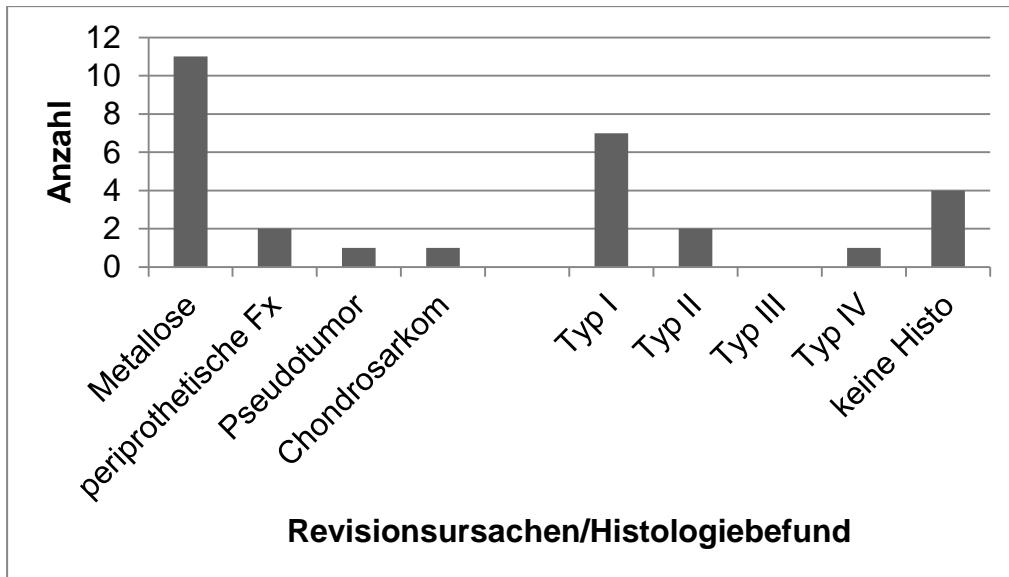


Abb. 9: Revisionsursachen und histopathologische Membrantypisierung nach Krenn & Morawietz.

Bei zwölf Revisionsoperationen (80 %) wurde ein Pfannen- und Kopfwechsel durchgeführt. Ergänzend wurde bei einem Gleitpaarungswechsel ein Tumordebulking bei symptomatischem Pseudotumor mit ipsilateraler Ischiadikusparese vorgenommen. Bei drei Revisionen (20 %) erfolgte ein kompletter Endoprothesenwechsel zum einen wegen eines Chondrosarkom-Nachweises im proximalen Femur nach Implantation einer Me-Me-Großkopfhüfttotalendoprothese und zum anderen bei periprothetischer Femurfraktur Vancouver Typ B2 in zwei Fällen. Die verwendeten Revisionsgleitpaarungen waren Keramik-Polyethylen (Ke-PE) (n=11; 73,3 %), tripolare Pfannensysteme (Me-PE-Me) (n=3; 20 %) und eine keramische Großkopfgleitpaarung (Ke-Ke; DeltaMotion®) (n=1; 6,7 %).

3.1 Ergebnisse der funktionellen Auswertungen

Im Zuge der klinischen Nachuntersuchung der Studienkohorte erfolgte die funktionelle Auswertung der endoprothetisch versorgten Hüfte mit dem Harris Hip Score (HHS) und der Bestimmung des UCLA- und des Tegner-Aktivitätsscores.

Die Auswertung des postoperativ erhobenen HHS mit einem mittleren Follow-up von vier Jahren (2 – 9 Jahre; SD 1) ergab einen mittleren Punktwert von 72 Punkten (26 - 99 Punkte; SD 17,9) und das funktionelle Ergebnis war damit nur mäßig.

Bei 39 Hüftendoprothesen (40,2 %) war das postoperative Ergebnis des HHS schlecht, bei 13 Hüftendoprothesen (13,4 %) war es mäßig, bei 33 Hüftendoprothesen (34 %) war es hingegen gut und bei 12 Hüftendoprothesen (12,4 %) war das postoperative Ergebnis ausgezeichnet. Eine präoperative Scoreerhebung lag nicht vor (**Abb. 10**).

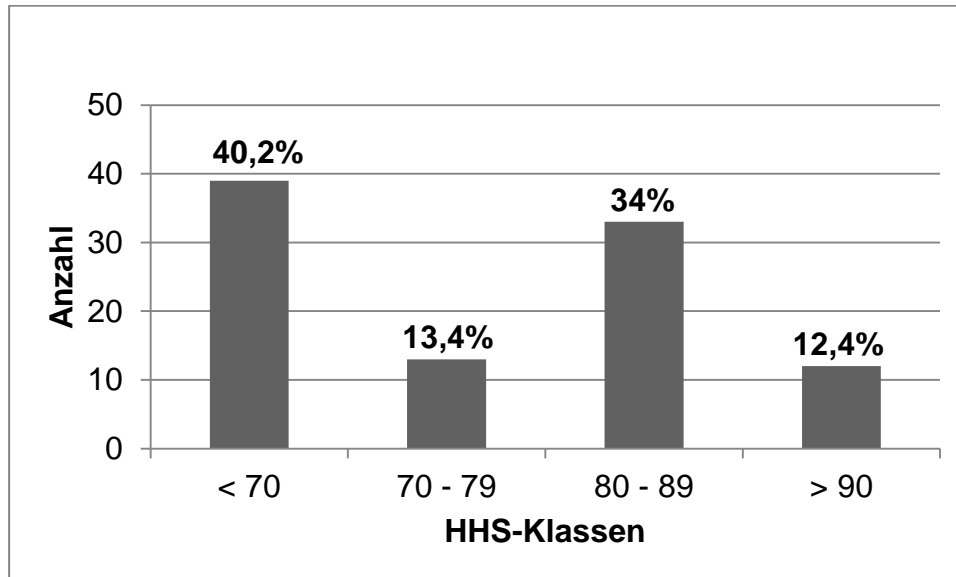


Abb. 10: Postoperativ erreichte Punkte im Harris-Hip-Score (HHS) nach Klassen [Schlecht: < 70, mäßig: 70 – 79, gut: 80 – 89 und ausgezeichnet: > 90 Punkte].

Die Bestimmung des HHS bei den revidierten Patienten aus der Studienkohorte vor der Wechseloperation ergab bei diesen 15 Patienten mit einem mittleren Follow-up von vier Jahren (0 – 9 Jahre; SD 3) im Durchschnitt ein schlechtes funktionelles Ergebnis mit einem mittleren Punktwert von 59,25 Punkten (26 – 88 Punkte; SD 23,77).

Die Bestimmung der postoperativen Alltagsaktivität nach hüftendoprothetischer Versorgung ergab zum Zeitpunkt des Follow-up bei der UCLA activity scale einen mittleren Punktwert von fünf Punkten (1 – 9 Punkte; SD 2,1) und beim Tegner Aktivitätsscore einen mittleren Punktwert von zwei Punkten (0 – 6 Punkte; SD 1,4).

Die detaillierte Darstellung der UCLA activity scale zeigte folgendes Ergebnis: 1 Punkt: 2 Patienten (2,1 %), 2 Punkte: 7 Patienten (7,2 %), 3 Punkte: 18 Patienten (18,6 %), 4 Punkte: 6 Patienten (6,2 %), 5 Punkte: 12 Patienten (12,4 %), 6 Punkte: 5 Patienten (5,2 %), 7 Punkte: 36 Patienten (37,1 %), 8 Punkte: 8 Patienten (8,3 %), 9 Punkte: 2 Patienten (2,1 %). Zehn Punkte wurden von keinem Patienten erreicht und in einem Fall lagen keine Angaben vor.

Für die Tegner activity scale lag folgende Verteilung vor: 0 Punkte: 13 Patienten (13,4 %), 1 Punkt: 16 Patienten (16,5 %), 2 Punkte: 21 Patienten (21,6 %), 3 Punkte: 22 Patienten (22,7 %), 4 Punkte: 19 Patienten (19,6 %), 5 Punkte: 3 Patienten (3,1 %), 6 Punkte: 1 Patient (1 %) und bei zwei Patienten lagen keine Angaben vor.

Somit hatten 2/3 der Studienteilnehmer in der UCLA activity scale einen Punktwert zwischen 3 – 7; dies entspricht einer moderaten Alltagsbelastung bis hin zu leichter sportlicher Betätigung. In der Tegner activity scale hatten knapp 80% der Studienteilnehmer zwischen 1 – 4 Punkte erreicht, welches ebenfalls einer moderaten Alltagsbelastung bis hin zu leichter sportlicher Betätigung entspricht. Eine präoperative Scoreerhebung lag nicht vor.

Die statistische Auswertung ergab einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen der Höhe der erreichten Punkte im Harris Hip Score zur Höhe der erreichten Punkte in den beiden Aktivitätsscores, sowie zwischen den beiden Aktivitätsscores untereinander.

Die Bestimmung der präoperativen Alltagsaktivität vor der Revisionsoperation in der Revisionsgruppe ergab bei den 15 revidierten Patienten für die UCLA activity scale einen gering schlechteren mittleren Punktwert von vier Punkten (1 – 7 Punkte; SD 2) und für den Tegner Aktivitätsscore einen ebenfalls gering schlechteren mittleren Punktwert von zwei Punkten (0 – 5 Punkte; SD 1,1) im Vergleich zur gesamten Studienkohorte.

3.2 Radiologische Ergebnisse

Die Auswertungen der radiologischen Untersuchungen mit einem Follow-up von zwei Jahren (2 – 8 Jahre; SD 2) erbrachten folgende Ergebnisse:

3.2.1 Pfannenpositionierung

Die mittlere Pfanneninklination betrug $41,5^\circ$ ($20^\circ - 71,6^\circ$; SD $8,2^\circ$) (**Abb. 11**). Die nach Woo & Morrey ermittelte mittlere Pfannenanteversion betrug $33,2^\circ$ ($(-5^\circ) - 47^\circ$; SD $7,2^\circ$) (69).

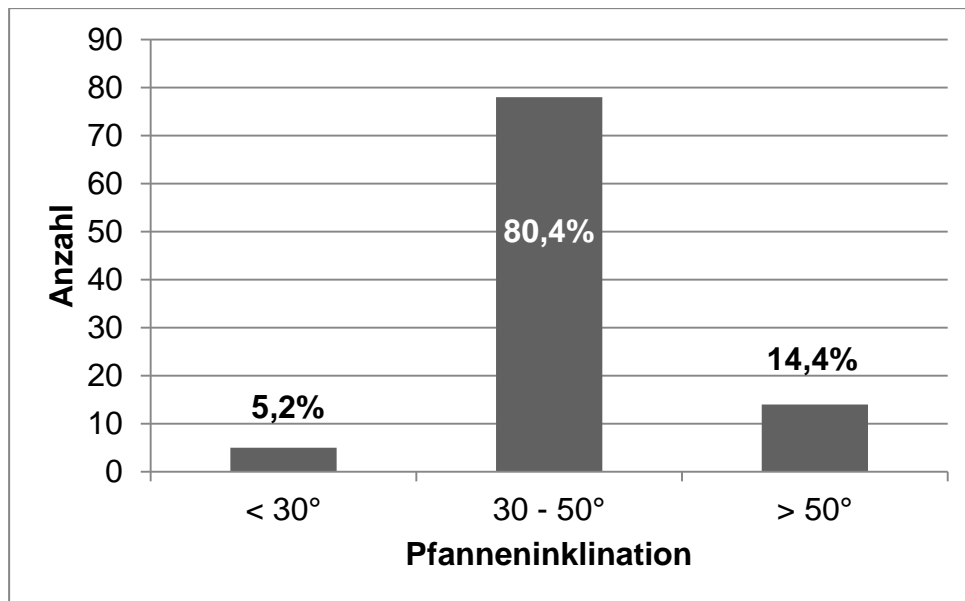


Abb. 11: Verteilung der Pfanneninklination entsprechend der Safe-Zones nach Lewinnek in $< 30^\circ$; $30 - 50^\circ$ und $> 50^\circ$.

Entsprechend der Pfanneninklination [Safe-Zones nach Lewinnek] erfolgte die Unterteilung der Studienkohorte in zwei Gruppen (74). Die 1. Gruppe ($n=19$; 19,6 %) umfasste die Hüftendoprothesen mit einer Pfanneninklination außerhalb der Safe-Zones ($< 30^\circ$ und $> 50^\circ$). In fünf Fällen war die Inklination in der 1. Gruppe kleiner 30° und in 14 Fällen betrug die Inklination mehr als 50° . Die 2. Gruppe ($n=78$; 80,4 %) umfasste die Hüftendoprothesen mit einer Pfanneninklination innerhalb der Safe-Zones ($30 - 50^\circ$) (**Abb. 11**).

In der Revisionsgruppe, mit einem postoperativen Follow-up von vier Jahren (2 – 9 Jahre; SD 3), lag die mittlere Pfanneninklination bei $43,5^\circ$ ($29,4^\circ - 57,4^\circ$; SD $2,7^\circ$) und die mittlere Pfannenanteversion bei $26,4^\circ$ ($11,4^\circ - 41^\circ$; SD $6,8^\circ$). Bei fünf Endoprothesen (33,3 %) war die Pfanneninklination außerhalb der Safe-Zones ($< 30^\circ$ und $> 50^\circ$); in einem Fall (6,7 %) war die Inklination kleiner 30° und in vier Fällen (26,7 %) betrug die Inklination mehr als 50° . Bei zehn Hüftendoprothesen (66,7 %) der Revisionsgruppe lag die Pfanneninklination innerhalb der Safe-Zones ($30 - 50^\circ$) und die Pfannen wurden somit bei isolierter Betrachtung der Pfanneninklination regelrecht implantiert.

3.2.2 Schaftpositionierung

Die Schaftposition zur proximalen Femurachse war in 52 Fällen (53,6 %) neutral, in 39 Fällen (40,2 %) varisch und in sechs Fällen (6,2 %) valgisch (**Abb. 12**). Die Schaftpositionierung zur proximalen Femurachse in der Revisionsgruppe war bei sechs Patienten (40 %) neutral, bei sieben Patienten (46,7 %) varisch und bei zwei Patienten (13,3 %) valgisch.

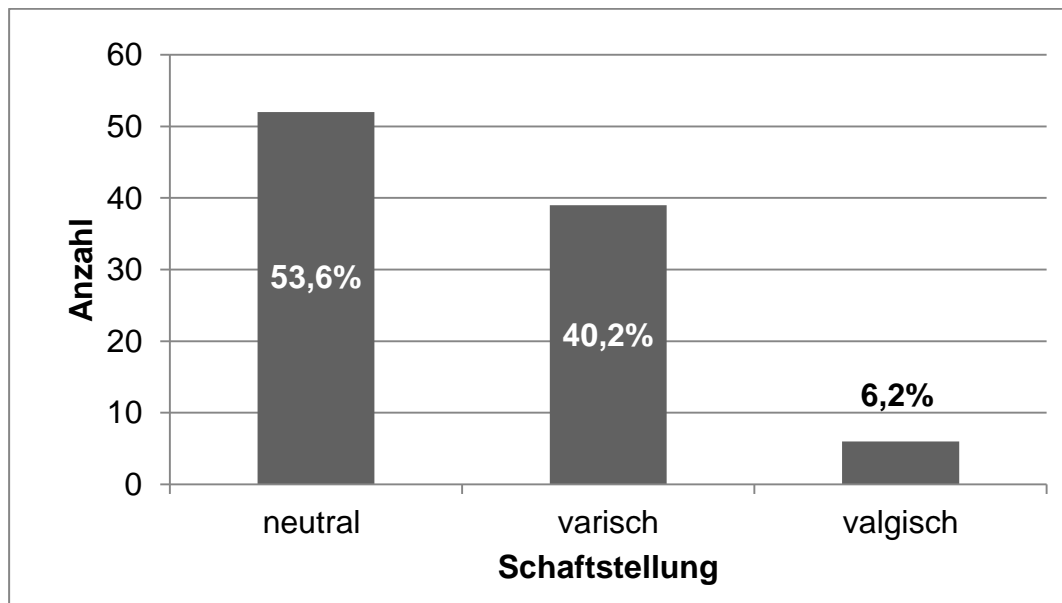


Abb. 12: Verteilung der Schaftpositionierung zur proximalen Femurachse.

3.2.3 Knochenveränderungen am Azetabulum

Periazetabuläre Knochenatrophien im Sinne von Osteolysen wurden bei 32 implantierten Hüftpfannen (33 %) konventionell radiologisch nachgewiesen. Bei 15 Hüftpfannen (15,5 %) war eine Zone betroffen und bei 17 (17,5 %) waren mehrere Zonen nach DeLee und Charnley betroffen (70). Diese bei insgesamt 32 implantierten Hüftpfannen beobachteten periazetabulären Osteolysen befanden sich in der Zone 1 (n=10, 31,3 %), in der Zone 2 (n=2, 6,3 %), in der Zone 3 (n=1, 3,1 %), in der Zone 1 und 2 (n=11, 34,4 %), in der Zone 2 und 3 (n=1, 3,1 %) und in allen drei Zonen gleichzeitig (n=5, 15,6 %) (**Abb. 13**). In keinem der nachuntersuchten Fälle kam es zu einer Pfannendislokation oder Pfannenmigration auf dem Boden einer Lockerung der künstlichen Hüftgelenkspfanne.

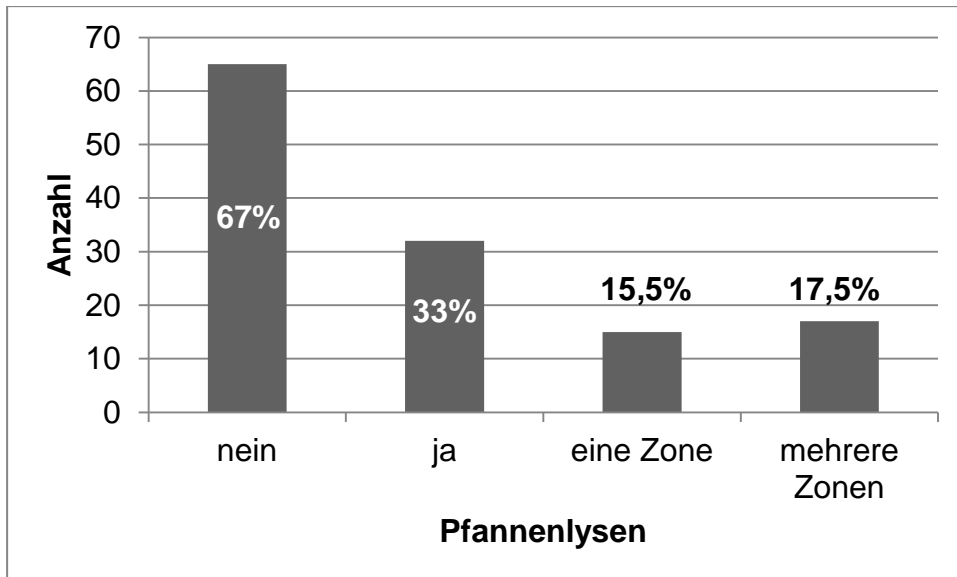


Abb. 13: Vorliegen von Pfannenlysen und Anzahl der betroffenen Zonen.

In der Revisionsgruppe wurden bei 13 von 15 Patienten (86,7 %) konventionell radiologisch periazetabuläre Osteolysen nachgewiesen. Diese verteilten sich wie auch in der gesamten Studienkohorte bevorzugt auf die Zone 1 (n=5, 38,5 %), die Zone 1 und 2 (n=6, 46,2 %), nachrangig auf alle drei Zonen gleichzeitig (n=1, 7,7 %) und isoliert nur auf die Zone 2 in einem Fall (7,7 %). In der Revisionsgruppe gab es ebenfalls keine Pfannendislokation oder Pfannenmigration auf dem Boden einer gelockerten künstlichen Hüftgelenkspfanne. Die Anzahl der Patienten mit radiologischen Pfannenosteolysezeichen im konventionellen Röntgenbild war in der Revisionsgruppe mit 86,7 % im Vergleich zur gesamten Studienkohorte mit nur 33 % deutlich erhöht. Es bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von periazetabulären Osteolysen und einer Revision (Log Rank Test $p = 0,001$).

3.2.4 Osteolysen im proximalen Femur

Die Zoneneinteilung der femoralen periprothetischen Osteolysen erfolgte entsprechend ihrer Lokalisation zum künstlichen Prothesenschaft nach der Klassifikation von Gruen in sieben Zonen (Zone 1 – 7) (71).

Bei 26 implantierten zementfreien Standard-Geradschaftprothesen (26,8 %) wurden konventionell radiologisch im proximalen periprothetischen Femur Osteolysen

beobachtet. Bei 15 Prothesen (15,5 %) war eine Zone betroffen und bei elf Prothesen (11,3 %) waren mehrere Zonen betroffen.

Diese Osteolysen verteilten sich folgendermaßen auf die spezifischen Schafttypen. Auf die Geradschaftprothesen vom Typ Corail (n=16; 27,1 %), auf die Geradschaftprothesen vom Typ Spotorno (n=9; 25 %) und auf die Geradschaftprothese vom Typ Zweymüller (n=1; 100 %). Die bei diesen implantierten Standard-Geradschaftprothesen nachgewiesenen femoralen periprothetischen Osteolysen traten vor allem isoliert in der Zone 1 (n=15, 57,7 %) und in der Zone 1 und 7 kombiniert (n=11, 42,3 %) auf. Somit war bei 96,2 % der periprothetischen Osteolysen die Zone 1 nach Gruen betroffen. Osteolysen in den Zonen 2 - 6 nach Gruen wurden in keinem der ausgewerteten Röntgenbilder nachgewiesen. Andere Schaftpathologien, wie z.B. eine Schaftmigration, wurden nicht beobachtet. Bei 71 Endoprothesen (73,2 %) traten keine periprothetischen Femurosteolysen auf (**Abb. 14**).

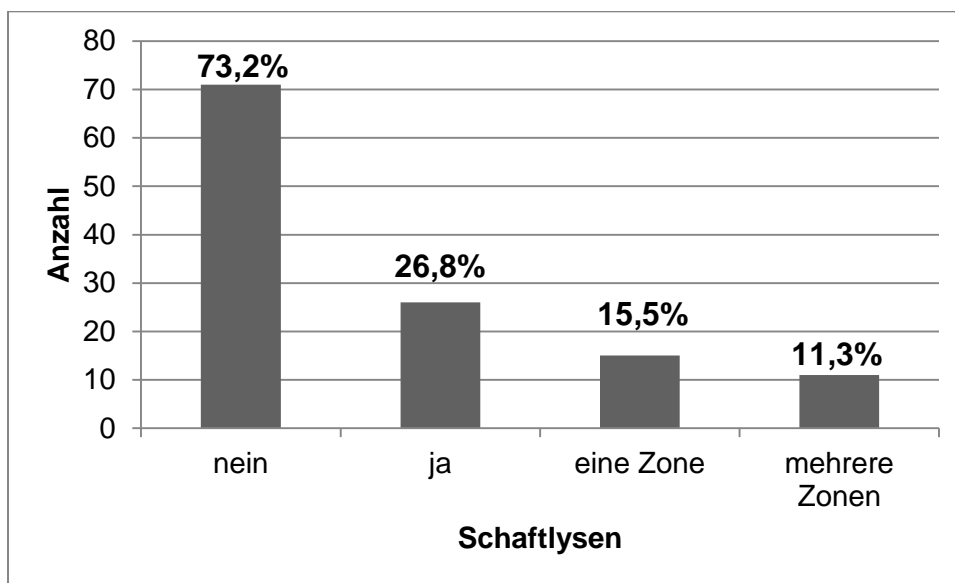


Abb. 14: Vorliegen von Schaftlysen und Anzahl der betroffenen Zonen.

In der Revisionsgruppe wurden bei acht der 15 revidierten Endoprothesen (53,3 %) femorale periprothetische Schaftlysen nachgewiesen. Diese betrafen bei allen Prothesen (n=8; 100 %) die Gruen-Zone 1 und zusätzlich bei sechs Prothesen (75 %) auch die Gruen-Zone 7. In der Revisionsgruppe ergab sich im Vergleich zu den Patienten aus der gesamten Studienkohorte mit 53,3 % zu 26,8 % eine deutliche Zunahme der konventionell radiologisch nachgewiesenen femoralen periprothetischen Schaftlysen. Eine Schaftmigration wurde auch in der Revisionsgruppe nicht beobachtet.

3.2.5 Magnetresonanztomografie

Aufgrund von Kobaltkonzentrationserhöhungen über 2 µg/l, Auffälligkeiten in der konventionellen Röntgendiagnostik (periprotetische Osteolysen) oder Beschwerden/Symptome, wie Mobilitätsabnahme, Ruhe-/Belastungsschmerzen, Stauchungsschmerz, Knackgeräusche, neurologische Ausfälle, Schwellungen etc. wurden bei 40 der 97 Großkopfhüftendoprothesen (41,2 %) bzw. bei 32 von 86 Patienten (37,2 %) eine MARS-Magnetresonanztomografie durchgeführt. Das mittlere Follow-up der MRT-Untersuchungen zur TEP-Implantation betrug sieben Jahre (2 – 9 Jahre; SD 2). Zwei MRT-Untersuchungen wurden bei Patienten mit normalen Kobaltkonzentrationen (6,3 %) und vier MRT-Untersuchungen bei Patienten mit einer Kobaltkonzentration im sogenannten Kontrollbereich (2 - 7 µg/l) (12,5 %) durchgeführt. Insgesamt erfolgten 26 MRT-Untersuchungen bei Patienten mit Kobaltkonzentrationen > 7 µg/l (81,3 %). Bei 25 Hüftendoprothesen (62,5 %) ergab die MARS-Magnetresonanztomografie einen bildmorphologisch pathologischen Befund. Das simultane Vorliegen mehrerer Befunde pro Hüftgelenk war möglich (**Tab. 4**).

MRT-Befunde	Gesamt	
	abs.	rel.
Erguss	20	50 %
Glutealmuskelatrophie	5	12,5 %
Synovialitis	8	20 %
Kapselhyperthrophie	4	10 %
Pseudotumor	2	5 %
Azetabulumosteolyse	1	2,5 %
Maligner Knochentumor	1	2,5 %
Normalbefund	15	37,5 %

Tab. 4: MARS-MRT-Befunde der Studienkohorte; (absolut = abs.; relativ = rel.).

In der Revisionsgruppe wurde vor der Revision bei elf der 15 Patienten (73,3 %) eine MARS-Magnetresonanztomografie mit einem mittleren postoperativen Follow-up von 5,7 Jahren (3 – 9 Jahre; SD 3) nach TEP-Implantation durchgeführt. Die Magnetresonanztomografie ergab bei acht Endoprothesen (72,7 %) vor der Revision einen bildmorphologisch pathologischen MRT-Befund mit Nachweis eines Ergusses (n=7), einer Kapselverdickung (n=2), einer Synovialitis (n=2), eines primären Knochentumors (n=1) oder einer vorliegenden Atrophie der Glutealmuskeln (n=2).

Mehrfach vorkommende Befunde an einem Gelenk waren möglich. Bei keiner der MARS-Magnetresonanztomografien der Revisionsgruppe wurde ein solider Pseudotumor nachgewiesen. Die Patientin mit ipsilateraler Fußheberparese auf dem Boden einer Ischiadikuskompression durch einen metallosebedingten Pseudotumor wurde bereits 2011 vor Einführung der MARS-MRT-Sequenzen revidiert.

3.2.6 Sonografie

Bei 31 Hüftendoprothesen (31,9 %) von 25 Patienten der Studienkohorte, mit einem Follow-up von vier Jahren (1 – 9 Jahre; SD 1) zur TEP-Implantation, ergab die Hüftsonografie bei liegender Hüft-Totalendoprothese einen Ergussnachweis in zwölf Fällen (38,7 %) und einen sonografischen Normalbefund in 19 Fällen (61,3 %). Eine solide intraartikuläre Formation, im Sinne eines Pseudotumors, wurde in keiner der Sonografien nachgewiesen.

In der Revisionsgruppe wurde bei acht der 15 Revisionspatienten (53,3 %), mit einem Follow-up von 4,75 Jahren (2 – 8 Jahre; SD 2) zur TEP-Implantation, eine präoperative Sonografie der Hüftgelenke durchgeführt. Diese ergab folgende Befunde: Ergussnachweis (n=4, 50 %), synoviale Aussackungen um den Prothesenhals (n=1, 12,5 %), zystische Aussackungen an der dorsalen Gelenkkapsel (n=1, 12,5 %) und einen Normalbefund (n=2, 25 %). Eine solide intraartikuläre Formation wurde in der Revisionsgruppe ebenfalls nicht nachgewiesen.

3.3 Ergebnisse der Kobaltbestimmung im Vollblut

Mit einem Follow-up von fünf Jahren (2 – 9 Jahre; SD 1,8) nach Primärimplantation erfolgte die laborchemische Kobaltbestimmung im Vollblut durch die Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie (GF-AAS). Bei 22 Prothesen (22,7 %) lagen normale Kobaltkonzentrationen unter 2 µg/l und bei 75 Prothesen (77,3 %) erhöhte Kobaltkonzentrationen ≥ 2 µg/l im Vollblut vor (**Abb. 15**).

Letztendlich hatten über 2/3 der Patienten der Studienkohorte (77,3 %) erhöhte Kobaltkonzentrationen im Vollblut ≥ 2 µg/l. 44,3 % dieser Patienten hatten eine erhöhte

Kobaltkonzentration im sog. Kontrollbereich (2 – 7 µg/l) und bei elf Patienten (11,3 %) lagen die Kobaltkonzentrationen sogar im toxischen Bereich > 20 µg/l (**Abb. 15**).

Die mittlere Kobaltkonzentration im Vollblut in der Studienkohorte betrug 8,41 µg/l (0 – 65 µg/l; SD 11,31) und lag damit im Mittel über 7 µg/l. Keiner der Patienten aus der Studienkohorte gab neurologische Allgemeinsymptome oder systemische Nebenwirkungen an, die auf das Kobalt zurückzuführen wären.

Die mittlere Chromkonzentration im Vollblut betrug in der Studienkohorte 2,68 µg/l (0 – 17 µg/l; SD 3,11) und war somit im Mittel leicht erhöht.

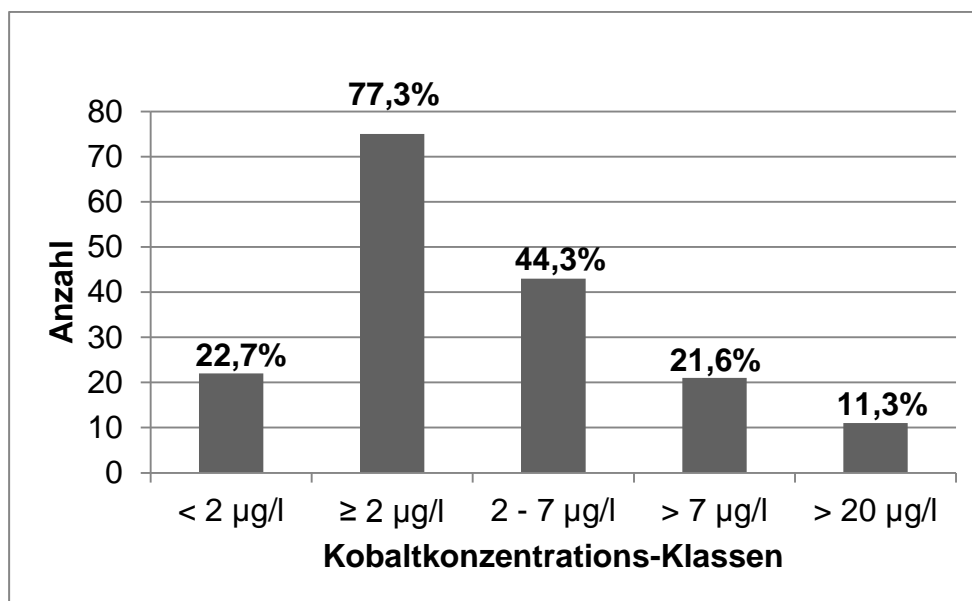


Abb. 15: Patientenverteilung in die Kobaltkonzentrations-Klassen (< 2 µg/l und ≥ 2 µg/l) und Aufsplittung der Kobaltkonzentrations-Klasse ≥ 2 µg/l in die Unterklassen (2 – 7 µg/l; > 7 µg/l und > 20 µg/l).

3.3.1 Ergebnisse der Kobaltbestimmung im Vollblut bei Mono-, Doppelimplantation und in der Revisionsgruppe

Die mittlere Kobaltkonzentration im Vollblut in der Gruppe der einseitigen Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen-Versorgung (n=75) betrug 5,55 µg/l (0 – 45 µg/l; SD 7,60). In der Gruppe der beidseitigen Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen-Versorgung (n=11) betrug diese 16,93 µg/l (1,1 – 48 µg/l; SD 14,14). Bei zehn der insgesamt elf Doppelimplantationen (90,9 %) waren die Kobaltkonzentrationen im Vollblut auf > 2 µg/l

erhöht. Die mittlere Kobaltkonzentration im Vollblut in der Revisionsgruppe (n=15) betrug 9,11 µg/l (0 – 65 µg/l; SD 15,92), darunter befand sich eine Patientin mit einer beidseitigen Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen-Versorgung.

Der Vergleich der Kobaltkonzentrationen im Vollblut bei Patienten mit einseitiger und beidseitiger Me-Me-Großkopfhüftendoprothese mit der Kobaltkonzentration der Patienten aus der Revisionsgruppe ergab eine ähnliche prozentuale Verteilung zwischen der Monoimplantations- und der Revisionsgruppe (**Abb. 16**). Die Doppelimplantationsgruppe hat einen erhöhten Anteil von Kobaltkonzentrationen im Vollblut > 20 µg/l, ohne statistisch signifikanten Zusammenhang. Das untersuchte Merkmal (Doppelimplantation) ist kein statistisch signifikanter Risikofaktor für eine Kobaltkonzentrationserhöhung in dieser Studie.

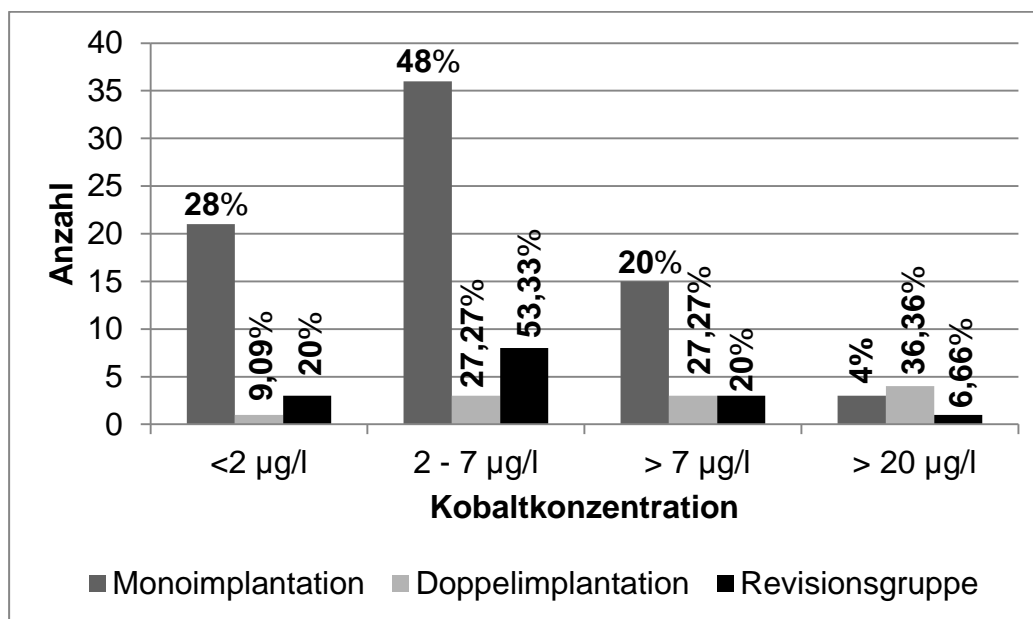


Abb. 16: Die grafische Darstellung zeigt die Kobaltkonzentrationsverteilung bei Patienten mit einseitiger (n=75) und beidseitiger (n=11) Me-Me-Großkopfhüftendoprothesen-Versorgung im Vergleich zu Patienten aus der Revisionsgruppe (n=15).

3.4 Patientengruppen entsprechend der American Hip Society

Bei den vielfältigen möglichen Symptomen bei Patienten mit einer Me-Me-Gleitpaarung, mit und ohne Metallionenkonzentrationserhöhung, wurden die Patienten der Studienkohorte entsprechend der Empfehlung der amerikanischen Hip Society in sieben Patientengruppen eingeteilt, um einen Überblick zu erhalten welche Symptom- bzw. Befundkonstellationen in der Studienkohorte schwerpunktmäßig vorkamen (73):

1. Asymptomatische Patienten mit gut positionierten Komponenten einer bewährten Metall-Metall-Prothese: **7 Teilnehmer (8,1 %)**
2. Asymptomatische Patienten mit gut positionierten Komponenten einer Prothese, die schlechtere Ergebnisse zeigt oder bereits zurückgerufen wurde: **Keine**
3. Asymptomatische Patienten mit einer bewährten Metall-Metall-Prothese und schlechter Pfannenpositionierung (Pfanneninklination außerhalb der Safe-Zone): **1 Teilnehmer (1,2 %)**
4. Symptomatische Patienten mit gut positionierten Pfannenkomponente einer bewährten Metall-Metall-Prothese: **60 Teilnehmern (69,8 %)**
5. Symptomatische Patienten mit einer bewährten Metall-Metall-Prothese und suboptimaler Pfannenpositionierung: **16 Teilnehmer (18,6 %)**
6. Asymptomatische Patienten mit gering, mäßig oder stark erhöhten Kobalt- oder Chromkonzentrationen, mit/ohne bildgebender Darstellung (Sono oder MRT): **Keine**
7. Gering symptomatische Patienten mit normalen Schwermetallionenkonzentrationen und einer bewährten Metall-Metall-Prothese: **2 Teilnehmer (2,3 %)**

Aufgrund des hohen Anteils von Patienten mit erhöhten Kobaltkonzentrationen über 2 µg/l (77,3%), einem überwiegend mäßigen bis schlechten Ergebnis im Harris Hip Score (53,6 %) und einer überwiegend regelrechten Pfanneninklination zwischen 30 – 50° war die Patientengruppe der symptomatischen Patienten mit guter Pfannenpositionierung unabhängig des Prothesenherstellers am größten. Die übrige Gruppenverteilung war nicht auffällig.

3.5 Einfluss der nominal skalierten Merkmale auf die Kobaltkonzentration

Die Untersuchung des Einflusses (Kontingenzanalyse) der nominal skalierten Merkmale, wie Mono-/Doppelimplantation, Geschlecht, Hauptdiagnose/Indikation, Implantatfirma (Produkt Kopf/Pfanne/Schaft), Vorliegen von Pfannenlysen, Anzahl der Pfannenlysezonen, Prothesenschaftstellung, Vorliegen von Schaftlysen und Anzahl der Schaftlysezonen auf eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut (**Tab. 5**) unter der Annahme der Nullhypothese, wurde bestätigt. Damit besteht in dieser Studienkohorte kein Zusammenhang zwischen den untersuchten nominal skalierten Merkmalen (Mono-/Doppelimplantation, Geschlecht, Hauptdiagnose/Indikation, Implantatfirma (Produkt Kopf/Pfanne/Schaft), Vorliegen von Pfannenlysen, Anzahl der Pfannenlysezonen, Prothesenschaftstellung, Vorliegen von Schaftlysen und Anzahl der Schaftlysezonen) und der Kobaltkonzentration im Vollblut.

Die Untersuchung möglicher nicht linearer Zusammenhänge zwischen den nominal skalierten Merkmalen (Mono-/Doppelimplantation, Geschlecht, Hauptdiagnose/Indikation, Implantatfirma (Produkt Kopf/Pfanne/Schaft), Vorliegen von Pfannenlysen, Anzahl der Pfannenlysezonen, Prothesenschaftstellung, Vorliegen von Schaftlysen und Anzahl der Schaftlysezonen) und der Kobaltkonzentration im Vollblut mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse ergab auch keine signifikanten Zusammenhänge. Lediglich bei Vorhandensein einer Doppelimplantation konnte ein Trend für erhöhte Kobaltkonzentrationen im Vollblut abgelesen werden ($p = 0,085$).

Die in **Tab. 5** untersuchten nominal skalierten Merkmale haben in dieser Studie keinen Einfluss auf die Kobaltkonzentration und stellen somit keine Risikofaktoren für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut dar.

Bezeichnung	Ausprägung	Häufigkeiten										Zusammenhangsmaße					
		Gesamt		Kobalt Konzentration < 2 µg/l im Vollblut		Kobalt Konzentration ≥ 2 µg/l im Vollblut		Chi-Quadrat nach Pearson	p-Wert	Kontingenzkoeffizient		log. Regression					
		abs.	rel.	abs.	rel.	abs.	rel.			Cramér's V	p-Wert	Odds Ratio	Wert	p-Wert (Wald-Test)			
Implantationen	Mono	77	0,794	20	0,260	57	0,740	2,310	0,129	0,154	0,129	4,791	0,085				
	Doppel	20	0,206	2	0,100	18	0,900										
Revision	nein	82	0,845	19	0,232	63	0,768	0,073	0,787	0,027	0,787	0,922	0,934				
	ja	15	0,155	3	0,200	12	0,800										
Geschlecht	weiblich	72	0,742	18	0,250	54	0,750	0,857	0,355	0,094	0,355	0,650	0,522				
	männlich	25	0,258	4	0,160	21	0,840										
Diagnose	prim. Coxarthrose	76	0,817	16	0,211	60	0,789	0,555	0,456	0,077	0,456	0,492	0,338				
	Dysplasie- Coxarthrose	17	0,183	5	0,294	12	0,706										
Produkt Kopf	BHR-Modularkopf	75	0,789	17	0,227	58	0,773	0,048	0,826	0,023	0,826	1,081	0,918				
	ADEPT-Modularkopf	20	0,211	5	0,250	15	0,750										
Produkt Pfanne	BHR-Pfanne	73	0,785	17	0,233	56	0,767	0,025	0,873	0,017	0,873	1,081	0,918				
	ADEPT-Pfanne	20	0,215	5	0,250	15	0,750										
Produkt Schaft	Polarschaft	36	0,371	9	0,250	27	0,750	4,228	0,121	0,209	0,121	0,776	0,457				
	Synergy	19	0,196	1	0,053	18	0,947										
Pfannenlyse (PL)	Sonstige	42	0,433	12	0,286	30	0,714	1,356	0,244	0,118	0,244	11,538	0,289				
	ja	32	0,330	5	0,156	27	0,844										
Anzahl PL-Zonen	nein	65	0,670	17	0,262	48	0,738	2,648	0,266	0,165	0,266	0,251	0,267				
	keine	65	0,670	17	0,262	48	0,738										
Schaftstellung	eine	15	0,155	1	0,067	14	0,933	2,435	0,296	0,158	0,296	0,636	0,325				
	mehr als eine	17	0,175	4	0,235	13	0,765										
Schaftlyse (SL)	varisch	39	0,402	12	0,308	27	0,692	1,078	0,299	0,105	0,299	0,911	0,962				
	neutral	52	0,536	9	0,173	43	0,827										
Anzahl SL-Zonen	valgisch	6	0,062	1	0,167	5	0,833	1,163	0,559	0,110	0,559	1,921	0,610				
	ja	26	0,268	4	0,154	22	0,846										
	nein	71	0,732	18	0,254	53	0,746										
	keine	71	0,732	18	0,254	53	0,746										
	eine	15	0,155	2	0,133	13	0,867										
	mehr als eine	11	0,113	2	0,182	9	0,818										

Tab. 5: Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse und der logistischen Regressionsanalyse der nominal skalierten Merkmale, ob diese Einfluss- und Risikofaktoren für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut sind.

3.6 Einfluss der ordinal skalierten Merkmale auf die Kobaltkonzentration

Die Untersuchung des Einflusses (Korrelationsanalyse) der ordinal skalierten Merkmale, wie Patientenalter, BMI, Kopfgröße, Pfannengröße, Halslänge, Chromkonzentrationsklasse, Pfanneninklination, HHS-Klassen, UCLA-Klassen und Tegner-Klassen auf die Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut (**Tab. 6**) unter der Annahme der Nullhypothese, dass kein Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen und einer Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut besteht, wurde bei zwei Merkmalen abgelehnt. Dementsprechend bestand daher in dieser Studienkohorte sowohl für das Patientenalter bei Implantation > 65 Jahre (**Abb. 17**), als auch für die Chromkonzentration $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$ im Vollblut (**Abb. 18**) ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) mit der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut. D.h. ältere Patienten (Alter bei Implantation > 65 Jahre) wiesen erhöhte Kobaltkonzentrationen im Vollblut auf. Zum anderen lag in dieser Studie eine simultane Metallionenkonzentrationserhöhung (Co/Cr) im Vollblut vor.

Die Untersuchung möglicher nicht linearer Zusammenhänge zwischen den ordinal skalierten Merkmalen (Patientenalter, BMI, Kopfgröße, Pfannengröße, Halslänge, Chromkonzentrationsklasse, Pfanneninklination, HHS-Klassen, UCLA-Klassen und Tegner-Klassen) und der Kobaltkonzentration im Vollblut mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse ergab ebenfalls, wie bei den nominal skalierten Merkmalen, keine signifikanten Zusammenhänge.

Letztendlich wurde festgestellt, dass in dieser Studie die beiden ordinal skalierten Merkmale, Patientenalter bei Implantation > 65 Jahre und Chromkonzentration $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$ im Vollblut, einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,05$) mit der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut haben.

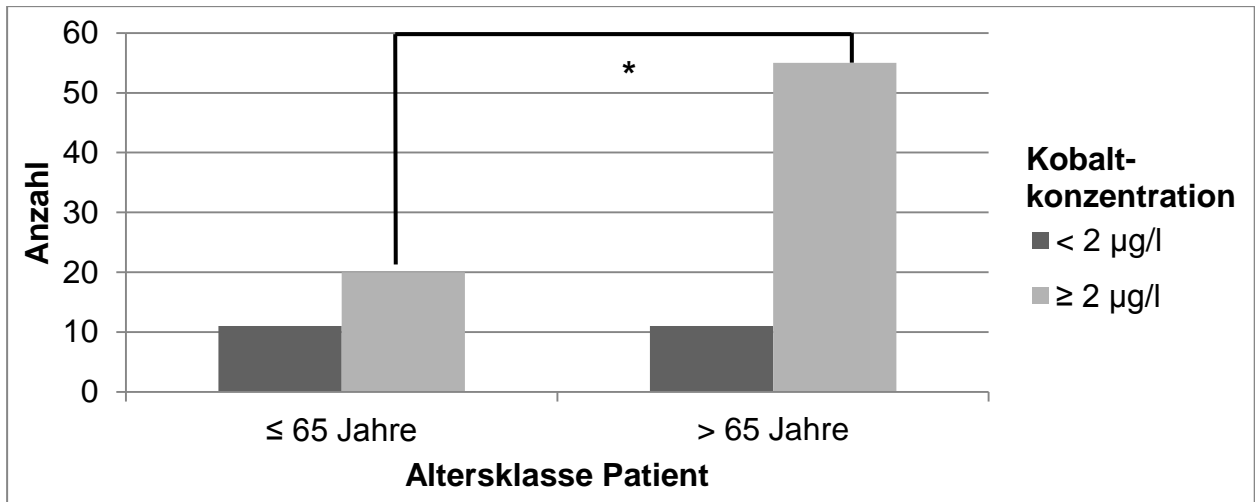


Abb. 17: Statistisch signifikanter (*) Zusammenhang ($p = 0,039$) zwischen der Kobaltkonzentrationserhöhung $\geq 2 \mu\text{g/l}$ im Vollblut und einem Patientenalter > 65 Jahren zum Implantationszeitpunkt.

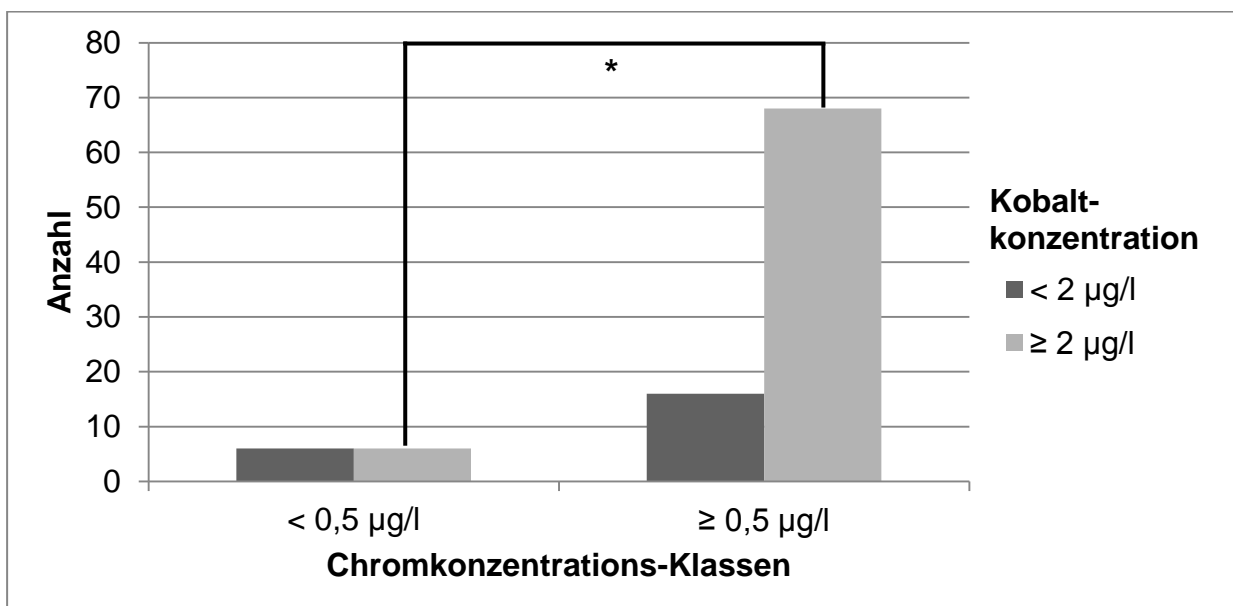


Abb. 18: Statistisch signifikanter (*) Zusammenhang ($p = 0,017$) zwischen der Kobaltkonzentrationserhöhung $\geq 2 \mu\text{g/l}$ im Vollblut und der Chromkonzentrationserhöhung im Vollblut $\geq 0,5 \mu\text{g/l}$.

Tab. 6: Ergebnisse der Zusammenhangsanalyse und der logistischen Regressionsanalyse der ordinal skalierten Merkmale, ob diese Einfluss- und Risikofaktoren für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut sind; signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) sind fett markiert.

4 Diskussion

4.1 Einflussfaktoren auf die Kobalt-Konzentration

Gelingt es spezifische Einflussfaktoren auf die Kobaltkonzentrationserhöhung zu identifizieren, könnte gezielt das große Kollektiv von Endoprothesenträgern mit metallischen Großkopfhüftendoprothesen dahingehend gescreent und vor allem ressourcenschonend nachuntersucht werden. Die aktuelle Konsensusempfehlung empfiehlt eine jährliche Nachuntersuchung aller schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen mit einer Metallionenbestimmung als Eingangsuntersuchung, ggf. weiterführender radiologischer Schnittbildgebung und laborchemischer Verlaufskontrollen in Abhängigkeit der Befunde, weil Patienten mit einer Metall-Metall-Gleitpaarung nachweislich ein deutlich erhöhtes Risiko für eine systemische Akkumulation von Metallpartikeln haben (19, 24). Ursächlich ist das Überschreiten des Gleichgewichts zwischen Partikelentstehung, Speicherung und Abtransport (27, 39, 46). Neben Kobalt ist Chrom das vorherrschende Metallion in der Gelenkflüssigkeit, aber Kobalt diffundiert leichter über die Gelenkkapsel und ist somit systemisch einfacher nachweisbar (75). Erhöhte Metallionenwerte im Blut sind häufig assoziiert mit schlecht funktionierenden Endoprothesen, bis hin zum Endoprothesenversagen (24, 76-78).

Die Ergebnisse dieser Arbeit mit Hinblick auf die Definition risikobehafteter Einflussfaktoren auf die Kobaltkonzentrationserhöhung sind zum einen der statistisch signifikante Zusammenhang ($p = 0,017$) zwischen der simultanen Erhöhung der Chrom- und Kobaltkonzentration im Vollblut, sowie der signifikante Zusammenhang ($p = 0,039$) für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut und dem Patientenalter bei Endoprothesenimplantation. Der statistische Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Kobaltkonzentration ist schwierig zu interpretieren. Eine mögliche Erklärung ist, dass mit zunehmendem Alter die glomeruläre Filtrationsrate

(GFR) abnimmt und unter anderem die harnpflichtigen Substanzen, wie z.B. die Metallionen, schlechter und langsamer ausgeschieden werden und im Körper akkumulieren (19, 42-44). Aus den retrospektiv untersuchten Daten konnte jedoch kein Zusammenhang hergeleitet werden, ob die signifikante Einflussgröße des fortgeschrittenen Patientenalters auf die Kobaltkonzentrationserhöhung auf einer altersbedingten Niereninsuffizienz beruht, da die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in den Nachuntersuchungen nicht mitbestimmt worden ist. Den positiven Einfluss einer normalen Nierenfunktion bestätigen Heisel et al. in ihrer experimentellen Arbeit mit dem Ergebnis, dass vermehrte körperliche Belastungen bei Patienten mit gut funktionierenden metallischen Endoprothesengleitpaarungen und normaler Nierenfunktion keine Metallionenerhöhung im Serum verursachen (79). Aus den Ergebnissen der Altersverteilung der Studie ergibt sich eine Endoprothesenimplantation im sog. „Golden-Age“ der Endoprothetik mit einem mittleren Patientenalter zum Operationszeitpunkt von 67 Jahren (38 – 83 Jahre; SD 8,3). In zahlreichen Autopsiestudien zeigt sich eine signifikante Abnahme der Glomeruszahl pro Niere mit zunehmendem Alter, mit einer weiteren Signifikanz ab dem 60. Lebensjahr (42). Diese Tatsache könnte den Unterschied erklären warum in dieser Arbeit das Patientenalter einen signifikanten Zusammenhang mit der Kobaltkonzentration hat und in den Arbeiten von Bolland, Lavigne und Vendittoli et al., mit einem mittleren Patientenalter von 58,1, 54 und 50 Jahren, nicht (78, 80, 81). Dagegen beschreiben Lombardi et al. in ihrer Arbeit gerade ein signifikant gehäuftes Auftreten von Revisionen nach metallischen Großkopfprothesen wegen ARMD oder Prothesenlockerungen bei zum Implantationszeitpunkt jüngeren Patienten mit einem mittleren Alter von 56 Jahren (82).

Der statistische Zusammenhang in dieser Arbeit zwischen der simultanen Erhöhung der Chrom- und Kobaltkonzentration im Vollblut, den Hauptbestandteilen der Gleitpaarung, entspricht der Aussage von Langton et al., dass diese beiden Metallionen die vorherrschenden in der Gelenkflüssigkeit sind, und auch Hartmann et al. beschreiben in ihrem Review eine ähnliche Verteilung beider Metallionen (24, 75). Limitierend und kritisch muss in dieser Arbeit der niedrig angesetzte und in der Literatur sehr variable Chrom-Referenzbereich im Vollblut mit 0,5 µg/l diskutiert werden (43). Dieser entsprach dem unteren Referenzbereich der zentralen Abteilung für Labormedizin am Standort Berlin-Westend. Mit Ausgliederung u.a. der laborchemischen Metallionenbestimmung seit Mitte 2015 an die Labor 28 GmbH liegt dieser Referenzbereich im Vollblut

mittlerweile bei $< 1 \mu\text{g/l}$. Entsprechend der Hypothese von Carli et al. müsste es sich in dieser Arbeit primär um eine Gleitpaarungsproblematik handeln, da eine isolierte Erhöhung der Kobaltkonzentration im Serum im Vergleich zum Chrom-Serumspiegel ein geeigneter diagnostischer Indikator für ablaufende Korrosionsprozesse an der modularen Steckverbindung zwischen Kugelkopf und Schaftkonus darstelle (83). Diesem theoretischen Ansatz entgegengesetzt argumentieren Lavigne et al., dass gerade die systemische Metallionenmessung im Blut nicht die lokale Metallionenbelastung des periprothetischen Gewebes wiedergibt, noch dadurch Aussagen zulässig sind, ob die Metallionenbelastung von der Gleitpaarung oder von anderen Teilen der Endoprothese stammt (80). Um diese Frage zu klären sind Studien notwendig, die einen direkten Vergleich zwischen den schaftbasierten Großkopfundoprothesen und dem entsprechenden Oberflächenersatz desselben Herstellers untersuchen. Eine solche Arbeit publizierten Vendittoli et al. mit dem Ergebnis, dass bei Vergleich zweier Implantate der Firma Zimmer (Warsaw, Indiana) die modulare Konusverbindung und das offene femorale Kopfdesign der schaftbasierten Großkopfprothesen mehr Metallionen freisetzen, als die Gleitfläche (81). Hervorzuheben ist bei den schaftbasierten Durom®-Großkopfimplantaten (LDH-Prothesen) der Firma Zimmer (Warsaw, Indiana), dass ab einer Kopfgröße von 50 mm ein offenes femorales Rückflächendesign vorliegt, welches eine erhöhte Angriffsfläche für die passive Korrosion bietet, so dass eine Zunahme der Kopfgröße zu einer vermehrten Metallionenfreisetzung führt (81). Diese besonders hohen Metallionenkonzentrationen im Vollblut bei Durom®-LDH-Prothesen der Firma Zimmer im Vergleich mit Großkopfprothesen anderer Hersteller beobachteten auch Lavigne et al. (80).

Die Kopfgröße, die modularen Verbindungen, die Pfannenpositionierung, das Geschlecht und das Prothesendesign haben in der Literatur entscheidenden Einfluss auf die Metallionenfreisetzung (58, 75, 77). Beim Prothesendesign sind die Oberflächenrauigkeit, die eigentliche Metallhärte, die Sphärizität und das Containment (Überdachung) entscheidend für die Metallionenfreisetzung durch Abrieb und Korrosion (17, 43, 84, 85). Die vermehrte Korrosion wegen Designunterschieden ist in den Arbeiten von Lavigne und Vendittoli et al. herausgearbeitet, mit signifikanten Kobalterhöhungen bei den Durom®-LDH-Prothesen der Firma Zimmer (80, 81). Einen weiteren Einfluss auf die Abriebfestigkeit der Gleitpaarung hat das

Herstellungsverfahren (Gießen, Schmieden, Wärmebehandlung) mit daraus resultierenden unterschiedlichen Kohlenstoffgehalten (21, 36, 44). Diese Arbeit ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den metallischen Großkopfdoprothesen und der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut bezogen auf die beiden verwendeten Hersteller Smith&Nephew Ltd. und Finsbury Orthopaedics Ltd..

Die anderen untersuchten potentiellen Einflussfaktoren wie Geschlecht, Diagnose, Prothesenschafttyp, Prothesenschaftstellung, Vorliegen von Schaft- oder Pfannenlysen, Kopfgröße, Pfannengröße, Pfanneninklination, Halslänge, postoperative funktionelle Scores oder BMI zum Operationszeitpunkt ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut.

Lediglich das Vorliegen einer metallischen Großkopfhüftendoprothesen-Doppelimplantation ergab einen Trend für erhöhte Kobaltkonzentrationen im Vollblut ($p = 0,085$).

Bolland, Lavigne und Vendittoli et al. stellten in ihren Arbeiten zur Untersuchung von potentiellen Einflussfaktoren auf die Kobaltkonzentration im Vollblut fest, dass die Komponentenpositionierung (Anteversion/Inklination), die Halslänge, der BMI, der UCLA-Score, aber auch das Patientenalter keine signifikante Korrelation hatten (78, 80, 81). Bolland et al. ermittelten in einer Querschnittsstudie mit einem längeren Follow-up, einem geringeren Frauenanteil und ebenfalls einer Metallionenbestimmung nach > 24 Monaten im Vollblut im Vergleich zu dieser Arbeit signifikant erhöhte Kobaltwerte bei Revisionspatienten ohne signifikante Unterschiede für die Komponentengröße, die Inklination oder die Anteversion der Pfanne im Vergleich zu den nicht-revidierten Patienten (78). Die Größenverteilungen der Komponenten beider Arbeiten sind nahezu identisch, denn die mittlere Kopfgröße dieser Arbeit beträgt 47 mm (38 - 56 mm; SD 3,4) und die mittlere Pfannengröße 53 mm (42 - 62 mm; SD 3,5). Die mittlere femorale Größe bei Bolland et al. betrug 46 mm (38 - 58 mm) und die azetabuläre Größe 52 mm (44 - 66 mm) (78). Auch die Werte der Pfannenpositionierung sind sehr ähnlich mit einer mittleren Pfanneninklination von 41,5° (20° - 71,6°; SD 8,2°) zur Inklination von 40,1° (19° - 57°); mit der größten Abweichung für die Pfannenanteversion mit im Mittel 33,2° ((-5°) - 47°; SD 7,2°) in dieser Arbeit zu 12,7° (-3,1° - 33,1°) bei Bolland et al. (78). Nur die beiden Risikofaktoren des Hüft-Oberflächenersatzes, nämlich das weibliche

Geschlecht und die Metallionenerhöhung, sind nach Bolland et al. auch auf die schaftbasierten Großkopfhüftendoprothesen übertragbar (78). Bei einer ähnlichen Revisionsrate von über 15 % betrug die fünf Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit in dieser Arbeit 91,0 % zu 89,6 % bei Bolland et al. (78).

Lavigne et al. ermittelten in einer Kohortenstudie und dem Vergleich von Großkopfprothesen vier verschiedener Hersteller mit einer höheren Patientenzahl, einem geringeren Frauenanteil und einer Metallionenanalyse nach unter 24 Monaten keine statistischen Signifikanzen für die Adapterhülsenlänge, die Pfanneninklination, das Alter, den BMI und den UCLA-Wert (80). Lediglich bei männlichen Patienten oder femoralen Prothesenköpfen über 50 mm wurden bei Großkopfimplantaten der Firma Zimmer (Warsaw, Indiana) im Vergleich die höchsten Kobaltwerte (2,68 µg/l; 0,37 – 8,27 µg/l) bestimmt (80). Auf die Besonderheiten der Durom®-LDH-Prothesen der Firma Zimmer wurde bereits eingegangen. Die Revisionsrate betrug nur 1,5 % (80).

Vendittoli et al. beobachteten in einer Fallserie bei weniger Patienten, einem geringeren Frauenanteil und einer Metallionenanalyse nach unter zwölf Monaten signifikante Kobalterhöhungen bei Durom®-LDH-Prothesen der Firma Zimmer mit offenem femoralem Design und steigender Kopfgröße (81). Die mittlere Pfanneninklination von 41,5° (20° - 71,6°; SD 8,2°) in dieser Arbeit ist ähnlich zu der Inklination von 44,7° (30° - 61°) bei Vendittoli et al., der BMI ist mit 26,77 kg/m² (17,73 – 45,28; SD 5,04) minimal niedriger als bei Vendittoli et al. 27 kg/m² (20 – 37), der mittlere UCLA-Wert mit 5,3 (1 – 9) ist schlechter als bei Vendittoli et al. 7,2 (4 – 10) und die mittlere Kopfgröße in der Studienkohorte ist mit 47 mm (38 - 56 mm; SD 3,4) zu 47,6 mm (42 – 56 mm) nahezu identisch (81). Vendittoli et al. stellten keine Signifikanzen zwischen den Metallionen (Kobalt, Chrom, Titan) und dem Patientenalter, dem Geschlecht, dem BMI, der Pfanneninklination, der Pfannenanteversion, dem WOMAC Score oder dem UCLA-Score fest (81).

Entsprechend der Ergebnisse von Bolland, Lavigne und Vendittoli et al. hat auch in dieser Arbeit ein erhöhter Body-Maß-Index (BMI) zum Zeitpunkt der Implantation keinen signifikanten Zusammenhang mit der Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut (78, 80, 81). Dieses Ergebnis wird durch die Arbeit von Wagner et al. unterstützt (86). Wagner et al. beobachteten nämlich, dass ein erhöhter BMI eine statistisch relevante Risikoerhöhung für eine operative Implantatrevision wegen Wundinfektionen,

Implantatdislokation oder Protheseninfektionen darstelle, aber keine Risikoerhöhung für die aseptische Prothesenlockerung oder für ein mechanisches Implantatversagen (86).

4.1.1 Fretting Corrosion

Der Vergleich zwischen metallischem Oberflächenersatz und konventioneller Hüfttotalendoprothese mit metallischer Großkopfgleitpaarung ergibt einen Anstieg der Metallionenwerte im Blut bei letzteren (43, 76). Ursächlich ist hierfür die größere Modularität, mit der Theorie der „Fretting Corrosion“, durch die erhöhte Belastung der Kopf-Konus-Steckverbindung aufgrund des großen Drehmomentes bei steigender Kopfgröße und zum anderen die größere metallische Angriffsfläche für die passive Korrosion, insbesondere bei offenem Kopfdesign (17, 19, 28, 29, 77, 78, 80, 81).

Die Auswertung der Studienkohorte ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Kobaltkonzentrationserhöhung und der unterschiedlichen Halslängen (S - XL), als Kriterium für eine vermehrte Konusbelastung durch den vergrößerten Hebel. Lateralisierte Endoprothesenschäfte wurden in der nachuntersuchten Studienkohorte nicht implantiert. Langton et al. beobachteten bei varischen und lateralisierten Schäften in Kombination mit großen Kopfdurchmessern ein vermehrtes Konusversagen durch die größenbedingt gesteigerte Reibkorrosion der Kopf-Konus-Steckverbindung (28). Auch Rüdiger, Meyer und Bishop et al. machen für die schlechteren Ergebnisse der konventionellen Großkopf-Hüfttotalendoprothesen die Kopf-Konus-Steckverbindung verantwortlich (58, 77, 87). Thorey, Jack und Preuss et al. wiederum beobachteten bei Keramikgleitpaarungen mit Titan-Adapterhülsen in Kombination mit großen Kopfdurchmessern keine Komplikationen wie etwa Korrosion im Bereich der Kopf-Konus-Steckverbindung, sofern eine akkurate Kopfplatzierung vorgenommen worden ist (30-32). Carlsson et al. bestätigten diese Beobachtung, dass Metallkugelhülsen signifikant häufiger zu Korrosion an der Kopf-Konus-Steckverbindung neigen als Keramikgelenkhülsen mit Titan-Adapterhülsen (33). Die grundsätzliche Eignung von Titan-Adapterhülsen könnte man auch aus den Ergebnissen von Lavigne et al. interpretieren, denn diese zeigten die niedrigsten Kobaltwerte, im Vergleich verschiedener metallischer Großkopfhüftendoprothesen, bei der Firma Biomet (Warsaw, Indiana) mit der Kombination von Titan-Adapterhülse und metallischem Großkopf (80). Dennoch sollte der Schwerpunkt der Metallionenfreisetzung nicht

ausschließlich auf die Kopf-Konus-Verbindung reduziert werden, denn Burbano et al. beobachteten in einer Nachuntersuchung von Metallprothesen nach Revisionsoperationen bei „adverse reactions to metal debris“ (ARMD) zahlreiche deutlich erkennbare mechanische Oberflächenkratzer, vermutlich verursacht durch vermehrten in-vivo generierten Verschleiß oder Drittkörper-Verschleiß (third Body Wear), ohne Anzeichen für Korrosion an der Kopf-Konus-Steckverbindung und machten die Oberflächenbeschädigung der Gleitpaarung für die Entstehung der „ARMD“ verantwortlich (88).

Aufgrund der geringen Fallzahl und dem intraoperativen Vorgehen mit isoliertem Kopf- und Pfannenwechsel in 80 % der Revisionsoperationen, was einen makroskopisch intakten Konus voraussetzt, konnte das Problem der „Fretting Corrosion“ in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Zudem war eine materialtechnische Konusprüfung nicht möglich.

4.1.2 Probleme der Metallionenbestimmung

Grundsätzlich ist die Vergleichbarkeit der Studien zum Thema Metallionenerhöhung in Abhängigkeit des Prothesentyps verschiedener Hersteller limitiert (44, 80). Zum einen wegen des unterschiedlichen Abriebverhaltens, welches vom jeweiligen Herstellungsverfahren abhängt und zum anderen aufgrund von Design- und Materialunterschieden der Adapterhülsen, sowie der femoralen Kopfrückseite (21, 36, 44, 80, 81). Aber auch die Metallionenspiegel sind nicht unkritisch miteinander vergleichbar, da unterschiedliche Abnahmemedien (Vollblut/Serum/Plasma) und Analysemethoden mit unterschiedlicher Sensitivität Verwendung finden (Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie oder induktiv gekoppelte Plasma Massenspektrometrie [ICP-MS]) (43). Zum anderen muss auch das Follow-up der Metallionenbestimmung Beachtung finden, denn die postoperativen Metallionenspiegel bei metallischen Gleitpaarungen unterliegen einer Dynamik. Die sogenannte Einlaufphase mit nachfolgendem steady-state bis hin zum Abfall der Metallionenwerte unter den postoperativen Maximalwert (Peak) liegen je nach Autor und Hersteller zwischen 3 - 48 Monaten (21-26). Die Ergebnisse dieser Arbeit mit einem Follow-up der Kobaltkonzentrationsbestimmung nach Implantation von fünf Jahren (2 – 9 Jahre; SD 1,8) lassen Aussagen zu, die nicht auf diese Einlaufphase zurückzuführen sind.

Insbesondere Implantate des Herstellers Smith&Nephew Orthopaedics Ltd. (Leamington Spa, Warwickshire, UK), die in dieser Studienkohorte mit 79,4 % größtenteils implantiert wurden, verzeichneten in der Arbeit von Lavigne et al. einen regelhaften Metallionenanstieg zwischen dem 1. und 2. postoperativen Jahr (80). Neben den laborchemischen und logistischen Einflüssen müssen auch zahlreiche Störeinflüsse aus der Umwelt berücksichtigt werden, wie z.B. die allgemeine Umweltbelastung mit Chrom und Kobalt durch Kosmetika, Medikamente, Modeschmuck, der Zahnheilkunde (Amalgamfüllungen), durch Nahrungsmittel und Nahrungsergänzungsmittel, sowie dem Trinkwasser (43). Grundvoraussetzung für die valide Metallionenbestimmung ist die Abnahme mit sogenannten "metallfreien" Entnahmesystemen (19, 43). Die Mehrzahl der publizierten Studien vergleicht im Gegensatz zu dieser Arbeit die Metallionenwerte nicht im Vollblut, sondern im Serum (24). Ein weiteres Problem der Metallionenbestimmung ist die Schwankung der Normwerte einzelner Labore und damit die Vergleichbarkeit untereinander, da die Messwerte üblicherweise am unteren Nachweislimit liegen (43, 89). Van Der Straeten et al. und Hart et al. propagieren Kobaltkonzentrationen von 4,0 µg/l im Serum und 5,0 µg/l im Vollblut (90, 91). Die europäische Konsensusempfehlung hat einen unbedenklichen Kobaltwert im Vollblut für unter 2 µg/l festgelegt, den Kontrollbereich für Kobaltwerte auf 2 – 7 µg/l definiert und empfiehlt einer Endoprothesenwechseloperation bei Kobaltwerten über 20 µg/l, auch ohne klinische Symptome (19).

4.2 Funktionelle Ergebnisse

Die Auswertung des postoperativ erhobenen HHS mit einem mittleren Follow-up von vier Jahren (2 – 9 Jahre; SD 1) ergab einen mittleren Punktwert von 72 Punkten (26 - 99 Punkte; SD 17,9); das funktionelle Ergebnis war damit im Mittel nur mäßig. 53,6 % der Studienkohorte hatten ein schlechtes bis mäßiges Ergebnis und 46,4 % ein gutes bis ausgezeichnetes Ergebnis.

Dieses Ergebnis ist für die elektive Hüftendoprothetik inakzeptabel und nicht allein durch den Anteil von 15,5 % Revisionsfälle in dieser Studienkohorte zu erklären. In 79,4% der Fälle war die Hauptdiagnose die primäre Coxarthrose und das mittlere Patientenalter lag bei 67 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten erreichte in der UCLA

activity scale und der Tegner activity scale Punktwerte, die einer moderaten Alltagsbelastung bis hin zu leichter sportlicher Betätigung entsprechen.

Limitierend für die Auswertung des funktionellen Ergebnisses dieser Arbeit war die fehlende präoperative Scoreerhebung und damit die Unmöglichkeit eines prä- und postoperativen Score-Vergleiches.

Die postoperativen Aktivitäten, abgeleitet aus den erhobenen Scores (Harris-Hip, UCLA und Tegner), ergaben keinen signifikanten Zusammenhang mit der Kobaltkonzentration im Vollblut. Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen der Arbeiten von Heisel, Meyer, Lavigne, Vendittoli, Gill und Brodner (77, 79-81, 92, 93).

In Bezug auf die Patienten aus der Revisionsgruppe bestätigte der Harris-Hip-Score seine Eignung als Screening-Instrument zur Evaluation von funktionierenden Hüftendoprothesen, denn bei den 15 Revisionspatienten lag dieser bei nur 59,25 Punkten (26 – 88 Punkte; SD 23,77) und war damit schlecht. Ein ausgezeichnetes Ergebnis im Harris-Hip-Score wurde von keinem der Revisionspatienten erreicht.

4.2.1 Kopfgröße und Bewegungsradius

1953 formulierte Archard, dass der volumetrische Abrieb direkt proportional zur Belastung und zur Größe der Gleitfläche, sowie indirekt proportional zur Härte des Materials ist (94, 95). Anhand dieses Gesetzes hätten das Scheitern und die Problematik von Großkopfhüftendoprothesen bereits vorausgesagt werden können. Leider konnten erst die Registerdaten und die in-vivo gewonnenen Erkenntnisse, dass mit Zunahme der Kopfgröße die Schmierung (Lubrikation) schlechter wird und dass die metallischen Hart-Hart-Paarungen einen erhöhten Metallabrieb mit einer Partikelgröße im Nanometerbereich produzieren, dieses bestätigen (18, 37, 38, 94).

Es gibt keine Indikation mehr für Großkopfhüftendoprothesen, denn Cross et al. konnten zeigen, dass die Zunahme des Bewegungsradius ab einer Kopfgröße von 36 mm nicht wesentlich steigerbar ist (96). Bei Prothesenkopfgrößen unter 36 mm besteht das Risiko eines Komponenten-Impingements (primäres Impingement), demgegenüber besteht ab einer Prothesenkopfgröße von 36 mm eher das Risiko eines Knochen-Impingements (sekundäres Impingement) (96, 97). Bei größeren metallischen

Hüftköpfen kommt es zudem noch zu einer deutlich erhöhten Abriebrate (76, 96). Unbestritten bleibt die Luxationssicherheit größerer Hüftköpfe aufgrund der größeren „jumping distance“ (82, 97, 98).

4.3 Radiologische Ergebnisse

Seit der Arbeit von Lewinnek (1978) werden als Referenzbereich für die Pfannenpositionierung bei Hüfttotalendoprothesen eine Inklination von 30 - 50° und eine Anteversion von 5 - 25° angegeben (74). Widmer et al. grenzten diese Pfannenpositionierungszonen weiter ein und berücksichtigten in ihrem Computermodell auch die Schaftantetorsion für den idealen impingementfreien Bewegungsradius (99). Sie definierten die ideale Pfanneninklination zwischen 40 - 45° und die Pfannenanteversion zwischen 20 - 28°, bei einer Schaftantetorsion von 37° (99). Zu berücksichtigen in der definitiven in-vivo Komponentenpositionierung ist neben einem möglichen sekundären Impingement, eine optimale Pfannenüberdachung und patientenspezifische Einflüsse, wie vorbestehende Kontrakturen, die Beckenkippung oder eine veränderte Wirbelsäulenstatik (99). Die Ergebnisse dieser Arbeit konnten keinen signifikanten Einfluss der Pfannenpositionierung, repräsentiert durch die Pfanneninklination, auf eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut zeigen. Die mittlere Pfanneninklination der Studienkohorte lag bei 41,5° und war, wie die Inklinationen bei Bolland und Vendittoli et al., damit in der Safe-Zone nach Lewinnek (74, 78, 81). Lediglich die mittlere Pfannenanteversion lag mit 33,2° außerhalb der Safe-Zone (74). Limitierend für die radiologische Nachuntersuchung der digitalisierten konventionellen Röntgenbilder ist, dass die Inklinations- und Anteversionsbestimmungen der Pfannenkomponente bei metallischen Großkopfgleitpaarungen mit einem deutlich erhöhten Messfehlerisiko verbunden sind (100). Goldstandard ist die computertomografische Vermessung, weil vor allem die Überlagerung des Pfannenrandes durch den großen Metallkopf zu potentiellen Messfehlern im konventionellen Röntgenbild führt (100). Bolland, Lavigne, Vendittoli und Bernstein et al. stellten ebenfalls keine Signifikanz zwischen der Implantatpositionierung und den Kobaltwerten fest, dagegen beeinflusst die fehlpositionierte Pfanne wesentlich den Abrieb und damit die Metallionen laut Elkins et al. (78, 80, 81, 101, 102). De Haan et al. beobachteten einen signifikanten

Zusammenhang zwischen der Metallionenerhöhung im Blut und der Pfannenpositionierung, insbesondere bei einer Inklination über 55°, mit einem vorzeitigen Implantatversagen (103). Auch die Arbeiten von Hart und Langton et al. ergaben einen erhöhten Metallionenspiegel im Blut bei vermehrter Anteversion und einer Inklination über 50° der azetabulären Prothesenkomponente (104, 105). Grammatopoulos et al. beobachteten bei einer Inklination von 30 - 50° und einer Anteversion von 1 - 39° signifikant seltener die Ausbildung von Pseudotumoren, als bei einer Pfannenpositionierung außerhalb dieser Zonen (106). Der negative Einfluss einer zu steilen Pfanneninklination wurde von Morlock et al. in einer Verschleißanalyse an 267 explantierten Oberflächenersatzendoprothesen nachgewiesen (107). Hart et al. definieren eine zu steile Pfannenimplantation, ein niedriges Containment der Pfanne (Design), kleinere Prothesenkomponenten und eine zu große Pfannenanteversion als Risiko für eine Kobalterhöhung durch vermehrten Abrieb (108).

Die bildgebende Diagnostik von Endoprothesen umfasst die konventionelle Röntgenuntersuchung, den Ultraschall, die Computertomografie und im Besonderen bei der Metallgleitpaarung auch die Magnetresonanztomografie mit metallartefakt reduzierten Sequenzen (MARS-MRT) zur Abklärung von adverse reactions to metal debris „ARMD“ (43, 95, 109). Bis zum Jahr 2013 erfolgte ergänzend zur MARS-MRT-Diagnostik eine Hüftsonografie der entsprechenden Hüftgelenke ohne einen einzigen Nachweis eines Pseudotumors im Gegensatz zu Bayley et al., die bei 19,89 % (38/191) ihrer Patienten sonografisch Pseudotumore nachwiesen (110). Die Hüftsonografie wurde aufgrund fehlender klinischer Relevanz gegen Ende 2013 wieder verlassen. Die Computertomografie als diagnostische Bildgebung der Wahl zur Beurteilung des knöchernen periprothetischen Implantatlagers und zur Größenbestimmung periprothetischer Osteolysen wurde nur selten, vor allem aber bei traumatologischen Fragestellungen, eingesetzt, so dass daraus keine Signifikanzen abgeleitet werden konnten (43, 109). Im Gegensatz zu Bosker et al. mit 42 Pseudotumoren bei 107 computertomografisch untersuchten Patienten (39,2 %) konnte in dieser Arbeit kein Pseudotumor computertomografisch nachgewiesen werden (111). Die MARS-MRT-Untersuchung als Goldstandard zur Detektion von periimplantären Weichteilformationen erfolgte entsprechend des DRK-Algorithmus (**Abb. 3**) schon bei einer Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut über 2 µg/l, klinischen Beschwerden oder Auffälligkeiten in der konventionellen Röntgendiagnostik (112). Bei 81,3 % der

Patienten mit Kobaltwerten $> 7 \mu\text{g/l}$ ist eine MARS-MRT durchgeführt worden, mit zweimaligem magnetresonanztomografischen Pseudotumornachweis.

Die radiologischen Ergebnisse müssen insgesamt kritisch bewertet werden, da sonografisch Ergüsse mit zum Teil intraartikulären zystischen oder synovialen Formationen beschrieben wurden, ohne Äußerung eines Pseudotumorverdacht. Die Pfanneninklinations- und die Pfannenanteversionsbestimmung am konventionellen Röntgenbild ist aufgrund der Auslöschung bzw. Verdeckung des Pfannenrandes durch die metallischen Großkopfprothesen fehleranfällig (100). Eine Computertomografie zur genauen Implantatpositionsbestimmung, der zum Teil asymptomatischen Studienteilnehmer bei isolierter Kobaltkonzentrationserhöhung, war aus Strahlenschutzgründen nicht vertretbar.

4.3.1 Pseudotumore

Die Pseudotumore (massive Gelenkkapselaussackungen/Schwellungen) und die Metallose sind „adverse reactions to metal debris“ (ARMD) und die häufigsten lokalen atraumatischen Komplikationen bei revidierten metallischen Endoprothesen (24, 113). Die entzündlichen Weichgewebereaktionen können lange Zeit asymptomatisch bleiben und erst bei Verdrängung, insbesondere nervaler Strukturen, Schmerzen verursachen, die dann ärztlich abgeklärt werden (43, 114). Zum einen kann das verzögert diagnostizierte verdrängende Wachstum der Pseudotumore und zum anderen die granulozytäre Destruktion von Kapsel- und Muskelgewebe ab einem gewissen Ausmaß der periartikulären Weichteilschädigung einer funktionellen Amputation gleichgesetzt werden und minimiert wiederum den Erfolg einer luxationssicheren Wechseloperation. In der Studienkohorte wurden lediglich zwei magnetresonanztomografisch identifizierte Pseudotumore beobachtet. In einem Fall betraf dies einen männlichen Patienten mit metallischer Doppelimplantation, regelrechter Pfanneninklination, einer beidseitigen Prothesenkopfgröße von 50 mm und einem Kobaltwert von $21 \mu\text{g/l}$ im Vollblut. Im anderen Fall eine Patientin mit einer Kopfgröße von 46 mm, Kobaltwerten von $15 \mu\text{g/l}$ und ebenfalls regelrechter Pfanneninklination.

Bosker et al. beschreiben ein vierfach erhöhtes Risiko für eine Pseudotumorentstehung bei erhöhten Metallionenwerten (111). Bayley et al. fanden in ihrer Studie dagegen

keinen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Pseudotumoren und den bekannten Risikofaktoren: Metallionenerhöhung, femorale Prothesenkopfgröße, femorales Offset, Halslänge, azetabuläre Inklination, Geschlecht, Patientenalter, Body-Maß-Index, WOMAC- oder UCLA-Score (110). Auch Hjorth et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Pseudotumoren und erhöhten Metallionenwerten (115).

Insgesamt wird in der Literatur die Prävalenz für das Auftreten von Pseudotumoren nach metallischen schaftbasierten Großkopfhüftprothesen mit 19,5 – 32,3 % angegeben (110, 115-117). Problematisch ist, dass der Begriff Pseudotumor nicht eindeutig definiert ist und für eine Vielzahl von nicht-neoplastischen, aseptischen intraartikulären und periartikulären Läsionen, auch metallunabhängig, verwendet wird (43, 54, 58, 118).

4.4 Revisionsoperationen und Fünf-Jahresstandzeit

Innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraumes von 6,5 Jahren (3 – 10 Jahre; SD 1,7) wurden 15 Hüfttotalendoprothesen der Studienkohorte (15,5 %) revidiert. Bei einer ähnlichen Revisionsrate im Vergleich zu Bolland et al. (15,1 %) betrug die fünf Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit damit in dieser Arbeit 91,0 % zu 89,6 % bei Bolland et al. (78). Die Revisionsraten metallischer schaftbasierter Großkopfhüftendoprothesen lagen bei Lavigne et al. bei 1,5 %, bei Langton et al. bei 6 %, bei Meyer et al. bei 14,2 % und bei Bayley et al. bei 4 % (75, 77, 80, 110).

Die histopathologischen Befunde der Revisionsfälle waren überwiegend die Metallose (n=11; 73,3 %) mit der histopathologischen Membrantypisierung vom Typ I nach Krenn & Morawietz, so dass die Revisionsursache „adverse reactions to metal debris“, inklusive der Metallose, mit 73,3 % in dieser Arbeit zu 82,4 % bei Bolland et al. sehr ähnlich war (60, 78). Im Gegensatz zu Bolland et al., der bei den Revisionspatienten signifikant erhöhte Kobaltwerte im Vollblut feststellte und das weibliche Geschlecht als Risikofaktor definierte, ohne Signifikanz für die Komponentengröße, die Pfanneninklination oder die Pfannenanteversion, wurde in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Revision und einer Kobaltkonzentrationserhöhung festgestellt (78).

4.4.1 Periprothetische Osteolysen

Neben der beschriebenen Gefahr der Pseudotumorentstehung können auch metallabhängige periprothetische Osteolysen entstehen. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von periprothetischen Osteolysen und einer Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut festgestellt werden. Ein hochsignifikanter Zusammenhang bestand allerdings zwischen dem Auftreten von periazetabulären Osteolysen und einer Revision (Log Rank Test $p = 0,001$).

Im Gegensatz zu den Polyethylen-Partikeln verursachen Metallpartikel im Gewebe, neben der Beeinflussung der mesenchymalen Stromazellen, primär lymphozytendominierte Zellantworten, die wiederum vor allem zu entzündlichen Weichgewebsreaktionen (Serome und Granulome), aber auch zu periprothetischen Osteolysen führen (95, 111, 119-121). Die Metallpartikel haben somit weniger osteolytisches Potential und induzieren theoretisch weniger inflammatorischen Knochenverlust (119, 122).

Also könnte der hohe Anteil von periazetabulären Osteolysen mit 33 % in der gesamten Studienkohorte zu 86,7 % in der Revisionsgruppe eine andere Ursache haben?

Eine mögliche Theorie ist die Steifigkeit der metallischen Monoblockpfannen mit ihrem hohen Elastizitätsmodul (17). Diese Steifigkeit der metallischen Hüftpfannen ist wegen des dünnwandigen Pfannendesigns notwendig, um eine Verformung bei der Implantation zu vermeiden (17). Nach den Gesetzen der Festkörperphysik übernimmt bei einer Vereinigung zweier Materialien immer das Material mit der steiferen Struktur die Hauptlast (34). Dieses Phänomen beschrieb Julius Wolff schon 1892, der auf die Fähigkeit des Knochens hinwies, dass dieser sich verändernden mechanischen Belastungen anpassen könne (35).

Ihle et al. publizierten Langzeitergebnisse für die RM Classic Pfanne (Mathys AG, Bettlach, Schweiz) mit Standzeiten von 94,4 % nach 20 Jahren für den Endpunkt der aseptischen Prothesenlockerung (123). Im Gegensatz zu den metallischen Monoblockpfannen wurde die RM Classic Pfanne als Monoblockpfanne aus UHMWPE (Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylen) hergestellt und die Elastizität des UHMWPE's ist der Elastizität des spongiösen menschlichen Knochens sehr ähnlich (124). Mueller et al. untersuchten Pressfitpfannen aus Titan und deren Einfluss auf die

periazetabuläre Knochendichte mit dem Ergebnis, dass die Lastübertragung auf die Spongiosa durch die steife Pfanne verhindert wurde. Die Folge war ein spongiöser Knochendichteverlust im Sinne eines Stress Shieldings (125). Weitere und größer angelegte Studien müssten die Frage klären, ob die Metallose und der Nachweis einer periprothetischen Membran vom abriebinduzierten Typ I nach Krenn & Morawietz nur Nebenprodukte dieser Gleitpaarung sind und ob nicht die in dieser Studie beobachteten kobaltkonzentrationsunabhängigen periazetabulären Osteolysen womöglich auf die Pfannensteifigkeit der metallischen Monoblockpfannen zurückzuführen sind (60).

4.5 Auswertungen entsprechend der American Hip Society

Bei den Patienten mit metallischen Großkopfhüftendoprothesen können eine Vielzahl von Symptomen auftreten, unabhängig einer systemischen Metallionenkonzentrationserhöhung. Entsprechend der Empfehlung der amerikanischen Hip Society wurden die Patienten der Studienkohorte in sieben Patientengruppen eingeteilt mit dem Ziel einen besseren Überblick zu erhalten welche Symptom- bzw. Befundkonstellationen in der Studienkohorte schwerpunktmäßig vorlagen (73). Für die jeweilige Gruppenzugehörigkeit der Patienten aus der Studienkohorte wurden das funktionelle Ergebnis (Harris Hip Score [HHS] > oder < 80 Punkte), die Kobaltkonzentration im Vollblut > oder < 2 µg/l, die Pfanneninklination nach Lewinnek, sowie eine eventuell bereits erfolgte Revisionsoperation berücksichtigt (74).

Die beiden Gruppen „Symptomatische Patienten mit gut positionierter Pfannenkomponente einer bewährten Metall-Metall-Prothese“ (60 Patienten; 69,8 %) und „Symptomatische Patienten mit einer bewährten Metall-Metall-Prothese und suboptimaler Pfannenpositionierung“ (16 Patienten; 18,6 %) waren die größten. Lediglich zehn Patienten (11,6 %) gehörten der asymptomatischen bzw. der gering symptomatischen Gruppe an. Aufgrund des hohen Anteils von Patienten in dieser Studienkohorte mit erhöhten Kobaltkonzentrationen über 2 µg/l (77,3%), einem überwiegend mäßigen bis schlechten Ergebnis im Harris Hip Score bei überwiegend regelrechter Pfanneninklination zwischen 30 – 50° war die Patientengruppe der symptomatischen Patienten mit guter Pfannenpositionierung unabhängig des Prothesenherstellers die Größte.

Die strengen Kriterien mit denen Patienten in dieser Arbeit als symptomatisch definiert wurden sind entsprechend der von der Konsensusempfehlung vorgeschlagenen symptomabhängigen weitergehenden bildgebenden Diagnostik wichtig (19). Fehring et al. stellten nämlich in ihrer Nachuntersuchung eine Inzidenz von Pseudotumoren von 31 % bei Patienten mit metallischen schaftbasierten Großkopfhüftendoprothesen fest, die alle asymptomatisch (asymptomatisch = schmerzfrei) waren und dementsprechend durch das Raster symptomorientierter Algorithmen fallen würden (117).

4.6 Limitationen

Limitierend für diese Arbeit ist neben dem retrospektiven Studiendesign mit Patientenaktenauswertung, das Fehlen einer präoperativen Funktionsscore-Erhebung und einer präoperativen Metallionenbestimmung. Zudem fehlt hinsichtlich der Metallionenspiegel im Blut die Untersuchung einer Referenzgruppe ohne Endoprothesen. Bei der kritischen Auseinandersetzung und Bewertung dieser Arbeit dürfen auch nicht die geringe Stichprobengröße, die hohe „drop-out“ Rate und die Heterogenität der Studienteilnehmer unerwähnt bleiben. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße ist die Aussagekraft (Power) der Studie limitiert und Effekte der untersuchten potentiellen Einflussfaktoren stellten sich dadurch möglicherweise nicht signifikant dar oder der Zusammenhang zu den Kobaltkonzentrationen im Vollblut wurde unzureichend wiedergegeben (Moderatoreffekt).

Seit 2012 wurden alle in den DRK Kliniken Berlin mit schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen versorgten Patienten angeschrieben. Das Feedback war gering und letztendlich konnten nur ca. 18 % der angeschriebenen Patienten zur Nachuntersuchung einbestellt werden. Mögliche Gründe des hohen lost of Follow-up sind, dass ein Großteil der Endoprothesen am Standort Köpenick der DRK Kliniken Berlin implantiert wurden. Die mittlerweile fortgeschritten gealterten Patienten bevorzugen eventuell eine wohnortnahe Versorgung und nahmen daher an dieser Nachuntersuchung nicht Teil. Des Weiteren wurde ein Großteil der Implantationen von Ärzten durchgeführt, die mittlerweile aus dem Unternehmen ausgeschieden sind und nun in eigenen Praxen oder anderen Kliniken weiter praktizieren und einen Teil ihrer Patienten eigenständig nachkontrollieren. Fehlende Rückmeldungen durch bereits auswärtig erfolgte Revisionsoperationen sind möglich. Eine Negativselektion, weil

unzufriedene Patienten das Nachuntersuchungsangebot eher annehmen als zufriedene, ist auch zu berücksichtigen.

Demgegenüber ist das mittlere Follow-up der Kobaltkonzentrationsbestimmung im Vollblut mit fünf Jahren (SD 1,8), bei bekannter Dynamik der Metallionenfreisetzung bei Metallgleitpaarungen (postoperative Einlaufphase), als ausreichend lang zu werten. Das mittlere Follow-up von vier Jahren (SD 1) der klinischen Nachuntersuchung ist ebenfalls als ausreichend lang zu werten, insbesondere vor dem Hintergrund der bekannt schlechten kurz- und mittelfristigen Ergebnisse der schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothesen (17, 21-26).

4.7 Zusammenfassung

Die Ziele dieser retrospektiven Arbeit waren die Fragen ob es implantat- oder patientenspezifische Einflussfaktoren auf die Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut gibt, ob die Position des Implantates einen Einfluss auf die Kobaltkonzentrationserhöhung hat, ob Doppelimplantationen schaftbasierter metallischer Großkopfhüftendoprothesen zwangsläufig zu erhöhten Kobaltkonzentrationen führen und ob es eine Korrelation zwischen erhöhter Kobaltkonzentration im Vollblut und Prothesenwechseloperationen in dieser Studienkohorte gibt. Lediglich das Patientenalter über 65 Jahre zum Zeitpunkt der Endoprothesenimplantation hatte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Kobaltkonzentrationserhöhung. Alle anderen untersuchten potentiellen patientenspezifischen und auch implantatspezifischen Einflussfaktoren hatten keinen signifikanten Zusammenhang mit einer Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut. Daher werden weiterhin alle Patienten mit einer schaftbasierten metallischen Großkopfhüftendoprothese jährlich über die Endoprothesensprechstunde nachuntersucht. Die Metallionenbestimmung (Kobalt/Chrom) im Vollblut bleibt zentraler Screeningbestandteil (19).

Weitere Untersuchungen und Studien sind empfehlenswert, um den Einfluss der Metallionen auf den periprothetischen Knochen und die periprothetischen Weichteile genauer zu verstehen und um weitere Ursachen für die Metallionenfreisetzung zu detektieren. Die Durchführung prospektiver Studien ist nach dem international

flächendeckenden Zulassungszug für schaftbasierte metallische Großkopfhüftendoprothesen nicht mehr möglich. Aufgrund der hohen Revisionsraten und des schlechten funktionellen Outcomes, kann entsprechend der aktuellen Leitlinie als auch bestätigt durch die vorliegenden Daten dieser Arbeit die Implantation schaftbasierter metallischer Großkopfhüftendoprothesen nicht mehr empfohlen werden (17, 19, 24, 43, 78, 80-82, 108, 110, 111, 120).

Letztendlich müssen gerade aus dem Scheitern dieses Prothesentypus Konsequenzen gezogen werden und man muss die Veröffentlichung vermeintlicher medizinischer Innovationen kritisch hinterfragen. Nicht der herstellende Konzern, sondern Mediziner müssen ihren Patienten geeignete Implantate empfehlen und die Indikation für neue Implantate zurückhaltend und sehr kritisch stellen. Gerade bei jüngeren Patienten müssen die verwendeten Implantate sehr lange (belegte) Standzeiten vorweisen, wodurch die Indikation für noch nicht im Langzeitverlauf erprobte Prothesen sehr zurückhaltend gestellt werden sollte. Um Fehlschläge in der Endoprothetik durch neue Prothesenmodelle so gering wie möglich zu halten, wäre ähnlich wie in der Pharmaindustrie, die Durchführung von klinische Phase III und IV-Studien notwendig. So ließen sich Probleme und Risiken frühzeitig in einer überwachten Kohorte erkennen. Ein anderer Ansatzpunkt ist das mittlerweile in Deutschland etablierte „Endoprothesenregister Deutschland“ (EPRD) mit dessen Daten Auffälligkeiten in Form von gehäuften Revisionen frühzeitiger erkannt werden können.

Schlussendlich müssen sich alle endoprothetischen Innovationen an den zum Teil seit Jahrzehnten bewährten Implantaten messen, aber man darf sich auch nicht grundsätzlich gegenüber Innovationen verschließen.

5 Literaturverzeichnis

1. Cobelli N, Scharf B, Crisi GM, Hardin J, Santambrogio L. Mediators of the inflammatory response to joint replacement devices. *Nature Reviews Rheumatology* 2011;7(10):600-608.
2. Halder AM, Stiehler M, Günther K-P. Historie und Epidemiologie. *AE-Manual der Endoprothetik: Hüfte und Hüftrevision* 2012;1-20.
3. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet* 2007;370(9597):1508-19.
4. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(23-24):407-16.
5. Wessinghage D. Themistocles Gluck. 100 Jahre künstlicher Gelenkersatz. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1991;129(5):383-388.
6. Venable CS, Stuck WG. Clinical uses of vitallium. *Annals of surgery* 1943;117(5):772.
7. Mittelmeier H, Singer L. [Anatomical and histological studies on arthroplasty with plexiglass endoprosthesis; possibilities and limitations of reformation of joints]. *Arch Orthop Unfallchir* 1956;48(5):519-60.
8. Jones LC, Hungerford DS. Cement disease. *Clinical orthopaedics and related research* 1987;225(192-206).
9. Charnley J. The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. *J Bone Joint Surg Br* 1972;54(1):61-76.
10. Charnley J. Numerical grading of clinical results. In: eds. *Low friction arthroplasty of the hip*. Springer, 1979:20-24.
11. McKee G. Total hip replacement—past, present and future. *Biomaterials* 1982;3(3):130-135.
12. Plitz W. Die Metall-Metall-Gleitpaarung in der Hüftendoprothetik. *Der Orthopäde* 2007;36(3):212-219.
13. Wagner H. Der alloplastische Gelenkflächenersatz am Hüftgelenk. *Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie, mit besonderer Berücksichtigung der Frakturenlehre und der orthopädisch-chirurgischen Technik* 1975;82(2):101-106.
14. Bell RS, Schatzker J, Fornasier VL, Goodman SB. A study of implant failure in the Wagner resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67(8):1165-75.
15. McMinn D, Treacy R, Lin K, Pynsent P. Metal on metal surface replacement of the hip. Experience of the McMinn prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 1996;329(Suppl):S89-98.
16. Heeckt PM, C.; Miller, R. The Safety and Efficacy of Large-Diameter Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. *Bone&JointScience* 2011;02(No 06):1-8.
17. Gunther KP, Lutzner J, Hannemann F, Schmitt J, Kirschner S, Goronzy J, Stiehler M, Lohmann C, Hartmann A. [Update on metal-on-metal hip joints]. *Orthopäde* 2013;42(5):373-87; quiz 388-9.
18. Smith AJ, Dieppe P, Howard PW, Blom AW, National Joint Registry for E, Wales. Failure rates of metal-on-metal hip resurfacings: analysis of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 2012;380(9855):1759-66.
19. Hannemann F, Hartmann A, Schmitt J, Lutzner J, Seidler A, Campbell P, Delaunay CP, Drexler H, Ettema HB, Garcia-Cimbrelo E, Huberti H, Knahr K, Kunze J, Langton DJ, Lauer W, Learmonth I, Lohmann CH, Morlock M, Wimmer MA, Zagra L, Gunther KP. European multidisciplinary consensus statement on

- the use and monitoring of metal-on-metal bearings for total hip replacement and hip resurfacing. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99(3):263-71.
20. Streicher R, Scheuber L, Flohr M, Preuss R. Fretting und Korrosion-ein Problem beim BIOLOX® OPTION-System. *CeraNews* 2013;2(18-9).
 21. Hasegawa M, Yoshida K, Wakabayashi H, Sudo A. Cobalt and chromium ion release after large-diameter metal-on-metal total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2012;27(6):990-996.
 22. Vendittoli P-A, Roy A, Mottard S, Girard J, Lusignan D, Lavigne M. Metal ion release from bearing wear and corrosion with 28 mm and large-diameter metal-on-metal bearing articulations. *Bone & Joint Journal* 2010;92(1):12-19.
 23. Brodner W, Bitzan P, Meisinger V, Kaider A, Gottsauner-Wolf F, Kotz R. Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(2):316-321.
 24. Hartmann A, Hannemann F, Lützner J, Seidler A, Drexler H, Günther K-P, Schmitt J. Metal ion concentrations in body fluids after implantation of hip replacements with metal-on-metal bearing—systematic review of clinical and epidemiological studies. *PloS one* 2013;8(8):e70359.
 25. Back DL, Young D, Shimmin A. How do serum cobalt and chromium levels change after metal-on-metal hip resurfacing? *Clinical orthopaedics and related research* 2005;438(177-181).
 26. Daniel J, Ziaee H, Pradhan C, Pynsent P, McMinn D. Blood and urine metal ion levels in young and active patients after Birmingham hip resurfacing arthroplasty. *Bone & Joint Journal* 2007;89(2):169-173.
 27. Willi R, Rieker C, Thomsen M, Thomas P, AE-Manual der Endo prothetik-Hüfte und Hüftrevision. Springer Verlag Heidelberg.
 28. Langton DJ, Sidaginamale R, Lord JK, Nargol AV, Joyce TJ. Taper junction failure in large-diameter metal-on-metal bearings. *Bone Joint Res* 2012;1(4):56-63.
 29. Stiehler M, Zobel F, Hannemann F, Schmitt J, Lutzner J, Kirschner S, Gunther KP, Hartmann A. [Complications of metal-on-metal tribological pairing]. *Orthopade* 2014;43(1):79-91.
 30. Thorey F, Sakdinakittikoon M, Thiengwittayaporn S, Windhagen H. Early results of revision hip arthroplasty using a ceramic revision ball head. in *Seminars in Arthroplasty*. 2011. Elsevier.
 31. Jack CM, Molloy DO, Walter WL, Zicat BA, Walter WK. The use of ceramic-on-ceramic bearings in isolated revision of the acetabular component. *Bone Joint J* 2013;95-B(3):333-8.
 32. Preuss R, Haeussler KL, Flohr M, Streicher RM. Fretting Corrosion and Trunnion Wear—Is it Also a Problem for Sleeved Ceramic Heads? in *Seminars in Arthroplasty*. 2012. Elsevier.
 33. Carlson JCH, Van Citters DW, Currier JH, Bryant AM, Mayor MB, Collier JP. Femoral stem fracture and in vivo corrosion of retrieved modular femoral hips. *The Journal of arthroplasty* 2012;27(7):1389-1396. e1.
 34. Decking R, Claes L. Biomechanik der prothetisch versorgten Hüfte. *AE-Manual der Endoprothetik: Hüfte und Hüftrevision* 2012;83-91.
 35. Wolff J. Das gesetz der transformation der knochen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1892;19(47):1222-1224.
 36. Kamali A, Hussain A, Li C, Pamu J, Daniel J, Ziaee H, Daniel J, McMinn DJ. Tribological performance of various CoCr microstructures in metal-on-metal

- bearings: the development of a more physiological protocol in vitro. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(5):717-25.
37. Witzleb W-C, Ziegler J, Krummenauer F, Neumeister V, Guenther K-P. Exposure to chromium, cobalt and molybdenum from metal-on-metal total hip replacement and hip resurfacing arthroplasty. *Acta orthopaedica* 2006;77(5):697-705.
 38. Campbell P, Doom P, Dorey F, Amstutz H. Wear and morphology of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles from total hip replacements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 1996;210(3):167-174.
 39. Hosman AH, van der Mei HC, Bulstra SK, Busscher HJ, Neut D. Effects of metal-on-metal wear on the host immune system and infection in hip arthroplasty. *Acta orthopaedica* 2010;81(5):526-534.
 40. Cadosch D, Chan E, Gautschi OP, Filgueira L. Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening—current concepts. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2009;91(4):1252-1262.
 41. Natu S, Sidaginamale RP, Gandhi J, Langton DJ, Nargol AV. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties. *J Clin Pathol* 2012;65(5):409-18.
 42. Banas M, Amann K, Schaeffner E. Nierenveränderungen im Alter. *Der Nephrologe* 2014;9(1):11-19.
 43. Delaunay C, Petit I, Learmonth I, Oger P, Vendittoli P. Metal-on-metal bearings total hip arthroplasty: the cobalt and chromium ions release concern. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 2010;96(8):894-904.
 44. Witzleb W-C, Knecht A, Beichler T, Köhler T, Günther K-P. Hüftgelenk-Oberflächenersatzendoprothesen. *Der Orthopäde* 2004;33(11):1236-1242.
 45. Scharf B, Clement CC, Zolla V, Perino G, Yan B, Elci SG, Purdue E, Goldring S, Macaluso F, Cobelli N. Molecular analysis of chromium and cobalt-related toxicity. *Scientific reports* 2014;4(
 46. Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T, Bertz S. [Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening?]. *Pathologe* 2006;27(6):447-60.
 47. Elke R. [Particle disease. Is tribology a topic in revision surgery?]. *Orthopade* 2001;30(5):258-65.
 48. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Koster G, Lohmann CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(1):28-36.
 49. Korovessis P, Petsinis G, Repanti M, Repantis T. Metallosis after contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2006;88(6):1183-1191.
 50. Schäfer T, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, Wichmann HE, Ring J. School education and allergic sensitization in adults. *Allergy* 2001;56(12):1206-1210.
 51. Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M. Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. *Der Orthopäde* 2008;37(1):75-88.
 52. Zywił M, Cherian J, Banerjee S, Cheung A, Wong F, Butany J, Gilbert C, Overgaard C, Syed K, Jacobs J. Systemic cobalt toxicity from total hip arthroplasties review of a rare condition Part 2. measurement, risk factors, and step-wise approach to treatment. *Bone & Joint Journal* 2016;98(1):14-20.

53. deSouza R-M, Wallace D, Costa ML, Krikler SJ. Transplacental passage of metal ions in women with hip resurfacing: no teratogenic effects observed. *Hip International* 2012;22(1):
54. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gibbons C, Ostlere S, Athanasou N, Gill H, Murray D. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2008;90(7):847-851.
55. Haddad F, Thakrar R, Hart A, Skinner J, Nargol A, Nolan J, Gill H, Murray D, Blom A, Case C. Metal-on-metal bearings The evidence so far. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2011;93(5):572-579.
56. Wiley KF, Ding K, Stoner JA, Teague DC, Yousuf KM. Incidence of pseudotumor and acute lymphocytic vasculitis associated lesion (ALVAL) reactions in metal-on-metal hip articulations: a meta-analysis. *The Journal of arthroplasty* 2013;28(7):1238-1245.
57. Lintner F, Huber M, Böhm G, Zweymüller K. Geben mehrkernige Riesenzellen in der Synovia von Hüft-Totalendoprothesen mit Metall-Metall-Artikulation Hinweise auf einen durch Kobalt verursachten Gewebeschaden. *Osteologie* 2005;14(117-126).
58. Rüdiger HA. Die Problematik von Metall-Metall-Gleitpaarungen in der Hüftprothetik. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 2013;61(2):39-42.
59. Parsons TM, Satchithananda K, Berbe R, Siddiqui IA, Robinson E, Hart AJ. [MRI investigations in patients with problems due to metal-on-metal implants]. *Orthopade* 2013;42(8):629-36.
60. Morawietz L, Gehrke T, Classen RA, Barden B, Otto M, Hansen T, Aigner T, Stiehl P, Neidel J, Schroder JH, Frommelt L, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Strobel P, Rader Ch P, Kirschner S, Lintner F, Ruther W, Skwara A, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V. [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprotheses]. *Pathologe* 2004;25(5):375-84.
61. Harrington K, Phelan E, Torreggiani WC, Doody O. The Management of the Symptomatic Patient With a Metal-on-Metal Hip Prosthesis. *Canadian Association of Radiologists Journal* 2016;67(1):76-81.
62. De Smet K, De Haan R, Calistri A, Campbell P, Ebrahimzadeh E, Pattyn C, Gill H. Metal ion measurement as a diagnostic tool to identify problems with metal-on-metal hip resurfacing. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 2008;90(Supplement 4):202-208.
63. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51(4):737-55.
64. Tegner Y, Lysholm J. Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res* 1985;198):43-9.
65. Zahiri CA, Schmalzried TP, Szuszczewicz ES, Amstutz HC. Assessing activity in joint replacement patients. *J Arthroplasty* 1998;13(8):890-5.
66. Soderman P, Malchau H. Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clin Orthop Relat Res* 2001;384):189-97.
67. Haddad R, Cook SD, Brinker MR. A comparison of three varieties of noncemented porous-coated hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 1990;72(1):2-8.

68. Naal FD, Impellizzeri FM, Leunig M. Which is the best activity rating scale for patients undergoing total joint arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(4):958-65.
69. Woo RY, Morrey BF. Dislocations after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(9):1295-1306.
70. DeLee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clinical orthopaedics and related research* 1976;121(20-32).
71. Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop Relat Res* 1979;141):17-27.
72. Schaller K-H, Essing H-G, Valentin H, Schäcke G. Quantitative Chrombestimmung im Harn mit flammenloser Atomabsorptions-Spektrometrie. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1972;10(9):434-437.
73. Lombardi Jr A, Barrack R, Berend K, Cuckler J, Jacobs J, Mont M, Schmalzried T. The Hip Society. *Bone & Joint Journal* 2012;94(11 Supple A):14-18.
74. Lewinnek GE, Lewis JL, Tarr R, Compere CL, Zimmerman JR. Dislocations after total hip-replacement arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60(2):217-20.
75. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Hallab NJ, Natsu S, Nargol AV. Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement: A consequence of excess wear. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(1):38-46.
76. Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP. The John Charnley Award: Metal-on-metal hip resurfacing versus large-diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(2):318-25.
77. Meyer H, Mueller T, Goldau G, Chamaon K, Ruetschi M, Lohmann CH. Corrosion at the cone/taper interface leads to failure of large-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2012;470(11):3101-3108.
78. Bolland BJ, Culliford DJ, Langton DJ, Millington JP, Arden NK, Latham JM. High failure rates with a large-diameter hybrid metal-on-metal total hip replacement: clinical, radiological and retrieval analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(5):608-15.
79. Heisel C, Silva M, Skipor AK, Jacobs JJ, Schmalzried TP. The relationship between activity and ions in patients with metal-on-metal bearing hip prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(4):781-7.
80. Lavigne M, Belzile EL, Roy A, Morin F, Amzica T, Vendittoli PA. Comparison of whole-blood metal ion levels in four types of metal-on-metal large-diameter femoral head total hip arthroplasty: the potential influence of the adapter sleeve. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93 Suppl 2(128-36).
81. Vendittoli P-A, Amzica T, Roy AG, Lusignan D, Girard J, Lavigne M. Metal ion release with large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 2011;26(2):282-288.
82. Lombardi AV, Berend KR, Morris MJ, Adams JB, Sneller MA. Large-diameter metal-on-metal total hip arthroplasty: dislocation infrequent but survivorship poor. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2015;473(2):509-520.
83. Carli A, Politis A, Zukor D, Huk O, Antoniou J. Clinically significant corrosion at the head-neck taper interface in total hip arthroplasty: a systematic review and case series. *Hip Int* 2015;25(1):7-14.

84. Langton DJ, Joyce TJ, Jameson SS, Lord J, Van Orsouw M, Holland JP, Nargol AV, De Smet KA. Adverse reaction to metal debris following hip resurfacing: the influence of component type, orientation and volumetric wear. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(2):164-71.
85. Rieker CB, Schön R, Konrad R, Liebenritt G, Gnepf P, Shen M, Roberts P, Grigoris P. Influence of the clearance on in-vitro tribology of large diameter metal-on-metal articulations pertaining to resurfacing hip implants. *Orthopedic Clinics of North America* 2005;36(2):135-142.
86. Wagner ER, Kamath AF, Fruth KM, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of Body Mass Index on Complications and Reoperations After Total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(3):169-179.
87. Bishop NE, Hothan A, Morlock MM. High friction moments in large hard-on-hard hip replacement bearings in conditions of poor lubrication. *J Orthop Res* 2013;31(5):807-13.
88. Burbano M, Russell R, Huo M, Welch R, Roy D, Rodrigues DC. Surface characterization of retrieved metal-on-metal total hip implants from patients with adverse reaction to metal debris. *Materials* 2014;7(3):1866-1879.
89. MacDonald SJ. Can a safe level for metal ions in patients with metal-on-metal total hip arthroplasties be determined? *The Journal of arthroplasty* 2004;19(8):71-77.
90. Van Der Straeten C, Grammatopoulos G, Gill HS, Calistri A, Campbell P, De Smet KA. The 2012 Otto Aufranc Award: The interpretation of metal ion levels in unilateral and bilateral hip resurfacing. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2013;471(2):377-385.
91. Hart AJ, Sabah SA, Bandi AS, Maggiore P, Tarassoli P, Sampson B, J AS. Sensitivity and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93(10):1308-13.
92. Gill HS, Grammatopoulos G, Adshead S, Tsiologiannis E, Tsiroidis E. Molecular and immune toxicity of CoCr nanoparticles in MoM hip arthroplasty. *Trends in molecular medicine* 2012;18(3):145-155.
93. Brodner W, Grubl A, Jankovsky R, Meisinger V, Lehr S, Gottsauner-Wolf F. Cup inclination and serum concentration of cobalt and chromium after metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(8 Suppl 3):66-70.
94. Archard J. Contact and rubbing of flat surfaces. *Journal of applied physics* 1953;24(8):981-988.
95. Müller M, Wassilew G, Perka C. Diagnostik und Behandlung von Abrieberkrankungen in der Hüftendoprothetik. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2015;153(02):213-229.
96. Cross MB, Nam D, Mayman DJ. Ideal femoral head size in total hip arthroplasty balances stability and volumetric wear. *HSS J* 2012;8(3):270-4.
97. Dargel J, Oppermann J, Bruggemann GP, Eysel P. Dislocation following total hip replacement. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(51-52):884-90.
98. Stroh DA, Issa K, Johnson AJ, Delanois RE, Mont MA. Reduced dislocation rates and excellent functional outcomes with large-diameter femoral heads. *The Journal of arthroplasty* 2013;28(8):1415-1420.
99. Widmer KH, Zurfluh B. Compliant positioning of total hip components for optimal range of motion. *Journal of Orthopaedic Research* 2004;22(4):815-821.

100. Hart AJ, Dandachli W, Schlueter-Brust K, Henckel J, Cobb J. Large ball metal on metal hips obscure cup angle measurement on plain radiographs. *Hip Int* 2009;19(4):323-9.
101. Elkins JM, Callaghan JJ, Brown TD. Stability and trunnion wear potential in large-diameter metal-on-metal total hips: a finite element analysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014;472(2):529-542.
102. Bernstein M, Walsh A, Petit A, Zukor DJ, Huk OL, Antoniou J. Femoral head size does not affect ion values in metal-on-metal total hips. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(6):1642-50.
103. De Haan R, Pattyn C, Gill HS, Murray DW, Campbell PA, De Smet K. Correlation between inclination of the acetabular component and metal ion levels in metal-on-metal hip resurfacing replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(10):1291-7.
104. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Webb J, Nargol AV. The effect of component size and orientation on the concentrations of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90(9):1143-51.
105. Hart AJ, Buddhdev P, Winship P, Faria N, Powell JJ, Skinner JA. Cup inclination angle of greater than 50 degrees increases whole blood concentrations of cobalt and chromium ions after metal-on-metal hip resurfacing. *Hip Int* 2008;18(3):212-9.
106. Grammatopoulos G, Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, Gundle R, Whitwell D, Gill HS, Murray DW. Optimal acetabular orientation for hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(8):1072-8.
107. Morlock MM, Bishop N, Zustin J, Hahn M, Ruther W, Amling M. Modes of implant failure after hip resurfacing: morphological and wear analysis of 267 retrieval specimens. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90 Suppl 3(89-95).
108. Hart AJ, Matthies A, Henckel J, Ilo K, Skinner J, Noble PC. Understanding why Metal-on-Metal Hip Arthroplasties Fail. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(4):e22.
109. Ries MD, Link TM. Monitoring and risk of progression of osteolysis after total hip arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2012;94(22):2097.
110. Bayley N, Khan H, Grosso P, Hupel T, Stevens D, Snider M, Schemitsch E, Kuzyk P. What are the predictors and prevalence of pseudotumor and elevated metal ions after large-diameter metal-on-metal THA? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(2):477-84.
111. Bosker B, Ettema H, Boomsma M, Kollen B, Maas M, Verheyen C. High incidence of pseudotumour formation after large-diameter metal-on-metal total hip replacement A prospective cohort study. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2012;94(6):755-761.
112. Hayter CL, Gold SL, Koff MF, Perino G, Nawabi DH, Miller TT, Potter HG. MRI findings in painful metal-on-metal hip arthroplasty. *American Journal of Roentgenology* 2012;199(4):884-893.
113. Campbell P, Ebramzadeh E, Nelson S, Takamura K, De Smet K, Amstutz HC. Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2010;468(9):2321-2327.
114. Thomsen M, Kretzer JP, Krenn V, Thomas P. [Different symptoms in patients with prostheses with metal-metal bearings]. *Orthopade* 2013;42(8):637-42.
115. Hjorth MH, Stilling M, Soballe K, Bolvig LH, Thyssen JP, Mechlenburg I, Jakobsen SS. No association between pseudotumors, high serum metal-ion levels and metal hypersensitivity in large-head metal-on-metal total hip arthroplasty at 5–7-year follow-up. *Skeletal radiology* 2016;45(1):115-125.

116. Bosker B, Ettema H, Van Rossum M, Boomsma M, Kollen B, Maas M, Verheyen C. Pseudotumor formation and serum ions after large head metal-on-metal stemmed total hip replacement. Risk factors, time course and revisions in 706 hips. *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 2015;135(3):417-425.
117. Fehring TK, Odum S, Sproul R, Weathersbee J. High frequency of adverse local tissue reactions in asymptomatic patients with metal-on-metal THA. *Clinical Orthopaedics and Related Research®* 2014;472(2):517-522.
118. Carli A, Reuven A, Zukor DJ, Antoniou J. Adverse soft-tissue reactions around non-metal-on-metal total hip arthroplasty - a systematic review of the literature. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2011;69 Suppl 1(S47-51).
119. Rakow A, Schoon J, Dienelt A, John T, Textor M, Duda G, Perka C, Schulze F, Ode A. Influence of particulate and dissociated metal-on-metal hip endoprosthesis wear on mesenchymal stromal cells in vivo and in vitro. *Biomaterials* 2016;98(31-40).
120. Doorn PF, Mirra JM, Campbell PA, Amstutz HC. Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clinical orthopaedics and related research* 1996;329(S187-S205).
121. Kwon Y-M, Ostlere SJ, McLardy-Smith P, Athanasou NA, Gill HS, Murray DW. "Asymptomatic" pseudotumors after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty: prevalence and metal ion study. *The Journal of arthroplasty* 2011;26(4):511-518.
122. Holt G, Murnaghan C, Reilly J, Meek R. The biology of aseptic osteolysis. *Clinical orthopaedics and related research* 2007;460(240-252).
123. Ihle M, Mai S, Pfluger D, Siebert W. The results of the titanium-coated RM acetabular component at 20 years a long-term follow-up of an uncemented primary total hip replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume* 2008;90(10):1284-1290.
124. Mathys R, Bombelli R. Isoelastische Hüftprothesen: Manual für chirurgische und operative Techniken. 1992: Huber1992.
125. Mueller LA, Kress A, Nowak T, Pfander D, Pitto RP, Forst R, Schmidt R. Periacetabular bone changes after uncemented total hip arthroplasty evaluated by quantitative computed tomography. *Acta orthopaedica* 2006;77(3):380-385.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marc Sven Fritschken, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Retrospektive Auswertung einer Studienkohorte von 86 Patienten nach Implantation einer schaftbasierten Metall-Metall-Großkopfhüftendoprothese im Zeitraum von 2004 – 2012 und Detektion möglicher Einfluss-/Risikofaktoren für eine Kobaltkonzentrationserhöhung im Vollblut selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Berlin, 06.01.2018

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Michael Müller für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung und seine stets zielführende Kritik.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn Benjamin Kohl, der mich bei der statistischen Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und maßgeblich unterstützt hat.

Herrn Dr. Thilo John danke ich für die zahlreichen fachlichen Gespräche, Anmerkungen und für die Unterstützung auf dem Weg zur fertigen Dissertation.

Besonders möchte ich mich aber an dieser Stelle bei meiner Frau Kathrin, meiner Tochter Klara Marie und meinem Sohn Karl Magnus für die unermüdliche Stärkung, Motivation und die notwendigen Freiräume bedanken, sowie für das stets offene Ohr.