

4 Perioperative Therapie

Eine zielgerichtetes und damit effizientes perioperatives Management beginnt mit einer Risikoanalyse. In der Arbeit **4.1** werden daher präoperativ bestimmbare **Risikofaktoren** hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes für das Auftreten perioperativer Komplikationen untersucht. Dies erlaubt eine zielgerichtete erweiterte präoperative Diagnostik und angepasste perioperative Therapie (z.B. zementfreie Versorgung, Verzicht auf eine Blutleere, peripheres Narkoseverfahren, besondere Antikoagulation etc.) zur Reduktion der perioperativen Morbidität.

Nach Implantation einer Endoprothese entscheiden die **knöcherne Integration** der Implantate, die **Wundheilung** und der intraoperativ gesetzte oder aber schon vorhandene **Muskeldefekt** über den Erfolg der Operation.

Von besonderer Relevanz für die **knöcherne Integration** ist eine kompromittierte Knochenhomöostase in der Revisionsendoprothetik, wenn Knochendefekte durch allogene oder autologe Spongiosa gefüllt werden, oder aber bislang mechanisch unbelasteter Knochen nach Implantation einer Prothese Remodellingvorgängen unterworfen wird. Knochenauf- und -abbau findet auf molekularer und zellulärer Ebene statt, Osteoblasten als Synthesequellen anorganischer Knochenmatrix kommt dabei eine Schlüsselrolle zu.

In der Arbeit **4.2** wird daher niedermolekulares Heparin als Standardantikoagulanzen dem spezifischen Faktor Xa Inhibitor Fondaparinux in seiner Wirkung auf humane Osteoblasten gegenübergestellt. Die zunehmende Verbreitung des zum Zeitpunkt der Untersuchungen auf den Markt gekommenen und für orthopädische Indikationen vorgesehenen Fondaparinux lassen eine Untersuchung seiner Effekte auf die osteoblastäre Funktion notwendig erscheinen. Da in eigenen Vorarbeiten gezeigt werden konnte, dass niedermolekulares Heparin in humanem Knochen akkumuliert, werden die Substanzeffekte in unterschiedlichen Konzentrationen untersucht.

Während praktisch alle Patienten medikamentös antikoaguliert werden, ist die Gabe immunsuppressiver Substanzen auf Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oder im Zustand nach Organtransplantation beschränkt. Dieses Krankengut weist ein hohes Risiko der Entwicklung einer Hüftkopfnekrose auf, so dass schon in jungen Jahren ein endoprothetischer Gelenkersatz erforderlich ist. Es wird kontrovers diskutiert, ob die dauernde Einnahme immunsupprimierender Substanzen oder aber die Grunderkrankung allein die Knochenqualität kompromittieren. In der Arbeit **4.3** wird daher der Effekt moderner Immunsuppressiva auf humane Osteoblasten untersucht.

Die **Wundheilung** ist von dem Operationstrauma und der Mikrozirkulation im Bereich der Wundränder abhängig. In **4.4** wird daher die Ausschüttung von Endothelin-1 (ET-1), eines endogenen, postischämisch ausgeschütteten Vasokonstriktors, nach Knieendoprothesenimplantation untersucht. Eine Beeinflussung der dadurch ausgelösten prolongierten lokalen Mikrozirkulationsstörung durch klinisch zugelassene Antagonisten könnte einen neuen Ansatz zur Reduktion von Wundheilungsstörungen bieten.

Die Funktion eines Kunstgelenkes hängt kaum von Design und Material, mehr von der Positionierung und in überwiegendem Maße von der **muskulären Situation** des Patienten ab. Während bislang die Anstrengungen von Forschung und Industrie in die Weiterentwicklung der erstgenannten Determinanten zielten, wird die muskuläre Situation als kaum beeinflussbare Größe hingenommen. Die Erklärung hierfür ist simpel und weist den Weg für zukünftige Entwicklungen: während Design, Material und Positioniergenauigkeit von Implantaten durch technische Innovationen optimiert werden können, ist die muskuläre Situation des Patienten eine biologische Größe und kann daher auch nur durch biologische Verfahren verbessert werden. Bisherige Ansätze beschränken sich auf die Schonung der vorhandenen Muskulatur durch weichteilschonendes minimalinvasives Operieren. In der Arbeit **4.5** wird daher die Möglichkeiten einer Verbesserung der Muskelfunktion durch zellbasierte regenerative Techniken untersucht. In einem neuen Modell zur standardisierten Traumatisierung eines Muskels wird dazu die Möglichkeit einer regenerativen Therapie von Muskeldefekten durch autologe Zelltransplantation evaluiert.

4.1 Perka C, Paul C, Matziolis G

Einflussfaktoren auf die perioperative Morbidität und Mortalität nach primärem Hüftgelenkersatz.

Der Orthopäde. 2004 Jun;33(6):715-20

Viele Patienten, die sich einer endoprothetischen Hüftgelenkersatzoperation unterziehen, haben Begleiterkrankungen, die Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen sind. Ziel der vorliegenden Studie war die Quantifizierung dieser Faktoren, um relevante Risikofaktoren für die Entwicklung perioperativer Komplikationen zu identifizieren.

In einer unselektierten, retrospektiven Studie wurde die Inzidenz von Risikofaktoren und perioperativen Komplikationen bei 628 Hüfttotalendoprothesenoperationen (549 Patienten) untersucht. Es wurden Alter, Gewicht, Art und Anzahl der Begleiterkrankungen erfasst und ein Risikoscore nach Lutz und Klose berechnet (59).

In 426 Fällen wurde präoperativ eine Begleiterkrankung diagnostiziert. Intra- und postoperative Komplikationen (93 spezifisch orthopädische und 42 allgemeine) traten in 104 Fällen auf. Für den verwendeten Risikoscore fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen der präoperativ evaluierten Risikogruppe und der Anzahl der intraoperativen Komplikationen, der Rate aller postoperativen Komplikationen und der Rate schwerer postoperativer Allgemeinkomplikationen. Dagegen konnte für nahezu alle im klinischen Alltag häufig herangezogenen Einzelfaktoren, wie z.B. Lebensalter, Körpergewicht, einzelne Begleiterkrankungen oder Anzahl der Begleiterkrankungen, kein Zusammenhang mit der postoperativen Komplikationsrate nachgewiesen werden.

Durch die präoperative Erfassung eines komplexen Risikoscores, z.B. nach Lutz und Klose, lassen sich Patienten mit einem erhöhten Risiko für perioperative Komplikationen identifizieren. Durch die gezielte präoperative Konditionierung und intensivierete perioperative Überwachung dieser Patienten lassen sich die knapper werdenden Ressourcen sinnvoller einsetzen.

Perka C, Paul C, Matziolis G: Einflussfaktoren auf die perioperative Morbidität und Mortalität nach primärem Hüftgelenkersatz. Der Orthopäde. 2004 Jun;33(6):715-20

4.2 Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H

[Effekte von Fondaparinux verglichen mit Dalteparin, Enoxaparin und unfraktioniertem Heparin auf humane Osteoblasten.]

Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts.

Calcif Tissue Int. 2003 Oct;73(4):370-9

Fondaparinux ist das erste synthetische und bislang niedermolekularste Heparin. Es hemmt im Gegensatz zu allen klinisch etablierten Heparinen spezifisch den Faktor X und führt zu einer signifikanten Reduktion der Thromboserate (33). Damit ist es für den klinischen Einsatz im Rahmen von Gelenkersatzoperationen prädestiniert, so dass die Wirkung von Fondaparinux auf den Knochenstoffwechsel einer Klärung bedarf. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Untersuchung der Beeinflussung humaner Osteoblasten durch Fondaparinux im Vergleich zu klinisch etablierten Antikoagulanzen.

Es wurde der Effekt von Fondaparinux, Dalteparin, Enoxaparin und unfraktioniertem Heparin auf humane Osteoblasten *in vitro* untersucht. Dazu wurden die Proliferation und die Vitalität der Zellen sowie die Kalzifikation und der Kollagen-I-Gehalt der von den Zellen synthetisierten Matrix bestimmt.

Weder die Zellproliferation, noch die Vitalität, Proteinsynthese, Matrixkalzifikation oder der Kollagen-I-Gehalt der Matrix wurden durch Fondaparinux selbst in hohen Konzentrationen im Gegensatz zu den etablierten Heparinen negativ beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Molekulargewicht des applizierten Heparins und der negativen Beeinflussung humaner Osteoblasten besteht.

Es ist daher zu postulieren, dass durch den Einsatz von Fondaparinux in der thromboembolischen Hochrisikochirurgie der Knie- und Hüftendoprothetik eine Beschleunigung der biologischen Integration zementfreier Prothesen denkbar ist. Es ist außerdem zu postulieren, dass durch die Verwendung von Fondaparinux, insbesondere bei Patienten mit einer Osteopenie, wie z.B. nach langjähriger Kortisontherapie bei Niereninsuffizienz, Hyperparathyreoidismus oder bei idiopathischer Osteoporose, die Knochenminderdichte und damit das Frakturrisiko und die Qualität des bone stock weniger beeinflusst wird als durch andere Heparine.

Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H: Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int.* 2003 Oct;73(4):370-9

4.3 Krocker D, Tuischer J, Funk J, Buttgereit F, Perka C, Matziolis G
[Effekte von Sirolimus, FK506 und Cyclosporin A auf humane Osteoblasten.]
Effects of Tacrolimus, Cyclosporin A, and Sirolimus on MG63 cells.
Transpl Int. 2006 Jul;19(7):563-9

Neben der medikamentösen Thrombembolieprophylaxe (4.2) und Analgesie (2.2) steht auch die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation unter dem Verdacht, die Osteogenese zu inhibieren. Bislang unklar ist, ob die Grunderkrankung (Nieren-, Herz-, Leberinsuffizienz) oder die Dauermedikation ursächlich für die Posttransplantationsosteopenie sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Wirkung der in der Dauertherapie nach Transplantation verwendeten Immunsuppressiva Tacrolimus (FK506), Cyclosporin A (CsA) und Sirolimus an humanen Osteoblasten zu untersuchen.

Der Einfluss von FK506, CsA und Sirolimus auf die humane Osteoblastenzelllinie (MG63) wurde auf Genexpressionsebene in Monolayerkultur untersucht. Zusätzlich wurde die Proliferationsgeschwindigkeit der Zellen erfasst.

Keine der untersuchten Substanzen zeigte toxische Effekte oder hemmte die Proliferation der Zellen. Es zeigte sich eine Veränderung der Expression zahlreicher osteogener Gene unterschiedlichen Ausmaßes durch alle untersuchten Substanzen.

FK506, CsA und Sirolimus beeinflussen die Differenzierung humaner Osteoblasten durch Änderung der Expression osteogener Gene. Dies allein vermag die unveränderte Prävalenz der Posttransplantationsosteopenie trotz Einsatz dieser modernen Substanzen zu erklären.

Eine Empfehlung für oder gegen ein Immunsuppressivum in der perioperativen Medikation bei Revisionsendoprothetik kann aus den Daten dieser Untersuchung nicht gegeben werden, da alle Substanzen die Differenzierung der Zellen beeinflussten.

Krocker D, Tuischer J, Funk J, Buttgereit F, Perka C, Matziolis G: Effects of Tacrolimus, Cyclosporin A, and Sirolimus on MG63 cells. *Transpl Int.* 2006 Jul;19(7):563-9

**4.4 Matziolis G, Drahn T, Schröder J H, Krockner D, Tuischer J, Perka C
[Endothelin-1 wird nach endoprothetischem Kniegelenkersatz unabhängig vom Gebrauch einer Blutleere sezerniert.]**

Endothelin-1 is secreted after total knee arthroplasty regardless of the use of a tourniquet.

J Orthop Res. 2005 Mar;23(2):392-6

Neben einer direkten Beeinflussung von Gewebe durch unterschiedliche Substanzen, ist das lokale Milieu, determiniert durch die Mikrozirkulation, entscheidend für Reparaturvorgänge von Knochen und Weichteilen nach Operation. Endothelin – 1 (ET-1) ist der stärkste bekannte Vasokonstriktor und als Mediator von Mikrozirkulationsstörungen in unterschiedlichen parenchymatösen Organen nach Ischämie nachgewiesen worden. Bislang ist unklar, ob ET-1 auch nach Implantation einer Knieendoprothese ausgeschüttet wird und ob der Einsatz einer Blutleere dies beeinflusst.

Die ET-1-Plasmakonzentration wurde zu 10 Zeitpunkten (5 min. bis 24 h) nach Implantation einer Knieendoprothese mit bzw. ohne Blutleere (jeweils n=10) bestimmt.

Wir konnten zeigen, dass ET-1 auch nach Ersatzoperationen des Kniegelenks ausgeschüttet wird. Signifikant erhöhte Serumkonzentrationen konnten noch 24 Stunden postoperativ nachgewiesen werden, so dass eine prolongierte Mikrozirkulationsstörung nach Implantation einer Knieendoprothese wahrscheinlich ist. Der Konzentrationsverlauf nicht, jedoch die Gesamtsekretion von ET-1 war abhängig von der Verwendung einer Blutleere.

Dies könnte die Ergebnisse klinischer Untersuchungen erklären, die zeigen, dass das Auftreten weichteilassoziierter Komplikationen (Wundheilungsstörungen, prolongierte Sekretion, Frühinfektion, Hämatom, Serom, etc.) nicht mit der Verwendung einer Blutleere korreliert.

ET-1-Antagonisten könnten die Inzidenz solcher Komplikationen durch Verbesserung der postoperativen Mikrozirkulation verringern.

Matziolis G, Drahn T, Schröder J H, Krockner D, Tuischer J, Perka C: Endothelin-1 is secreted after total knee arthroplasty regardless of the use of a tourniquet. J Orthop Res. 2005 Mar;23(2):392-6

4.5 Matziolis G, Winkler T, Schaser K, Tuischer J, Krockner D, Kaspar G, Funk J, Perka C, Duda G

[Autologe Knochenmarkstammzellen verbessern die Muskelkraft nach stumpfem Muskeltrauma im Rattenmodell.]

Autologous bone marrow-derived cells enhance muscle strength following skeletal muscle crush injury in rats.

Tissue Eng. 2006 Feb;12(2):361-7

Es gibt bislang keine Möglichkeit einer Restitutio ad Integrum nach Muskeltrauma. Insbesondere in der Revisionsendoprothetik limitiert die durch Voreingriffe geschädigte Muskulatur das funktionelle Ergebnis, bedingt eine erhöhte Luxationsrate und ist mitverantwortlich für die reduzierte Standdauer der neuen Endoprothese (Abb. 6).

Zellbasierte regenerative Techniken könnten einen therapeutischen Ansatz zur Verbesserung der Muskelfunktion in der Revisionsprothetik bieten. Wir haben dies mit Knochenmarkszellen (KMZ) an einem stumpfen Muskeltraumamodell der Ratte untersucht. Eine Woche nach standardisiertem stumpfen Trauma des Musculus soleus wurden zuvor entnommene und im Monolayer kultivierte autologe KMZ versus Kochsalz in den Muskel injiziert. Drei Wochen nach Trauma wurde die Muskelfunktion *in vivo* durch elektrische Stimulation des Nervus ischiadicus ermittelt. Es erfolgten zunächst kurzzeitige Impulse (so genanntes fast twitch) gefolgt von mehreren Stimulationen zur tetanischen Muskelkontraktion.

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Kontraktionskraft der therapierten Tiere von 14 % sowohl im fast twitch als auch in der Tetanie im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wurde keine Komplikation beobachtet.

Diese Ergebnisse belegen, dass die Applikation autologer KMZ zur Funktionsverbesserung nach stumpfem Muskeltrauma geeignet ist. Sie könnte als regenerativer Ansatz die Probleme der eingeschränkten Gelenkfunktion und Implantatstandzeit nach Revisionsoperation lösen. In Anbetracht der Anstrengungen, die bei minimalinvasiven Techniken unternommen werden und der Kompromisse, die dafür eingegangen werden, um das Muskeltrauma zu reduzieren, ist auch bei der Primärimplantation ein Einsatz autologer KMZ zur Verbesserung der Muskelfunktion denkbar.

Matziolis G, Winkler T, Schaser K, Tuischer J, Krockner D, Kaspar G, Funk J, Perka C, Duda G: Autologous bone marrow-derived cells enhance muscle strength following skeletal muscle crush injury in rats. *Tissue Eng.* 2006 Feb;12(2):361-7

