

Hester Phui Ling Heilemann  
Dr.med.

## **Analyse der Metallionenkonzentration und immunologischen Zellen bei Patienten nach Hüft-TEP**

Fach/Einrichtung: Orthopädie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Babak Moradi

Die Versorgung mit endoprothetischen Hüftimplantaten ist heutzutage der therapeutische Goldstandard bei fortgeschrittener degenerativer Gelenksarthrose, um die Mobilität eines Patienten wiederherzustellen und Schmerzen zu lindern. Hierdurch steigt die Prävalenz von durchgeführten Totalendoprothesen des Hüftgelenks und somit ebenfalls die Anzahl der Patienten mit einem Risiko für ein Implantatversagen. Zudem sind bis dato mindestens 25 % der Patienten, die in Deutschland ein künstliches Knie- oder Hüftgelenk erhalten, jünger als 65 Jahre(2).

Durch Verschleiß, Metallabrieb und Tribokorrosion bei metallische Implantate kann es zur Freisetzung von Metallionen, lokal als auch systemisch, kommen. Dies kann unerwünschte Komplikationen wie Adverse reactions to metal debris (ARMD), inflammatorische Pseudotumore, ALVAL-Reaktionen, Hypersensitivitätsreaktionen oder Metallosen fördern.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses einer langjährigen Metallionenexposition bei Patienten mit einem künstlichen Hüftgelenk mit einer Metall-Metall-Gleitpaarung auf ihre Lymphozytensubpopulationen sowie intrazelluläre Zytokinanreicherungen. Hierbei stellt sich die Frage, ob eine erhöhte Metallionenkonzentration im Blut bei diesem Patientenkollektiv zu einer signifikanten Suppression bestimmter T-Zell-Populationen führt.

Im Rahmen einer vorherigen Studie zur Prävalenz von erhöhten Metallionenwerte im Blutplasma bei langjährigen Hüftendoprothesenträgern wurden 196 Patienten mit einer 28mm Metall-Metall-Gleitpaarung bereits nachuntersucht und die Metallionenkonzentrationen im Blutplasma bestimmt. Zu dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung und Blutentnahme betrug das mittlere Follow-Up 15,5 Jahre. Aus diesem Patientenkollektiv wurden Patienten für diese Studie rekrutiert und anhand der Kobalt- und Chromionenkonzentration im Blutplasma in zwei Gruppen (Studiengruppe und Kontrollgruppe I) eingeteilt. Die erste Gruppe, die sogenannte Studiengruppe, bestand aus 38 Patienten mit erhöhten Metallionenkonzentrationen (Kobalt- und Chromionenkonzentration  $>2\mu\text{g/l}$ ) im Blutplasma. Ebenfalls aus dem vorherigen Patientenkollektiv fungierten 26 Patienten als erste Kontrollgruppe (Kontrollgruppe I) mit normwertigen Metallionenkonzentrationen (Kobalt- und Chromionenkonzentration  $<2\mu\text{g/l}$ ) im Blutplasma. Als zweite Kontrollgruppe wurden zusätzlich weitere 15 Patienten rekrutiert, die mit einer Hüftendoprothese mit Keramik-Polyethylen-Gleitpaarung versorgt wurden. Die Patienten der zweiten Kontrollgruppe wurden ebenfalls nachuntersucht und Metallionenkonzentrationen im Serum bestimmt. Weiterführend wurde bei allen Patienten Blut entnommen und bestimmte Lymphozyten und ihre Subpopulationen untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied der CD8+ T-Zellzahl zwischen den drei Gruppen gab. Somit konnte unsere initiale Haupthypothese, dass die die Anzahl an CD8+ T-Zellen im peripheren Blut von Patienten mit erhöhten Metallionenwerten (Kobaltionenkonzentration  $>1\mu\text{g/l}$ ) sich signifikant von der Anzahl an CD8+ T-Zellen im Blut der Patienten mit normwertigen Metallionenwerten (Kobaltionenkonzentration  $<1\mu\text{g/l}$ ) unterscheidet, nicht bestätigt werden.

Zudem konnte eine schwache negative Korrelation zwischen den Kobaltionenkonzentrationen im Patientenblutplasma mit der CD8+ Zellzahl festgestellt werden. Zwischen der Titanionenkonzentrationen im Blutplasma und der CD3+ Zellzahl konnte ebenfalls eine

schwach negative Korrelation nachgewiesen werden. Die restlichen Hypothesen von einer Korrelation zwischen den Metallionenwerten und den restlichen Lymphozytensubpopulationen konnten nicht bestätigt werden.

Ebenfalls zeigte sich die CD19<sup>+</sup> Zellzahl der Kontrollgruppe II signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe I. Die Interferon- $\gamma$ <sup>+</sup> Th1-Helferzellen der Kontrollgruppe II waren signifikant höher als in der Studiengruppe als auch der Kontrollgruppe I. Die restlichen Nebenhypothesen dieser Arbeit, dass die Anzahl an CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>/CD127<sup>-</sup> Lymphozyten sowie IL-4<sup>+</sup> Th2-Helferzellen und IL-17A<sup>+</sup> Th17-Helferzellen im Blutplasma von Patienten mit erhöhten Metallionenwerten (Kobaltionenkonzentration >1 $\mu$ g/l) sich signifikant von denen der Patienten mit normwertigen Metallionenwerten (Kobaltionenkonzentration <1 $\mu$ g/l) unterscheidet, können nicht unterstützt werden.

Weitere Studien sind dringend notwendig, um lokale als auch systemische Interaktionen der Metallionen, insbesondere *in vivo*, zu erforschen. Vor allem sollte die Interaktionen zwischen immunologischen Zellen, ihre Zytokine und Signalkaskaden sowie Metallionen bzw. Metallabriebpartikeln untersucht werden.

Abschließend steht der Schutz des Patienten und eine langfristige Sicherung von Lebensqualität an vorderster Stelle. Es ist essentiell die Langzeitfolgen von implantierten Endoprothesen zu erforschen und zu verstehen. Nur so können die Antworten auf Materialfragen optimiert werden, um weitreichende Folgen, die andere Organsysteme betreffen können, sowie immunologische Spätfolgen zu vermeiden, damit der künstliche Gelenkersatz weiterhin als Therapieoption verantwortet werden kann.