

Aus der

Klinik für Orthopädie und Rheumatologie

Geschäftsführende Direktorin des Fachbereichs Medizin

der Philipps-Universität Marburg:

Frau Prof. Dr. S. Fuchs-Winkelmann

The seal of Philipps-Universität Marburg is a large, circular emblem in the background. It features a central figure, likely a saint or historical figure, surrounded by Latin text: 'PHILIPPO-HESS-DO-DE-PIETATE-LITER-OPT-MERITO-AUSS-SCHOLAE-MARPURGENSIS'. The seal is rendered in a light, semi-transparent grey.

Der Einfluss von Knochenzement auf die Thrombozytenkonzentration bei Hüftgelenkersatz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jelena Baetz aus Kassel

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 14.12.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Fuchs-Winkelmann

Korreferent: Prof. Dr. Kemkes-Matthes

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	HISTORIE	1
1.2	AKTUELLER WISSENSSTAND UND PROBLEME.....	2
1.2.1	<i>Wirkung von MMA.....</i>	2
1.2.2	<i>Kardiovaskuläre Reaktionen.....</i>	3
1.2.3	<i>Tiefe Beinvenenthrombose.....</i>	5
1.2.4	<i>Implantationstechnik.....</i>	6
2	FRAGESTELLUNG	8
3	KNOCHENZEMENT	9
3.1	ZEMENTZUSAMMENSETZUNG	9
3.1.1	<i>Allgemeines.....</i>	9
3.1.2	<i>Refobacin Palacos R+G.....</i>	10
3.2	VERANKERUNGSMETHODEN IN DER HÜFTENDOPROTHETIK.....	11
3.2.1	<i>Zementierte Verankerung.....</i>	11
3.2.2	<i>Zementfreie Verankerung.....</i>	12
4	MATERIAL UND METHODE	13
4.1	DAS PATIENTENGUT.....	13
4.1.1	<i>Geschlechterverteilung.....</i>	13
4.1.2	<i>Operationsindikation.....</i>	14
4.1.3	<i>Altersverteilung.....</i>	15
4.1.4	<i>BMI-Verteilung.....</i>	16
4.1.5	<i>Präoperative Medikamenteneinnahme.....</i>	17
4.1.6	<i>Peri- und postoperative Komplikationen.....</i>	18
4.2	OPERATION	19
4.2.1	<i>Operationsmethodik.....</i>	19
4.2.2	<i>Implantate.....</i>	19
4.2.3	<i>Operationsdauer.....</i>	20
4.2.4	<i>Verweildauer.....</i>	20
4.3	AKTENDURCHSICHT.....	21
4.4	STATISTISCHE METHODEN	22

5	ERGEBNISSE	23
5.1	KOLLEKTIV.....	23
5.2	MESSWERTE	26
5.2.1	<i>Thrombozyten</i>	26
5.2.2	<i>Leukozyten</i>	31
5.2.3	<i>Erythrozyten</i>	32
5.2.4	<i>Hämoglobin</i>	33
5.2.5	<i>Calcium und Fibrin</i>	33
5.2.6	<i>CRP und Leukozyten</i>	34
5.3	KORRELATION UND ALTERSANALYSE	34
6	DISKUSSION	38
6.1	ANALYSE DES STUDIENKOLLEKTIVES	38
6.2	ANALYSE DER THROMBOZYTENWERTE	39
6.3	ANALYSE DER LEUKOZYTENWERTE	43
6.4	VERGLEICH MIT ANDEREN STUDIEN.....	44
7	ZUSAMMENFASSUNG	47
8	SUMMARY	50
9	VERZEICHNISSE	52
9.1	LITERATURVERZEICHNIS	52
9.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	62
9.3	TABELLENVERZEICHNIS	63
9.4	ALPHABETISCHES ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	64
10	ANHANG	65
10.1	AKADEMISCHE LEHRER	65
10.2	DANKSAGUNG	66

1 Einleitung

1.1 Historie

Die Geschichte des Knochenzementes in der Hüftendoprothetik begann 1958 mit Sir John Charnley (Charnley 1964). Der Zement füllt die Räume zwischen der Prothese und dem Knochen vollständig und gleicht Unebenheiten des Knochens aus. Er dringt tief in die trabekulären Strukturen des Knochens ein und führt über mechanische Kräfte zu einem festen Sitz der Prothese. Die Grundlage eines jeden Knochenzementes ist bis heute das Methylmethacrylat (MMA). 1936 fand das Unternehmen Kulzer heraus, dass der Zement durch das Mischen von Polymethylmethacrylat (PMMA)-Pulver und einem flüssigen Monomer, das unter der Zugabe von Benzoylperoxid (BPO) aushärtet, herzustellen ist. Diese Masse musste zunächst auf 100°C erhitzt werden und konnte erst anschließend verwendet werden. 1938 wurden diese PMMA-Mixturen erstmals tierexperimentell angewandt, um kraniale Defekte bei Affen zu verschließen (Kühn 2000). Später entdeckten Chemiker, dass die Polymerisation von MMA unter der Zugabe eines Co-Initiators auch bei Raumtemperatur ablaufen kann und so den Prozess des Erhitzens überflüssig macht. Die Firmen Degussa und Kulzer entwarfen 1943 ein Protokoll für die chemische Produktion von PMMA-Knochenzement mit tertiären aromatischen Aminen als Co-Initiatoren (Beusch 2003). Dieses Protokoll ist bis heute gültig und kann als „die Geburtsstunde der PMMA-Knochenzemente“ (Kühn 2000) angesehen werden. Dennoch gelang es Sir John Charnley erst 1958 eine Femurkopfprothese mit autopolymerisierendem PMMA in einem Femur zu verankern (Charnley 1964). Um eine Zulassung für PMMA in der Chirurgie zu erhalten, mussten zunächst die Reaktionen des Gewebes auf die PMMA-Implantate untersucht werden. Henrichsen et al. (Henrichsen 1953) untersuchten die Biokompatibilität von frisch angerührtem PMMA, während Hullinger (Hullinger 1962) sich auch mit der Biokompatibilität des ausgehärteten PMMA beschäftigte. Ende der 1960er Jahre wurde dem Zement erstmals ein Antibiotikum hinzugefügt. Die ersten Erfolge brachte die Zugabe von Gentamicinsulfat zu Palacos R. So entstand der Knochenzement Refobacin-Palacos R, der erste auch antibiotisch wirksame Knochenzement (Buchholz and Engelbrecht 1970). In den nächsten Jahren wuchs die Anzahl der erhältlichen Knochenzemente enorm an, sodass ein reproduzierbarer Standard nötig wurde, um alle PMMA-Knochenzemente unter gleichen Bedingungen testen und vergleichen zu können. Erste Bestrebungen führten in Amerika zu dem Protokoll ISO

5833/1 (1979). Heute müssen alle Zemente dem Standard ISO 5833/2 (1992) entsprechen.

1.2 Aktueller Wissensstand und Probleme

1.2.1 Wirkung von MMA

Bisher haben sich nur wenige Studien mit dem Einfluss von Knochenzement und dessen Bestandteilen auf Thrombozyten beschäftigt. Aus den vorhandenen in-vitro-Studien gehen unterschiedliche Aussagen hervor. So konnten Cenni et al. (Cenni, Ciapetti et al. 2001; Cenni, Granchi et al. 2002) nachweisen, dass die Thrombozytenkonzentration nach der Verwendung von Knochenzement (hier für Palacos R und L.V.C.) nachhaltig gesenkt wurde. Eine andere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass es bei den Knochenzementen Palacos und Procrylat in vitro zu einem leichten Anstieg der Thrombozyten kam (Gebauer 1984); dieser Effekt wurde allerdings in den in-vivo-Studien der selben Autoren widerlegt (siehe auch Abschnitt 6.4). Andere Autoren wie z. B. Blinc et al. (Blinc, Bozic et al. 2004) konnten keinen Einfluss des Knochenzementes (hier für Vertebroplastic TM und Palacos R) auf die Thrombozytenkonzentration feststellen. Sie zeigten, dass weder eine vermehrte Plättchenaggregation noch eine vermehrte Plasma-koagulation nach dem Kontakt sowohl mit frischem als auch mit 24 Stunden altem Zement auftritt. Dahl et al. (Dahl, Molnar et al. 1988; Stern and Insall 1993) beschreiben eine Aktivierung der Gerinnungskaskade, wobei aber unsicher bleibt, ob diese Aktivierung sich bei zementierten und unzementierten Prothesen unterscheidet (Bredbacka, Andreen et al. 1987; Sharrock, Go et al. 1995). In einer anderen Studie konnte Dahl zeigen, dass Methylmethacrylat das Endothelium angreift, die darunter liegenden Kollagenfibrillen freilegt, und auf diese Weise die Expression des Tissue Factors induziert (Dahl, Garvik et al. 1994). Dahl und Westvik et al. (Dahl, Westvik et al. 1994) konnten einen Anstieg der Tissue Factor-Produktion und der Plättchenaktivierung feststellen, die beide zu einer Hyperkoagulation führen. Im Gegensatz dazu wiesen Cenni et al. (Cenni, Ciapetti et al. 2001) keine signifikante Steigerung der Tissue Factor-Produktion nach. Ebenso traten in ihren Untersuchungen keine Veränderungen der Koagulationstests und keine hämolytische Aktivität auf (Cenni, Ciapetti et al. 2001).

Als weiterer Effekt konnte belegt werden, dass MMA die Produktion von Thrombin im Kapillarbett der Lunge fördert (Dahl, Johnsen et al. 1992). Nach einem vorübergehenden Absinken am ersten postoperativen Tag, stieg die systemische Thrombinproduktion am Ende der ersten postoperativen Woche wieder an (Dahl, Pedersen et al. 1993). Thrombin wird vermehrt nach Verletzungen von Blutgefäßen und somit auch nach Operationen freigesetzt und bewirkt eine Aktivierung der Thrombozyten und eine Konstriktion der Lungenkapillaren, was zu einem Lungenhochdruck führen kann. Ob diese vermehrte Freisetzung von Thrombin nun auf den Knochenzement zurückzuführen ist, bleibt fraglich. Dahl et al. untersuchten die Wirkung auf Phospholipide. Prokoagulierende Phospholipide sind normalerweise an der Innenseite der Zellmembran lokalisiert. Das MMA bewirkt, dass diese an die Außenseite der Zellmembran transferiert werden und dort ihre prokoagulierende Wirkung entfalten können. Dieser Vorgang könnte ebenfalls zu hämodynamischen Problemen führen (Dahl 1997).

1.2.2 Kardiovaskuläre Reaktionen

Nach Zementimplantierung kommt es laut einigen Autoren zu kardiovaskulären Reaktionen (Leidinger, Hoffmann et al. 2002). Dabei handelt es sich meist um reversible Blutdruckabfälle, die in den ersten Minuten nach Einpressen des Knochenzementes in die Hüftgelenkspfanne oder Femurschafthöhle auftreten (Hullinger 1962; Powell, McGrath et al. 1970; Phillips, Cole et al. 1971; Schulitz, Koch et al. 1971; Thomas, Sutherland et al. 1971; Adams, Graham et al. 1972; Fowler 1972; Newens and Volz 1972; Peebles, Ellis et al. 1972; Ellis 1973). Crout et al. und Cooke et al. (Cooke, Bowcock et al. 1975; Crout, Corkill et al. 1979) konnten kurz nach Einpressen des Knochenzementes einen Anstieg der Plättchenaggregation und der Fibrinogenkonzentration verzeichnen. Ferner sind Herzrhythmusstörungen und mehrere Fälle von intraoperativem Herz- und Atemstillstand bekannt geworden (Powell, McGrath et al. 1970; Cohen and Smith 1971; Schulitz, Koch et al. 1971). Folgende ursächliche Möglichkeiten werden hierbei in Betracht gezogen: Luftembolien (Babinski and Albin 1981; Andersen 1983; Heinrich, Kremer et al. 1985; Evans, Palazzo et al. 1989; Fabbri, Perin et al. 1996), Fett- und Knochenmarksembolien (Gresham, Kuczynski et al. 1971; Laing 1973; Breed 1974; Rinecker 1980; Levy 1990; Hofmann, Huemer et al. 1995), Freisetzung von Mediatoren (insbesondere Histamin) durch Methylmethacrylat (hier Palacos) (Tryba, Linde et al.

1991; Mitsuhata, Saitoh et al. 1994; Lamade, Friedl et al. 1995), und der Übertritt von Methylmethacrylat-Monomer in die Blutbahn (Schulitz, Koch et al. 1971; Dustmann, Schulitz et al. 1972; Homsy, Tullos et al. 1972; Kim and Ritter 1972; Peebles, Ellis et al. 1972). Der Übertritt von MMA-Monomer beginnt bereits in den ersten Sekunden nach Implantation und konnte bei 80% der Patienten nachgewiesen werden (Eggert, Huland et al. 1974). Es besteht jedoch keine Korrelation zwischen der maximalen Monomerkonzentration und dem maximalen Blutdruckabfall (Wenda, Scheuermann et al. 1988). Eggert et al. (Eggert, Huland et al. 1974) gehen davon aus, dass der Übertritt in die Blutbahn nur in den ersten zwei bis drei Minuten stattfindet. Schönfeld et al. (Schoenfeld, Conard et al. 1979) erweitern den Zeitraum auf etwa 15 Minuten und beziehen die Dicke der Zementschicht mit in ihre Überlegungen ein. Je dicker die Zementschicht ist, desto mehr Monomer wird ihren Beobachtungen zufolge freigesetzt. Die Effekte des freigesetzten Monomers werden gemäß ihren Untersuchungen hauptsächlich an der Lunge, aber auch an der Leber und den Nieren sichtbar. Die Lunge ist die erste Eliminationsstation des Monomers aus dem Blut (McLaughlin, DiFazio et al. 1973; Wenda, Scheuermann et al. 1988). Wie viel Monomer freigesetzt wird, hängt von folgenden Variablen ab:

- (I) von der seit der Implantation vergangenen Zeit,
- (II) von dem Zeitintervall zwischen dem Beginn des Vermischens von Monomer und Pulver und der Einbringung in den Körper (Anrührzeit) (Eggert, Huland et al. 1974),
- (III) von der Proportion von flüssigem Monomer und Polymerpulver und
- (IV) von der Dicke der Zementschicht.

Der Übertritt des Monomers kann durch Maßnahmen wie die Femurschaftdrainage und Spülung des Implantatlagers mit Eiswasser reduziert werden (Eggert, Huland et al. 1974). Ege, Scheuermann et al. (Ege 1987) kommen zu dem Schluss, dass unter Anwendung dieser Maßnahmen 10% des ursprünglichen Restmonomers freigesetzt werden, 10% im Zement verbleiben und 80% nachträglich polymerisieren. Bengtson et al. (Bengtson, Larsson et al. 1987) vermuten eine Komplementaktivierung, die durch die Zementeinbringung ausgelöst wird und so zu hämodynamischen Problemen führt.

Christie et al. (Christie, Burnett et al. 1994) belegen, dass die zementfreie Implantation weniger und kleinere embolische Konglomerate hervorruft.

1.2.3 Tiefe Beinvenenthrombose

Nach Hüftgelenksersatz kommt es trotz Anwendung niedermolekularer Heparine immer noch zu tiefen Beinvenenthrombosen. In der Literatur werden Inzidenzen von bis zu 30% beschrieben (Eriksson, Kalebo et al. 1991; Colwell and Spiro 1995; Bergqvist, Benoni et al. 1996; Planes, Vochelle et al. 1996; Dahl, Andreassen et al. 1997; Lassen, Borris et al. 1998; Heisel, Clarius et al. 2001). Die Angaben zur Gesamtinzidenz der Lungenembolien nach alloplastischem Ersatz des Hüftgelenks, inklusive der Embolien mit tödlichem Ausgang, variieren zwischen 0 und 33% (Fredin and Nillius 1982; Modig, Borg et al. 1983; Liedloff, Brauckhoff et al. 1984; Kakkar, Fok et al. 1985; Fredin and Rosberg 1986; Siebler, Edler et al. 1988; Seelig, Ludin et al. 1989; Wille-Jorgensen, Christensen et al. 1989; Eriksson, Kalebo et al. 1991; Dahl, Andreassen et al. 1997; Heisel, Clarius et al. 2001). Der Hauptgrund für diese große Varianz liegt laut Heisel et al. (Heisel, Clarius et al. 2001) in der unterschiedlichen Methodik der Diagnosefindung. Sharrock et al. (Sharrock, Go et al. 1995) untersuchten die Thrombogenese während eines endoprothetischen Ersatzes des Hüftgelenkes. Sie zeigten, dass die Thrombin-Antithrombin-Komplexe, das Fibrinopeptid A und die D-Dimere nach einem zementierten Ersatz stärker ansteigen als nach einem zementfreien. Einige dieser und ähnlicher Studien ließen vermuten, dass zementierte Hüftendoprothesen ein höheres Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose als nicht zementierte Prothesen darstellen (Francis, Marder et al. 1986; Dahl, Molnar et al. 1988; Kim and Suh 1988; Francis, Pellegrini et al. 1989). In einer Studie von Clarke et al. (Clarke, Green et al. 1998) wird jedoch gezeigt, dass tiefe Beinvenenthrombosen bei Patienten ohne Zementierung öfter auftreten als bei Patienten mit Zementierung. Allerdings untersuchten die Autoren in ihrer Studie Knieendoprothesen. Andere Autoren wiederum stellen keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer tiefen Beinvenenthrombose zwischen den beiden Gruppen fest (Kim 1990; Kim and Kim 1991; Laupacis, Rorabeck et al. 1996). Durch den Druck, der während der Zementierung ausgeübt wird, um den Zement auch in die spongiösen Zwischenräume des Knochens zu pressen, kann es zu einer Lösung von Fettzellen und Thrombokinasen kommen, die dann in das vaskuläre System übertreten (Schlag,

Schliep et al. 1976) und dort zu einer Thrombozytenaggregation und somit später zu einer Thrombose bzw. Fettembolie (s.o.) führen können. Dazu kommt es meist während der Implantation des Schaftes (Breed 1974; Kallos, Enis et al. 1974; Tronzo, Kallos et al. 1974; Wenda, Degreif et al. 1993). Ein anderer Faktor, der zu einer tiefen Beinvenenthrombose führen kann, ist das Ausmaß und die Dauer der venösen Okklusion z. B. durch Abknicken des Beines und damit des Gefäßes während der Operation. Durch die Stauung kommt es zu einer exzessiven Venodilatation, die das Endothelium beschädigen und so das Subendothelium freilegen kann. Dadurch wird eine Anhaftung der Thrombozyten an das Subendothelium und somit eine Thrombose begünstigt. (Comerota, Stewart et al. 1989).

1.2.4 Implantationstechnik

Ein anderer Ansatz ist, die Methode der Implantation zu überprüfen und dort eventuelle Unterschiede im Outcome auszumachen. Pelling und Butterworth (Pelling and Butterworth 1973) schlussfolgern aus ihren Experimenten, dass die Art der Implantation und nicht das implantierte Material die entscheidende pathogenetische Rolle spielt. Wird nach der Aushöhlung des Femurknochens eine pulsierende Druckspülung vorgenommen, bewirkt dies neben der verbesserten Zementpenetration in die trabekulären Zwischenräume (Maistrelli, Antonelli et al. 1995; Breusch 2005) auch eine Reduktion des Risikos für mögliche embolische Komplikationen (Byrick, Bell et al. 1989; Woo, Minster et al. 1995; Heisel, Clarius et al. 2001). Pitto et al. (Pitto, Koessler et al. 1998) weisen eine signifikante Reduktion der embolischen Ereignisse und kardiorespiratorischen Beeinträchtigungen durch die Anwendung der Vakuumzementiertechnik nach. Lidgren et al. (Lidgren 1987) können anhand der Vakuumtechnik eine niedrigere Temperatur während der Aushärtung des Zements erreichen. Einige Autoren (Oest 1975; Draenert 1981; Draenert 1983) stellen nach der Vakuumzementiertechnik ein verändertes Schrumpfverhalten des Zementes fest. Der Zement schrumpft stärker als bei der konventionellen Mixmethode von Hand, was wiederum zu einer früheren Revaskularisierung führt. Ein weiterer Vorteil der Vakuumzementiertechnik ist, dass das OP-Personal vor Haut- und Augenkontakt mit dem MMA geschützt wird, der möglicherweise zu einer toxischen Dermatitis führen kann (Fregert 1983; Nissen 1985; Jensen 1991; Leggat 2003). Des Weiteren werden die Atemwege des Personals vor einer mög-

lichen Reizung durch PMMA geschützt, da weniger Monomer in die Raumluft entweichen und eingeatmet werden kann. Linden et al. (Linden 1989) testeten den Zement nach verschiedenen Anrührmechanismen auf seine Porosität. Bei einem von Hand gemixten Zement lag die Porosität bei 5-16 %, bei einem vakuumgemixten Zement jedoch nur bei 0,1-1 %. Während des Mixvorganges im Vakuum werden weniger Luftbläschen in die Zementmasse eingeschlossen, was zu besseren mechanischen Eigenschaften und einer höheren Stabilität führt (Wang 1993; Wang 1996). In der mikroskopischen Untersuchung des Zementes wird gezeigt, dass der vakuumgemixte Zement homogener ist als der von Hand angerührte, bei dem es immer wieder zu der Bildung von Hohlräumen durch Lufteinschlüsse kommt (Wang 1994). Die optimale Dicke des Zementmantels von etwa zwei bis drei Millimeter scheint ebenso wichtig für gute Langzeitergebnisse zu sein. Ein zu dünner Zementmantel kann die Energie bei Belastung weniger gut absorbieren und bricht daher eher. Barrack et al. (Barrack 1992) erstellten eine Klassifikation anhand von radiologischen Bildern (Tab. 1).

Tabelle 1: Klassifikation nach Barrack

Klassifikation	Definition
A	„white-out“ an der Zement-Knochen-Begrenzungsfläche
B	Geringe Strahlendurchlässigkeit der Begrenzungsfläche
C	Defekter oder unvollständiger Zementmantel (Porenräume, Defekte, Strahlendurchlässigkeit > 50%)
D	Mangelhafte Zementierung mit fehlerhafter Füllung des Kanals, Zement nicht bis an das Ende des Kanals, 100% Strahlendurchlässigkeit

2 Fragestellung

Nur wenige Studien haben sich bisher mit dem Einfluss von Knochenzement und dessen Bestandteilen auf die Thrombozyten beschäftigt; die meisten dieser Studien wurden in vitro durchgeführt und liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse.

In unserer retrospektiven Studie soll untersucht werden, ob Patienten mit einer zementierten Hüftendoprothese postoperativ einen Thrombozytenabfall aufweisen und ob dieser stärker ist als bei Patienten mit einer zementfreien Prothese. Dazu wurden die Thrombozytenkonzentrationen präoperativ, direkt postoperativ, am ersten postoperativen Tag und bei Entlassung bzw. etwa am zehnten postoperativen Tag bestimmt.

Die Null-Hypothese ist wie folgt definiert: Es kommt zu keinem Unterschied der Thrombozytenkonzentrationsänderungen zwischen den Patienten mit zementierten und zementfreien Prothesen.

Des Weiteren soll geklärt werden, ob der Wirkungseffekt von Knochenzement auf die Thrombozytenkonzentrationen in einem klinisch relevanten Bereich liegt und die Anwendung von Knochenzement im Allgemeinen überdacht werden muss.

3 Knochenzement

3.1 Zementzusammensetzung

3.1.1 Allgemeines

Die Basiskomponente des Knochenzementes ist Methylmethacrylat (MMA) (Kühn 2000). MMA kann nur in polymerisierter Form als Knochenzement Verwendung finden. Da es während der Polymerisierung zur Schrumpfung des Zementes kommt, wird es in Form von kleinen Kügelchen (Polymethylmethacrylat, PMMA) und einem flüssigen Monomeranteil in einem Zwei-Komponenten-System vermarktet. Diese Kügelchen können leicht in dem Monomer gelöst werden. Sowohl der Grad der Schrumpfung als auch die Temperaturerhöhung während der Polymerisation bleiben so geringer. Die Polymerkomponenten der gängigen Zementsorten bestehen üblicherweise aus PMMA und/oder Copolymeren. Als Initiator der Polymerisation wird Dibenzoylperoxid (BPO) dem Pulver und Dimethyl-p-Toluidin (DmpT) dem flüssigen Monomer hinzugefügt (Kühn 2000). Diese Substanzen sorgen dafür, dass schon bei Raumtemperatur Radikale entstehen, die sich dann in das MMA-Molekül einbinden können und so zu einer Kettenbildung führen. Damit der Zement später auf den Röntgenbildern genau beurteilt werden kann, enthält er eine röntgendichte Substanz, wie z. B. Bariumsulfat. Dem pulverisierten Anteil des Knochenzementes wird zum Teil noch ein Antibiotikum hinzugefügt, um die körpereigene Abwehr zu unterstützen (Kühn 2000). Zur Fertigstellung des Knochenzementes müssen die beiden Komponenten (flüssiges Monomer /Polymerpulver) vermengt werden. Es entsteht eine zunächst sehr flüssige Masse, deren Viskosität nach und nach zunimmt und schließlich zu einer soliden Masse aushärtet. Die Anteile sind meist zu zwei bis drei Teilen Polymer und nur ein Teil Monomer, da dieser für die Hitzeentstehung während der Polymerisierung verantwortlich ist. Zu der Wärmeentwicklung kommt es durch die Reaktion zweier reaktiver Monomerkettenenden zu einer nicht-reaktiven Kette. Die Ketten werden so nacheinander aufgebraucht und die Reaktion kommt zum Stillstand. Durch diese Reaktion erklärt sich auch der bereits zuvor erwähnte Verlust an Masse. Ist die Viskosität zu hoch, kann sich auch das Monomer nicht mehr frei bewegen und so endet die Reaktion noch bevor das MMA vollständig verbraucht wurde (Kühn 2000). Dieser Restmonomer-Anteil liegt zu Beginn bei etwa 2-6%, nimmt in den ersten zwei bis drei Wochen jedoch bis auf 0,5% ab (Ege 1987).

Die oben genannte Wärmeentwicklung wurde als Ursache für eine spätere Lockerung des Implantates aufgrund von Hitzenekrosen gewertet (Huiskes 1980). Die tatsächlich im Körper gemessenen Temperaturen waren jedoch wesentlich geringer und lagen unter der Koagulationstemperatur für Proteine (Biehl, Harms et al. 1974; Labitzke and Paulus 1974; Wang 1996). Das liegt zum einen an der dünnen Zementschicht und zum anderen an der Blutzirkulation, dem umliegenden Gewebe und der Prothese selbst, die allesamt die Wärme abtransportieren (Kühn 2000).

3.1.2 Refobacin Palacos R+G

In unserer Kohorte wurde der Knochenzement Refobacin Palacos R+G der Firma Heraeus Kulzer (Heraeus Kulzer GmbH, Philipp-Reis-Straße 8/13, 61273 Wehrheim, Deutschland) verwendet. Das Polymerpulver besteht aus 82,1% MMA-Methylacrylat-Copolymer, 0,8% BPO, 2% Gentamicinsulfat und 15% Zirkoniumdioxid. Das Monomer besteht zu 98% aus MMA, zu 2% aus DmpT und etwa 60 ppm Hydrochinon (Kühn 2000). Im Gegensatz zu den anderen Zementsorten wird bei diesem Zement zuerst das flüssige Monomer in das Mischbehältnis gegeben und das Polymerpulver anschließend hinzugefügt. Die Viskosität von Palacos R+G nimmt schnell zu und bereits nach einer Minute kann die Masse entnommen werden. Nach ca. vier Minuten und 30 Sekunden kann der Zement nicht mehr verarbeitet werden. Sechs bis sieben Minuten nach dem Vermengen der beiden Komponenten ist der Zement ausgehärtet. Der Restmonomer-Anteil liegt nach der Aushärtungsphase unter 5% (Kühn 2000).

Das größte Problem der Alloplastik ist die durch den Fremdkörper bedingte Verminderung der lokalen Infektionsabwehr. Die Eliminierung von Bakterien im Bereich der Prothese allein durch die körpereigene Abwehr ist nahezu unmöglich (Wahlig and Buchholz 1972). Aus diesem Grund wurde einigen Knochenzementen ein Antibiotikum hinzugefügt. Die Anforderungen an das entsprechende Antibiotikum sind hoch. Es muss eine hohe Löslichkeit in Wasser aufweisen und hitzestabil sein. Es darf keinen Einfluss auf die Stabilität und mechanische Beanspruchbarkeit haben und muss sich gut aus dem Zement freisetzen lassen. Das biologische Profil sollte ein möglichst breites Spektrum an gram-positiven (z. B. *Staphylococcus aureus*) und gram-negativen Bakterien (z. B. *E. coli*, *Pseudomonas*- und *Proteus*-Arten) abdecken, gegenüber kleinen Bakterienmen-

gen bakterizid wirken und wenig primär resistente Keime beinhalten. Des Weiteren sollte es möglichst keine allergischen Reaktionen bei den Patienten hervorrufen, eine niedrige Proteinbindungskapazität und keine Reaktionen mit dem umliegenden Gewebe aufweisen (Breusch 2005). Buchholz et al. (Buchholz and Engelbrecht 1970) unternahmen Versuche mit verschiedenen Antibiotika und zeigten, dass Gentamicin nach seiner Auswaschung aus dem Knochenzement sehr lange hohe und effektive Spiegel aufweist. Gentamicin hat ein sehr breites Spektrum gegen die meisten pathogenen Keime, die eine Infektion im Zusammenhang mit einer Endoprothesenimplantation auslösen können. Die antibakterielle Wirkung des Gentamicins beruht auf der Anbindung an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen. Diese bewirkt eine Störung der bakteriellen Proteinbiosynthese, was wiederum zu einem bakteriziden Effekt führt. Damit dieser Mechanismus möglich ist, ist ein sauerstoffabhängiger Transport des Wirkstoffes in die Bakterienzelle notwendig und funktioniert daher nicht bei Anaerobiern. In-vitro-Versuche zeigten, dass die Freisetzung des Gentamicins sowohl von der Konzentration im Knochenzement als auch von der Form und Größe der Zementprüfkörper und der Menge der umgebenden Elutionsflüssigkeit abhängt. Je mehr Elutionsflüssigkeit den Zementkörper umgibt, desto mehr Gentamicin wird freigesetzt. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es im Körper zu einer vermehrten Freisetzung von Gentamicin kommt, da dort ein ständiger Abtransport durch den Blutstrom stattfindet (Buchholz and Engelbrecht 1970).

3.2 Verankerungsmethoden in der Hüftendoprothetik

3.2.1 Zementierte Verankerung

John Charnley, der Vorreiter der zementierten Hüftendoprothetik, führte im Jahre 1958 Polymethylmethacrylat als Knochenzement für einen sofortigen festen Sitz der Prothesen ein (Kühn 2000). Neben der Reibungsverminderung durch die Verwendung der Metall-Kunststoff-Kombinationen (*low-friction principle*) hat vor allem die Sofortverankerung durch den Knochenzement entscheidend zu hervorragenden Anfangserfolgen (wie z. B. gute Beweglichkeit durch extrem niedrige Reibung und hohe Ausgangsstabilität) beigetragen. Die aufgetretenen Langzeitprobleme, wie z. B. Abrieb und Zementzerrüttung, führten jedoch zu einer Indikationseinschränkung auf vorwiegend ältere Patienten.

3.2.2 Zementfreie Verankerung

Hüfttotalendoprothesen können aber auch, gerade bei jüngeren Patienten, ohne Knochenzement implantiert werden. Ziel dieser Prozedur ist letztendlich ein mechanisch fester Sitz mit möglichst engem Implantat-Knochen-Kontakt ohne Bindegewebsinterposition. Es muss eine gute Kraftüberleitung sowie eine dauerhafte Verankerung der Prothese gewährleistet werden, die jedoch möglichst nicht den Knochenstoffwechsel beeinträchtigt. Dazu bedarf es einer stabilen primären Verankerungssituation mit weitgehend mechanischer Ruhe und geringer Relativbewegung. Unter diesen Bedingungen kann es zu einem sekundären Knocheneinwuchs kommen, der wiederum eine Voraussetzung für eine langfristige Fixation darstellt.

4 Material und Methode

4.1 Das Patientengut

In der Zeit vom 01.07.2005 bis zum 06.06.2007 wurden in der Klinik für Orthopädie und Rheumatologie der Philipps-Universität Marburg 499 Hüftgelenkendoprothesen implantiert. Bei den Implantaten handelt es sich jeweils um einen kompletten Hüftgelenkersatz. Patienten, die mit einer Kappenendoprothese versorgt wurden oder sich einer Revisionsoperation unterzogen, schlossen wir von vornherein aus. Insgesamt konnten 123 (24,6 %) Patienten mit einer vollzementierten, 227 (45,5 %) Patienten mit einer teilzementierten (Schaft zementiert, Pfanne unzementiert) und 149 (29,9 %) Patienten mit einer zementfreien Prothese versorgt werden. Anhand dieses Kollektivs soll ein möglicher Einfluss des verwendeten Knochenzementes auf die Thrombozytenkonzentration untersucht werden.

4.1.1 Geschlechterverteilung

Bei den 499 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, handelt es sich um 266 Frauen (53,3 %) und 233 Männer (46,7 %) (Abb. 1).

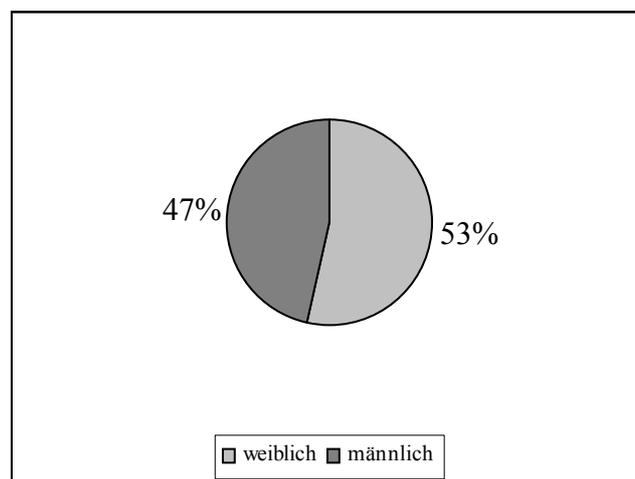


Abbildung 1: Geschlechterverteilung (n= 499)

4.1.2 Operationsindikation

Die Operationsindikationen verteilten sich folgendermaßen:

Die Hauptindikation zur Hüftendoprothese in unserem Patientenkollektiv war mit 86,6% die primäre Koxarthrose, gefolgt von der Dysplasiearthrose mit 7,4% und der Hüftkopfnekrose mit 3%.

Insgesamt kamen sechs Indikationen im Patientenkollektiv mit den folgenden Anteilen vor:

Tabelle 2: Verteilung der Operationsindikationen im Gesamtkollektiv

	Anzahl	Anteil [in %]
Primäre Arthrose	432	86,6
Dysplasiearthrose	37	7,4
Hüftkopfnekrose	15	3,0
Posttraumatische Koxarthrose	6	1,2
Protrusionskoxarthrose	6	1,2
Osteolyse bei Tumorleiden	3	0,6

4.1.3 Altersverteilung

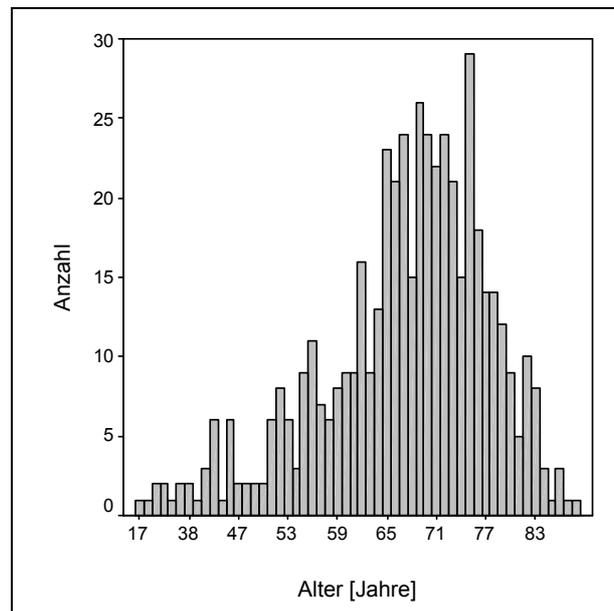


Abbildung 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv

Das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs (Abb. 2) lag zum Zeitpunkt der Operation bei 67 Jahren. Bei den weiblichen Patienten war die jüngste Patientin 25 Jahre, die älteste Patientin 91 Jahre alt. Der jüngste männliche Patient war 17 Jahre, der älteste Patient 83 Jahre alt. Die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt 69 Jahre, die männlichen Patienten 64,6 Jahre alt (Abb. 3). Die mittlere Altersdifferenz lag somit bei 4,4 Jahren.

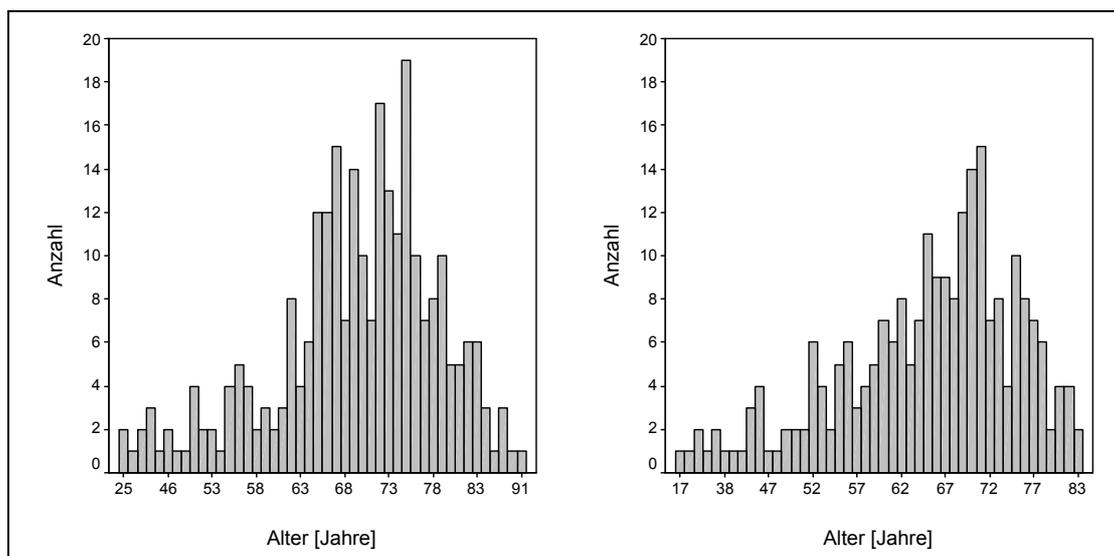


Abbildung 3: Altersverteilung der weiblichen (li) und männlichen (re) Patienten

4.1.4 BMI-Verteilung

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde anhand der Größen- und Gewichtsangaben auf den Anamnesebögen ermittelt ($\text{BMI} = \text{Gewicht [kg]} / \text{Körpergröße [m]}^2$) (Abb. 4).

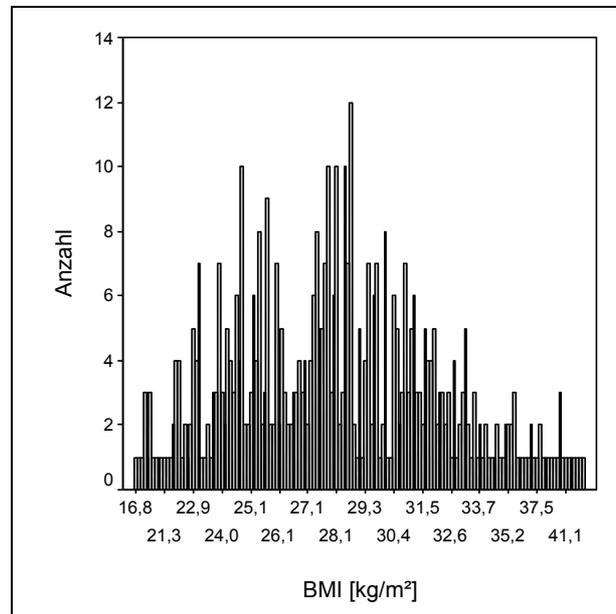


Abbildung 4: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv

Zum Zeitpunkt der Operation lag der durchschnittliche BMI bei $28,5 \text{ kg/m}^2$. Der minimale Wert lag bei $16,8 \text{ kg/m}^2$, der maximale bei $46,7 \text{ kg/m}^2$. Die Frauen wiesen im Mittel einen BMI von $28,5 \text{ kg/m}^2$ auf, die Männer einen von $28,4 \text{ kg/m}^2$. Hieraus ergibt sich eine Differenz der Mittelwerte von $0,1 \text{ kg/m}^2$ (Abb. 5).

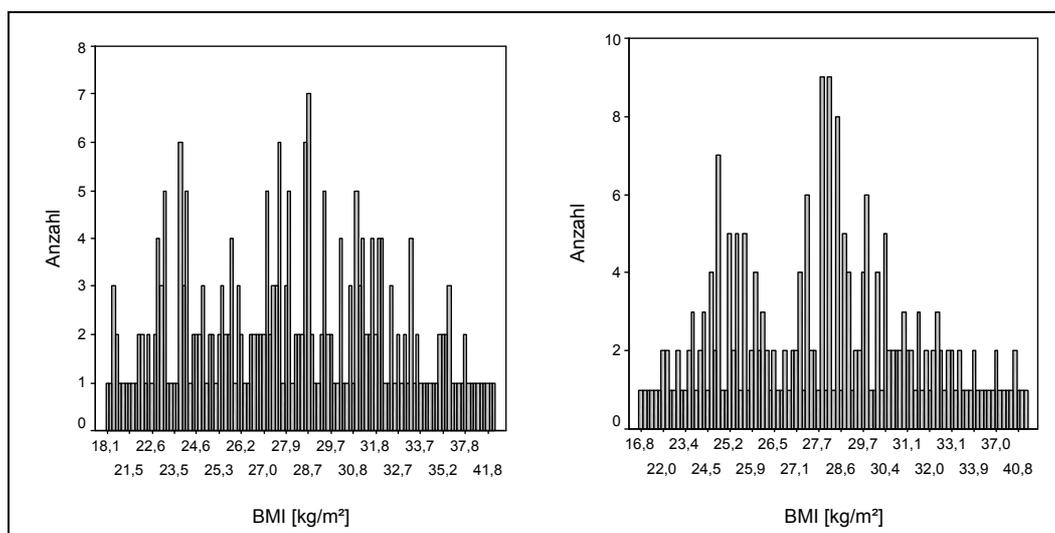


Abbildung 5: BMI-Verteilung der männlichen (li) und der weiblichen (re) Patienten

4.1.5 Präoperative Medikamenteneinnahme

32 Patienten (6,4 %) nahmen bereits vor der Operation regelmäßig Marcumar bzw. Marcumar und ASS ein, setzten es jedoch laut Anamnese rechtzeitig ab. Insgesamt nahmen 127 Patienten (25,5 %) vor dem Eingriff anderweitige blutverdünnende Mittel ein, die jedoch laut Dokumentation ebenfalls zeitgerecht abgesetzt wurden (Tabelle 3). In der Patientengruppe, die mit einer teilzementierten Prothese versorgt wurde, waren präoperativ 77 Patienten antikoagulatorisch vorbehandelt. In dem Kollektiv der Vollzementierten wurden 55 Patienten, bei den zementfrei versorgten Patienten nur 27 Patienten aufgrund von Vorerkrankungen mit blutverdünnenden Medikamenten behandelt. Die Operationen wurden bei einem Quick-Wert von >60% durchgeführt.

Tabelle 3: Präoperative Antikoagulation

Medikamente präoperativ	zementfrei (27 Pat.)	teilzementiert (77 Pat.)	vollzementiert (55 Pat.)	Patientenzahl gesamt (159 Pat.)
ASS	23	56	38	117
Clopidogrel	1	2	0	3
ASS + Clopidogrel	1	4	0	5
ASS + Clopidogrel + Enoxaparin	0	1	0	1
Enoxaparin 80 mg	0	1	0	1
Phenprocoumon + ASS	0	2	2	4
Phenprocoumon	2	11	15	28

4.1.6 Peri- und postoperative Komplikationen

In zwei der insgesamt 499 Fälle (0,4 %) kam es postoperativ trotz antikoagulatorischer Medikation zu einer klinisch manifesten Thrombose, die per Kompressionsultraschall nachgewiesen wurde. Beide Patienten hatten eine zementierte Prothese (teil-/vollzementiert) bekommen. 79 Patienten wurden während ihres Aufenthaltes mit Erythrozytenkonzentraten auftransfundiert (zementfrei: 19, teilzementiert: 32, vollzementiert: 28), ein Patient bekam Fresh Frozen Plasma (vollzementiert). Es wurden keine Thrombozytenkonzentrate verabreicht (Abb. 6).

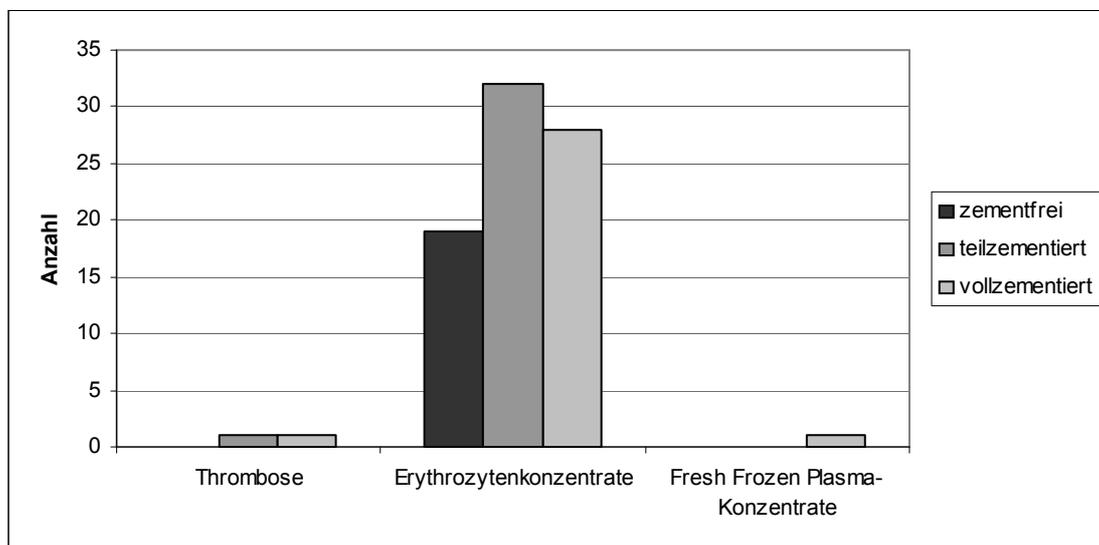


Abbildung 6: Peri- und postoperative Komplikationen

4.2 Operation

4.2.1 Operationsmethodik

Als Operationsmethodik wurde stets der transgluteale Zugang nach Bauer gewählt. Die Patienten befanden sich hierbei in Rückenlage. Das weitere operative Vorgehen erfolgte in typischer Weise mit der Darstellung und anschließenden Resektion der Hüftkapsel, Osteotomie des Schenkelhalses, Präparation von Hüftpfanne und Schaft, sowie nachfolgender zementierter oder zementfreier TEP-Implantation.

4.2.2 Implantate

Als Schaftsystem wurde das Polarstem® Konzept verwendet (Smith&Nephew Orthopaedics AG, Rotkreuz, Schweiz). Dieses zeichnet sich durch einen keilförmigen, geraden Schaft aus, mit einer identischen Geometrie für die zementierte und unzementierte Handhabung. Das Modell für die Zementierung ist poliert, während das Implantat für die zementfreie Verankerung mit einem Hydroxyapatitfilm überzogen ist. Für den Pfannenersatz wurde bei den zementfreien und teilzementierten Implantaten eine EP-Fit Plus-Pfanne (Smith&Nephew Orthopaedics, Rotkreuz, Schweiz) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Press-Fit-Hüftpfannensystem. Für die Operationen unter Verwendung von Knochenzement auch bei der Pfannenimplantation wurden Standard Müller PE-Pfannen (Smith&Nephew Orthopaedics, Rotkreuz, Schweiz) gewählt.

4.2.3 Operationsdauer

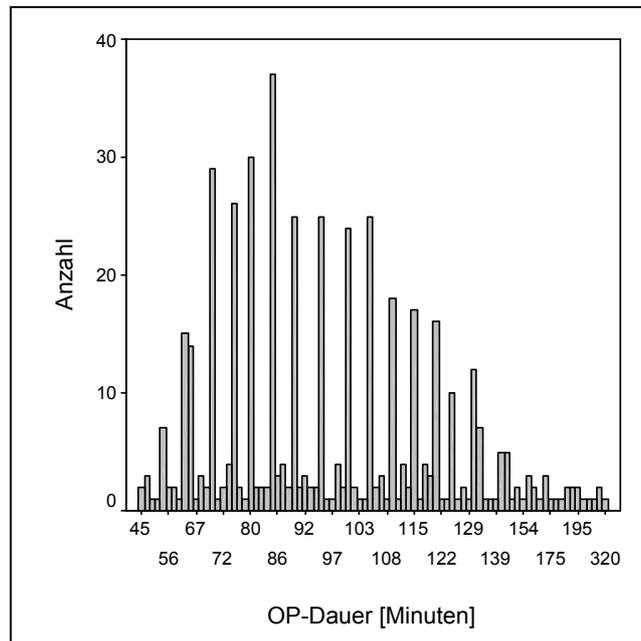


Abbildung 7: Operationsdauer

Die Operationsdauer betrug im Durchschnitt 98 Minuten (± 32 Minuten) (Abb. 7). An den Operationen unseres Kollektivs waren insgesamt 23 verschiedene Operateure beteiligt.

4.2.4 Verweildauer

Die mittlere Verweildauer der Patienten in unserem Haus betrug 14,7 Tage. Das Minimum lag bei vier Tagen, das Maximum bei 30 Tagen. Dabei lagen Frauen durchschnittlich 14,8 Tage und Männer durchschnittlich 14,6 Tage stationär.

4.3 Aktendurchsicht

Die notwendigen Daten und Informationen wurden sowohl aus dem internen Krankenhausinformatiksystem (KIS) Orbis der Firma Agfa Health Care als auch aus den Patientenakten entnommen. Es wurden folgende Daten zusammengestellt: Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter, Körpergröße, Gewicht, BMI, Zementierung (zementierte, teilzementierte oder zementfreie Implantate), OP-Indikation, OP-Dauer. Des Weiteren wurden folgende Laborwerte jeweils präoperativ, direkt postoperativ, am ersten postoperativen Tag und bei Entlassung bzw. um den zehnten postoperativen Tag bestimmt und nun ausgewertet: Natrium, Kalium, Calcium, alkalische Phosphatase, LDH, Protein, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobinwert, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, CRP, Quick, aPTT, Fibrin. Zusätzlich ermittelten wir die Patienten, die postoperativ mit Bluttransfusionen und Fresh Frozen Plasma- oder Thrombozytenkonzentraten versorgt wurden. Auch die Antikoagulationsmedikation, sowohl vor als auch nach dem Eingriff, sowie eine eventuell bereits zuvor bestehende Marcumarisierung wurden erfasst.

4.4 Statistische Methoden

Die gesamte Datenerfassung erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2000 (Microsoft, Redmond, USA). Für die statistische Auswertung, sowie die graphische und tabellarische Darstellung wurde zusätzlich SPSS für Windows (Version 11.5.1, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) herangezogen. Es wurde ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Variablen durchgeführt, um Unterschiede der Plättchenkonzentrationen zwischen zementierten und zementfreien Implantaten zu analysieren. Zur Beschreibung des Einflusses des Alters auf die Thrombozyten wurde eine univariate Analyse durchgeführt. Zur graphischen Darstellung des Zusammenhanges zwischen dem Alter der Patienten und der Versorgung mit oder ohne Zement wurden Box-Whisker-Plots erstellt. Mit Box-Plots kann man die Verteilung einer bestimmten Variabel darstellen. Die Höhe der Box entspricht dem Interquartilsbereich, in dem 50% aller Werte liegen. 25% der Werte liegen darüber, 25% darunter. Der Median wird durch eine horizontale Linie innerhalb der Box dargestellt. Die minimalen und maximalen Werte werden durch die vertikalen Linien repräsentiert. Die Testung auf statistische Korrelation zwischen den Thrombozytenkonzentrationen und dem Patientenalter erfolgte mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Zur Analyse der Power ($1-\beta$) wurde das Programm G*Power (Faul/Erdfelder) angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Kollektiv

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass an der Universitätsklinik Marburg vorwiegend die größeren, schwereren und jüngeren Patienten mit einer zementfreien Prothese und kleinere leichtere, aber auch ältere Patienten mit einer vollzementierten Prothese versorgt wurden. Die Patienten mit einer zementfreien Prothese waren im Durchschnitt 57,4 Jahre ($\pm 11,4$ Jahre) alt und wogen 85,2 kg ($\pm 16,4$ kg) bei einer Körpergröße von durchschnittlich 172 cm ($\pm 9,3$ cm). Die Liegezeit in dieser Patientengruppe betrug im Mittel 14 Tage ($\pm 2,7$ Tage). Patienten die mit einer teilzementierten Prothese versorgt wurden, waren im Durchschnitt 69,3 Jahre ($\pm 11,4$ Jahre) alt, 169 cm ($\pm 8,7$ cm) groß und 81,2 kg ($\pm 13,5$ kg) schwer (Abb. 8).

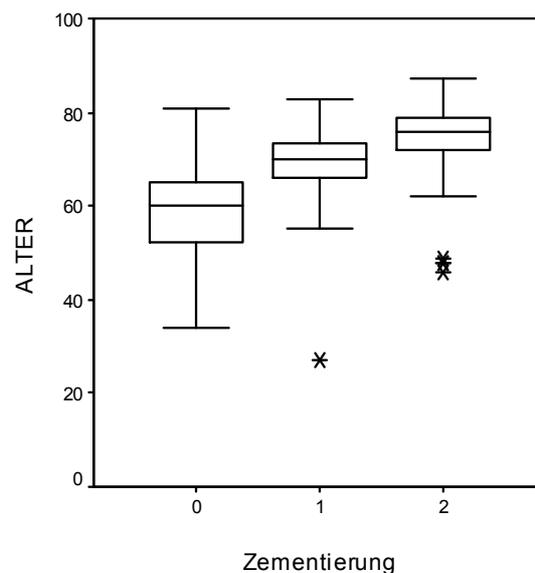


Abbildung 8: Versorgung der Patienten zementfrei (0), teilzementiert (1) und vollzementiert in Abhängigkeit vom Alter

Der mittlere BMI dieser Patientengruppe lag bei $28,4 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4 \text{ kg/m}^2$), die mittlere Verweildauer bei 14,7 Tagen ($\pm 2,8$ Tage). Das Patientenkollektiv, das mit einer vollzementierten Prothese versorgt wurde, war im Durchschnitt 74,2 Jahre ($\pm 8,2$ Jahre) alt und wog $77,8 \text{ kg}$ ($\pm 13 \text{ kg}$) bei einer Durchschnittsgröße von 167 cm ($\pm 9,1 \text{ cm}$). Hier betrug die Liegezeit 15,6 Tage ($\pm 3,5$ Tage). Der BMI-Wert der drei Gruppen unterschied sich jedoch nicht signifikant voneinander (BMI zementfrei: $28,9 \text{ kg/m}^2$

($\pm 4,9 \text{ kg/m}^2$), BMI teilzementiert: $28,4 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 4 \text{ kg/m}^2$), BMI vollzementiert: 28 kg/m^2 ($\pm 4,6 \text{ kg/m}^2$) (Abb. 9 und Tab. 4).

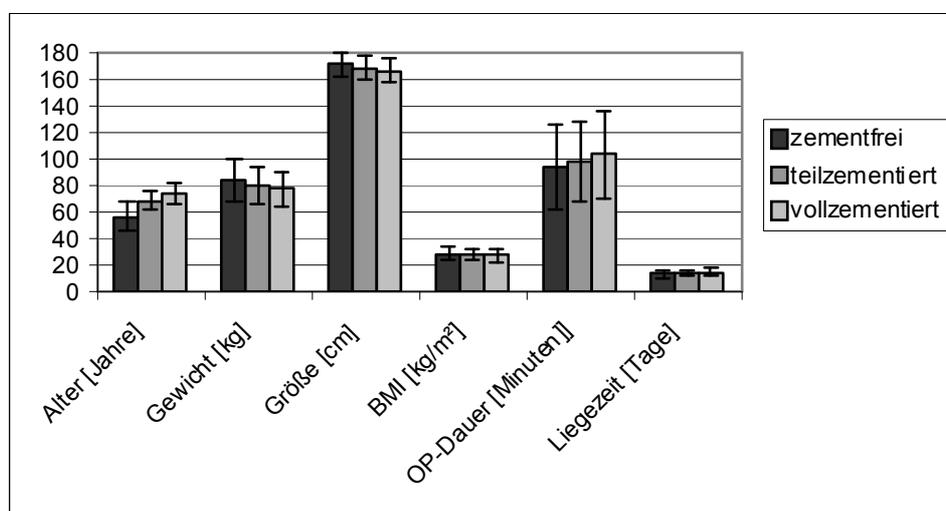


Abbildung 9: Kollektivcharakterisierung

Tabelle 4: Patientendaten der drei Subgruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	unzementiert (n=149)	teilzementiert (n=227)	vollzementiert (n=123)
Alter [Jahre]	57,4 ($\pm 11,4$)	69,3 ($\pm 11,4$)	74,2 ($\pm 8,2$)
Gewicht [kg]	85,2 ($\pm 16,4$)	81,2 ($\pm 13,5$)	77,8 ($\pm 13,0$)
Größe [cm]	172 ($\pm 9,3$)	169 ($\pm 8,7$)	167 ($\pm 9,1$)
BMI [kg/m ²]	28,9 ($\pm 4,9$)	28,4 ($\pm 4,0$)	28,0 ($\pm 4,6$)
Operationsdauer [Min]	95 ($\pm 32,5$)	97 ($\pm 30,0$)	104 ($\pm 33,2$)
Verweildauer [Tage]	14,0 ($\pm 2,7$)	14,7 ($\pm 2,8$)	15,6 ($\pm 3,5$)
Thrombozytenkonzentration [$10^3/\mu\text{l}$]	276 ($\pm 79,8$)	245 ($\pm 57,5$)	261 ($\pm 75,2$)
Hämoglobinwert [g/l]	143,6 ($\pm 14,9$)	138,7 ($\pm 13,5$)	133,9 ($\pm 15,6$)
Patienten mit Thrombozytopenie			
(Thrombozytenwerte $< 150,000 / \mu\text{l}$)	2	8	1

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ konnten bezüglich der Größe (zementfrei/teilzementiert: 0,018, zementfrei/vollzementiert: 0,000), des Gewichts (zementfrei/teilzementiert: 0,03, zementfrei/vollzementiert: 0,000), des Alters (zementfrei/teilzementiert: 0,000, zementfrei/vollzementiert: 0,000, teilzementiert/vollzementiert: 0,000), der OP-Dauer (zementfrei/vollzementiert: 0,047) und der Verweildauer (zementfrei/vollzementiert: 0,000, teilzementiert/vollzementiert: 0,018) festgestellt werden. Die Operationsdauer (Abb. 9) bei zementfreien Prothesen betrug im Mittel 95 Minuten bei einer Standardabweichung von 32,5 Minuten und bei den vollzementierten Prothesen 104 Minuten bei einer Standardabweichung von 33,2 Minuten (Abb. 10).

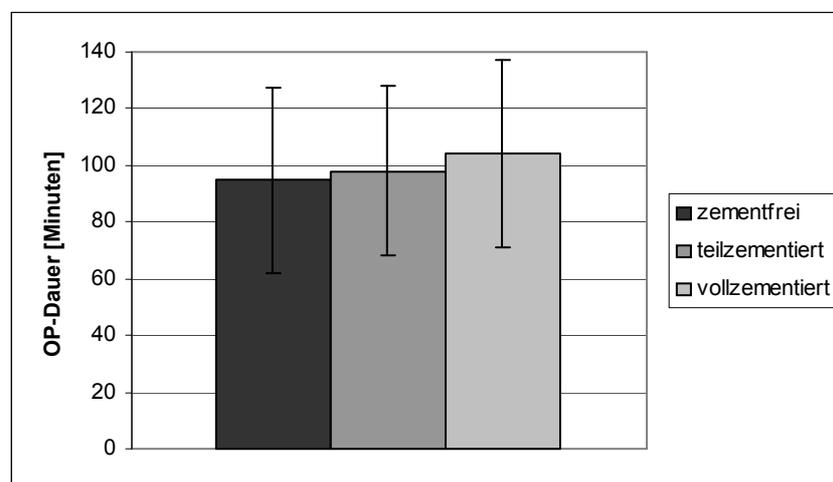


Abbildung 10: OP-Dauer bei zementfreien, teil- und vollzementierten Implantaten

Mit Hilfe einer durchgeführten Power-Analyse konnte gezeigt werden, dass das gewählte Kollektiv eine ausreichende Größe aufweist, um auch kleine Effekte nachzuweisen (Abb. 11).

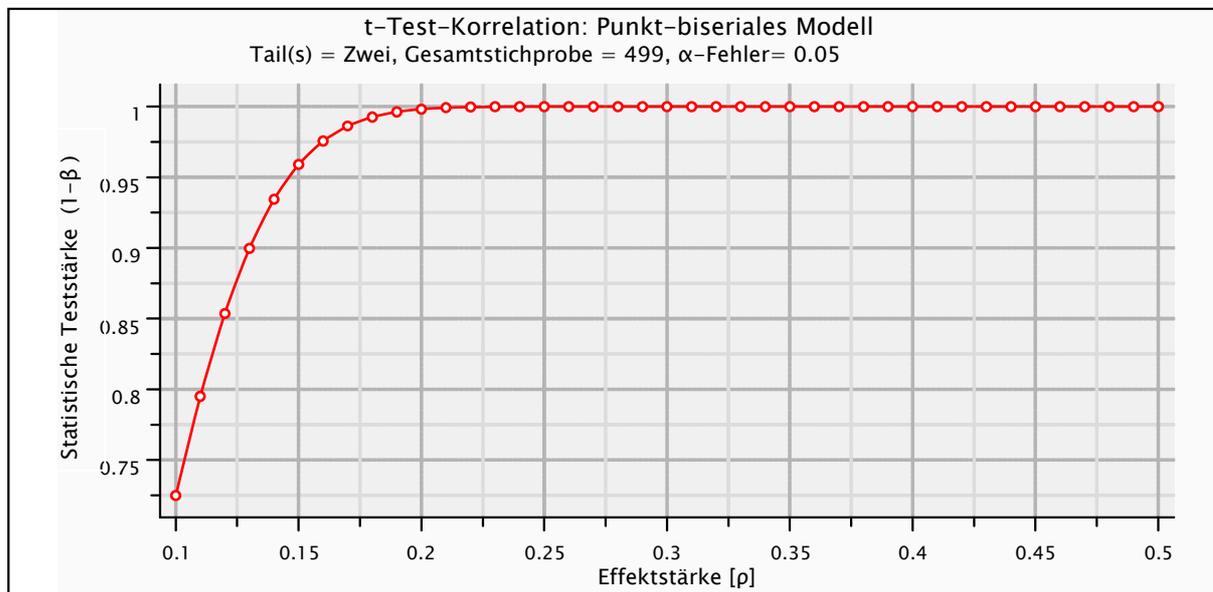


Abbildung 11: Power-Analyse für ein Kollektiv von 499 Patienten bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$

5.2 Messwerte

5.2.1 Thrombozyten

Um bei der Bestimmung der Thrombozytenkonzentration mögliche Fehler durch Verdünnung auszuschließen, wurden die Hämoglobinwerte mitbestimmt. Die präoperativen Werte der Thrombozyten und des Hämoglobins sind in Tabelle 4 abgebildet. Der durchschnittliche Wert der Thrombozytenkonzentrationen **am Tag der OP** beträgt bei den **zementfrei** versorgten Patienten 219.000/ μl (Tab. 5). Direkt postoperativ nimmt die Thrombozytenkonzentration um 57.000/ μl ($\pm 33.500/\mu\text{l}$) ab. Der durchschnittliche Hämoglobinwert (Hb-Wert) liegt am Operationstag bei 110 g/l ($\pm 15,3$ g/l). Postoperativ nimmt er um 34 g/l ($\pm 14,3$ g/l) ab. In der Patientengruppe mit den **vollzementierten** Prothesen liegt der Thrombozytenwert bei 198.000/ μl ($\pm 61,7/\mu\text{l}$) und sinkt durchschnittlich um 65.000/ μl ($\pm 40.100/\mu\text{l}$). Der Hb-Wert wird mit 103 g/l ($\pm 13,8$ g/l) gemessen und fällt um durchschnittlich 30 g/l ($\pm 15,3$ g/l). Abbildung 12 zeigt ein Box-

Plots-Diagramm, welches die Thrombozytenkonzentrationsänderung prä- und postoperativ bei Patienten mit bzw. ohne Zementversorgung darstellt.

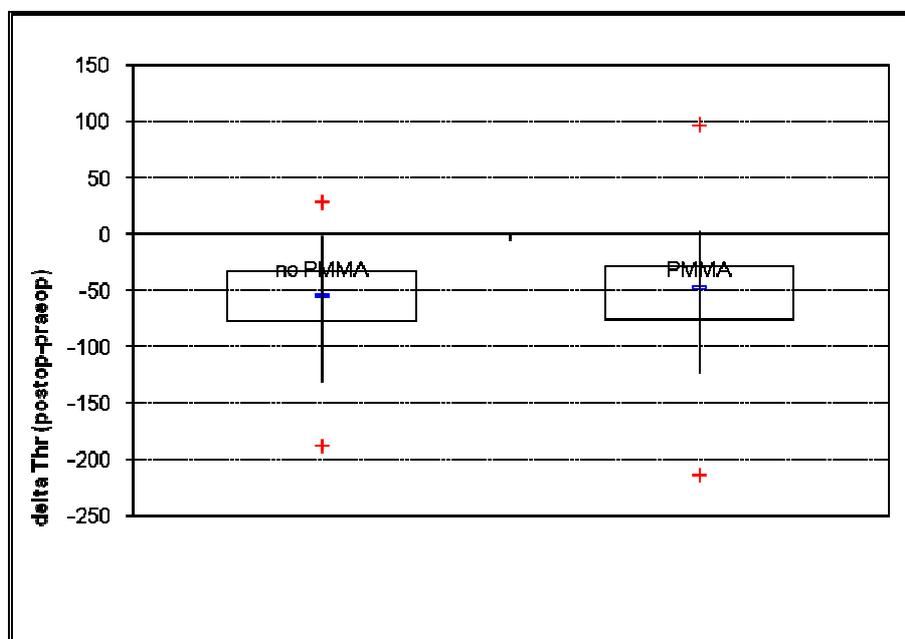


Abbildung 12: Vergleich der Thrombozytenkonzentrationsänderungen bei Patienten mit zementfreien und zementierten Prothesen.

Die **teilzementiert** versorgten Patienten weisen einen durchschnittlichen Thrombozytengehalt von 190.000/ μl (\pm 46.800/ μl) am Operationstag auf. Dieser Wert fällt postoperativ um 56.000/ μl (\pm 37.800/ μl) ab. Der Hb-Wert sinkt um 32 g/l (\pm 12,8g/l) von 106 g/l (\pm 13,2 g/l). Am Tag der Operation weisen 15 zementfrei versorgte Patienten, 38 der teilzementierten und 23 der vollzementierten Patienten eine Thrombozytopenie mit $<$ 150.000 Thrombozyten pro μl auf.

Die Bestimmungen am **ersten postoperativen Tag** zeigen, dass in der **zementfreien** Gruppe die Thrombozytenkonzentration bei 219.000/ μl (\pm 58.100/ μl) und im Vergleich zum präoperativen Wert um 58.000/ μl (\pm 38.700/ μl) gesunken ist. Der Hb-Wert liegt bei 102 g/l (\pm 13,7 g/l) und ist im Vergleich zum Ausgangswert um 41 g/l (\pm 13,4 g/l) gefallen. Bei der Betrachtung der **teilzementierten** Gruppe, liegt die Plättchenkonzentration bei 197.000/ μl (\pm 47.600/ μl) und ist damit um 49.000/ μl (\pm 36.100/ μl) gesunken. Der Hb-Wert fällt um insgesamt 38 g/l (\pm 12,8 g/l) vom präoperativen Ausgangswert

und liegt bei 101 g/l (± 14 g/l). Die Gruppe der **vollzementierten** Patienten weist am ersten postoperativen Tag eine Thrombozytenkonzentration von 204.000/ μ l ($\pm 60.600/\mu$ l) auf und ist somit um 58.000/ μ l ($\pm 42.500/\mu$ l) gegenüber dem präoperativen Wert gefallen. Der Hb-Wert liegt bei 98 g/l ($\pm 11,2$ g/l) und verliert somit 35 g/l (± 13 g/l). Zum Zeitpunkt dieser Messung am ersten postoperativen Tag ist bei 14 der zementfrei, 33 der teilzementiert und 20 der vollzementiert versorgten Patienten eine Thrombozytopenie $<150.000/\mu$ l nachweisbar.

Am **Tag der Entlassung** bzw. um den zehnten postoperativen Tag haben sich die Thrombozytenzahlen in allen drei Patientengruppen in etwa verdoppelt. Die durchschnittliche Konzentration der Thrombozyten bei **zementfrei** implantierten Prothesen liegt bei 441.000/ μ l ($\pm 119.600/\mu$ l) und ist somit um circa 163.000/ μ l ($\pm 98.000/\mu$ l) angestiegen. Der Hb-Wert liegt bei 108 g/l ($\pm 14,2$ g/l) und liegt nur noch 35 g/l ($\pm 14,5$ g/l) unter dem präoperativen Ausgangswert. Bei den **teilzementierten** Implantaten liegen die Thrombozytenwerte bei 412.000/ μ l ($\pm 110.400/\mu$ l) und somit 165.000/ μ l ($\pm 90.000/\mu$ l) über dem präoperativen Wert. Auch in dieser Gruppe nimmt der Hb-Wert wieder zu und liegt mit 105 g/l ($\pm 11,9$ g/l) noch 33 g/l ($\pm 13,3$ g/l) unter dem Ausgangswert. Die Patienten, die mit einer **vollzementierten** Prothese versorgt wurden, weisen am Entlassungstag eine durchschnittliche Plättchenkonzentration von 416.000/ μ l ($\pm 127.800/\mu$ l). Das ergibt eine Differenz von 154.000/ μ l ($\pm 96.000/\mu$ l) zum Vorwert. Der gemessene Hb-Wert liegt bei 105 g/l ($\pm 10,6$ g/l), bei einer Differenz von 28 g/l ($\pm 16,6$ g/l). Am Entlassungstag konnte bei einem der zementfrei, zwei der teilzementiert und zwei der vollzementiert versorgten Patienten eine Thrombozytopenie nachgewiesen werden (Tab. 5). Der Verlauf der Werte ist in Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 5: Postoperative Ergebnisse der drei Subgruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung)

	zement- frei (n=149)	teilmementiert (n=227)	vollzementiert (n=123)
Operationstag			
Thrombozytenkonzentration [$10^3/\mu\text{l}$]	219 ($\pm 63,5$)	190 ($\pm 46,8$)	198 ($\pm 61,7$)
Δ Thrombozyten (OP – präoperativ)	-57 ($\pm 33,5$)	-56 ($\pm 37,8$)	-65 ($\pm 40,1$)
Hämoglobinwert [g/l]	110 ($\pm 15,3$)	106 ($\pm 13,2$)	103 ($\pm 13,8$)
Δ Hb (OP – präoperativ)	-34 ($\pm 14,3$)	-32 ($\pm 12,8$)	-30 ($\pm 15,3$)
Patienten mit Thrombozytopenie	15	38	23
Erster postoperativer Tag			
Thrombozytenkonzentration [$10^3/\mu\text{l}$]	219 ($\pm 58,1$)	197 ($\pm 47,6$)	204 ($\pm 60,6$)
Δ Thrombozyten (postop. – präoperativ)	-58 ($\pm 38,7$)	-49 ($\pm 36,1$)	-58 ($\pm 42,5$)
Hämoglobinwert [g/l]	102 ($\pm 13,7$)	101 ($\pm 14,0$)	98 ($\pm 11,2$)
Δ Hb (postop. – präoperativ)	-41 ($\pm 13,4$)	-38 ($\pm 12,8$)	-35 ($\pm 13,0$)
Patienten mit Thrombozytopenie	14	33	20

Entlassungstag

Thrombozytenkonzentration [$10^3/\mu\text{l}$]	441	412	416
	($\pm 119,6$)	($\pm 110,4$)	($\pm 127,8$)
Δ Thrombozyten(Entlassungstag – präoperativ)	163	165	154
	($\pm 98,0$)	($\pm 90,0$)	($\pm 96,0$)
Hämoglobinwert [g/l]	108	105	105
	($\pm 14,2$)	($\pm 11,9$)	($\pm 10,6$)
Δ Hb (Entlassung – präoperativ)	-35	-33	-28
	($\pm 14,5$)	($\pm 13,3$)	($\pm 16,6$)
Patienten mit Thrombozytopenie	1	2	2

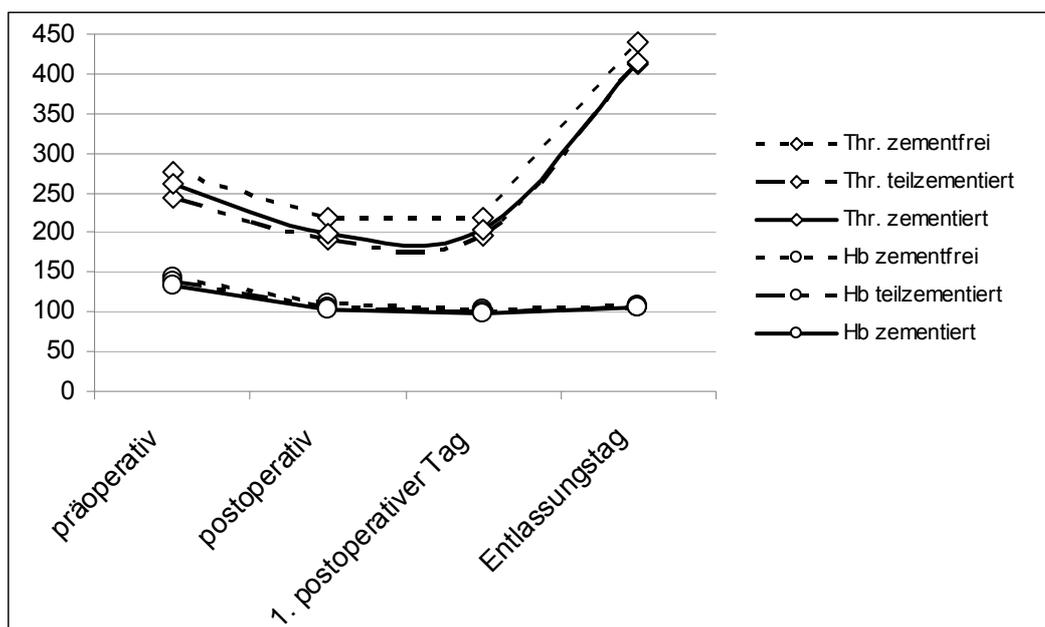


Abbildung 13: graphische Darstellung der mittleren Thrombozyten- [$10^3/\mu\text{l}$] und Hämoglobinwerte [g/l] über die Zeit in den einzelnen Subgruppen

5.2.2 Leukozyten

Betrachtet man die Leukozytenkonzentrationen, so fällt auf, dass diese in der Patientengruppe, in der kein Zement verwendet wurde, zu allen Zeitpunkten höher lagen, als in den Vergleichsgruppen mit Zement (Abb. 14). Deutliche Unterschiede mit einer Signifikanz von $p=0,014$ konnten sowohl zwischen den zementfreien und den teilzementierten Prothesen als auch zwischen den teil- und vollzementierten Prothesen direkt postoperativ gezeigt werden. Zwischen den zementfreien und den vollzementierten Implantaten wurde eine Signifikanz von $p=0,000$ berechnet. Die Änderung der Leukozytenkonzentrationen fallen stärker aus als die der Thrombozyten. Zu jedem der Messzeitpunkte konnte bei den nichtzementierten Prothesen eine signifikant höhere Leukozytenzahl nachgewiesen werden. Wurde kein Zement verwendet, so lag die Leukozytenzahl mit etwa 200% des Ausgangswertes postoperativ etwa 35% höher als bei zementierten Implantaten.

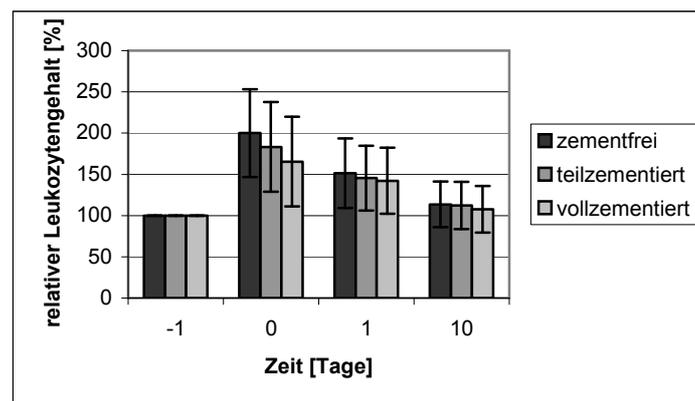


Abbildung 14: Relative Änderung der Leukozytenkonzentrationen

5.2.3 Erythrozyten

In Hinsicht auf die Erythrozytenkonzentrationen kam es direkt postoperativ zu keinen bemerkenswerten Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen (Abb. 15). Am ersten postoperativen Tag jedoch sind signifikante Unterschiede zwischen den nichtzementierten und den vollzementierten Prothesen ($p= 0,01$) und den teil- und den vollzementierten Implantaten ($p= 0,045$) nachweisbar. Diese Unterschiede bestehen auch noch bei Entlassung (zementfrei/vollzementiert: $p= 0,012$; teilzementiert/vollzementiert: $p= 0,014$). Die Patienten mit zementfrei implantierten Prothesen weisen demnach sowohl am ersten postoperativen Tag, als auch bei Entlassung eine niedrigere Erythrozytenkonzentration (71 % bzw. 77 % des Ausgangswertes) als die mit Zement versorgten Patienten (75 % bzw. 80 %) auf.

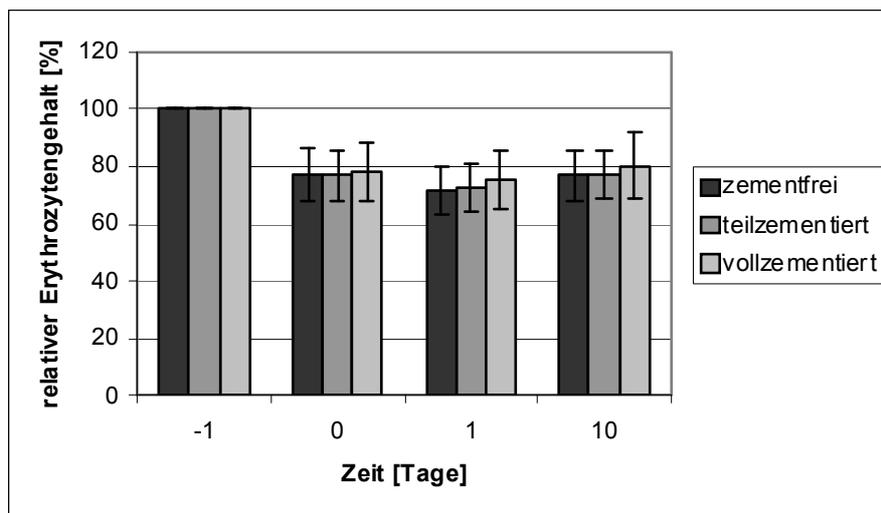


Abbildung 15: Relative Änderung der Erythrozytenkonzentrationen

5.2.4 Hämoglobin

Bei der Betrachtung des Hb-Wertes kommt es am ersten postoperativen Tag zu einem signifikanten Unterschied zwischen der zementfreien und der vollzementierten Gruppe ($p= 0,014$). Der Hb-Wert der zementfreien Kohorte liegt am ersten postoperativen Tag bei 71,5 % ($\pm 8,2\%$), der der vollzementierten Gruppe bei 74,5 % ($\pm 9\%$) des Ausgangswertes (Abb. 16). Um den Entlassungstag herum unterscheiden sich auch die teil- und die vollzementierte Gruppe signifikant voneinander ($p= 0,009$). Der Unterschied der zementfreien und der vollzementierten Prothesengruppe liegt zu diesem Zeitpunkt bei einer Signifikanz von $p= 0,008$.

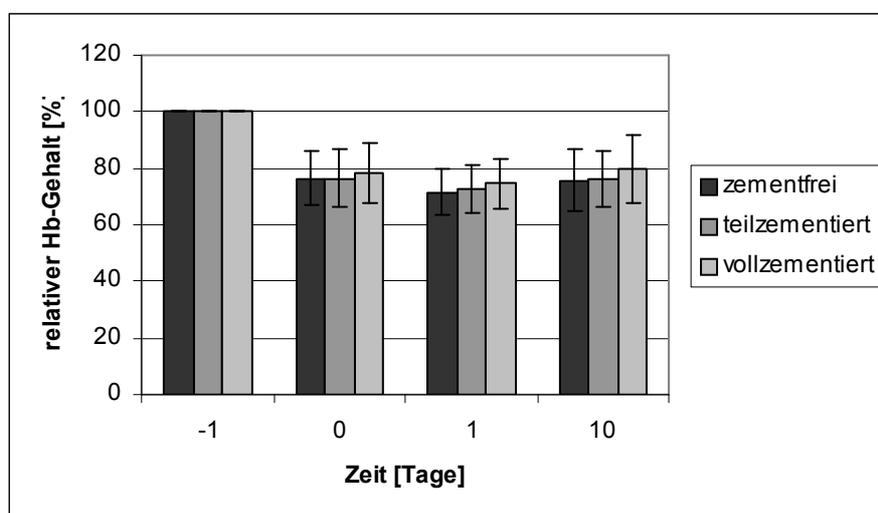


Abbildung 16: Relative Änderung der Hämoglobinkonzentrationen

5.2.5 Calcium und Fibrin

Die Calciumkonzentrationsänderungen ergaben nur am ersten postoperative Tag einen signifikanten Unterschied ($p= 0,039$) zwischen der Gruppe der nichtzementierten und der Gruppe der teilzementierten Hüftprothesen. Hiernach wiesen die Patienten mit einer teilzementierten Prothese eine höhere Calciumkonzentration auf (89,7 % des Ausgangswertes im Gegensatz zu 88,4 %). Diese Differenz konnte jedoch schon am Tag der Entlassung nicht mehr nachgewiesen werden.

Die Fibrinwerte unterschieden sich bei Entlassung zwischen den zementfreien und vollzementierten ($p= 0,046$) und zwischen den teil- und vollzementierten ($p= 0,022$). Zu den anderen Messpunkten wurden keine relevanten Differenzen gefunden.

5.2.6 CRP und Leukozyten

Neben den Leukozyten erfassten wir ebenfalls den CRP-Wert als Indikator für eine Entzündungsreaktion (Abb. 17). Der CRP-Wert stieg am Operationstag bei den vollzementierten Patienten etwas stärker an, als bei den zementfreien. Bereits am ersten postoperativen Tag lag der Wert der zementfreien Gruppe höher. Die Leukozyten verhalten sich dem CRP entsprechend und nehmen direkt nach der Operation zu. Der CRP-Wert steigt im Gegensatz zu den Leukozyten, die bereits einen Tag nach der Operation wieder abnehmen, weiter deutlich an.

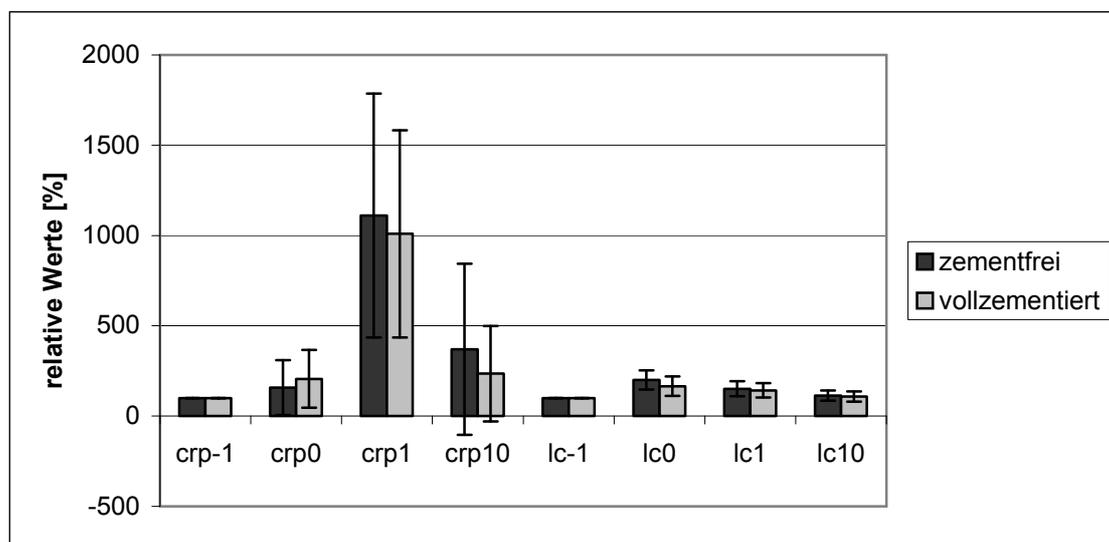


Abbildung 17: Relative Änderung der CRP- und Leukozytenkonzentrationen

Bezüglich der alkalischen Phosphatase, der Laktatdehydrogenase, des Quick-Wertes und der aktivierten Thromboplastinzeit (aPTT) konnten keine entscheidenden Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden; sie änderten sich in allen Gruppen in etwa gleichem Maße.

5.3 Korrelation und Altersanalyse

Die Änderung der Thrombozytenkonzentrationen ist bei dem Vergleich der drei Gruppen gering. Zwischen den zementfreien und den vollzementierten Prothesen kommt es letztlich zu einem Unterschied von etwa 3,5 % (219.000/ μ l (\pm 63.500) entspricht 79,61

% des Ausgangswertes bei den zementfreien und 198.000/ μl (± 61.700) entspricht 76,05 % bei den vollzementierten Prothesen) direkt nach der Operation.

Um einen möglichen Einfluss des Alters zu berücksichtigen, korrelierten wir die relativen Thrombozytenwerte zu allen Messzeitpunkten mit dem Alter (Abb. 18). Für die Thrombozyten ergab sich eine negative Korrelation (-0,103 mit einer Signifikanz von 0,027 bei einem Signifikanzniveau von $p= 0,05$). Das bedeutet, je älter die Patienten sind, desto weniger Thrombozyten weisen sie auf. Dies konnte auch am ersten postoperativen Tag belegt werden (Korrelation nach Pearson -0,028, Signifikanz 0,000 bei $p= 0,05$).

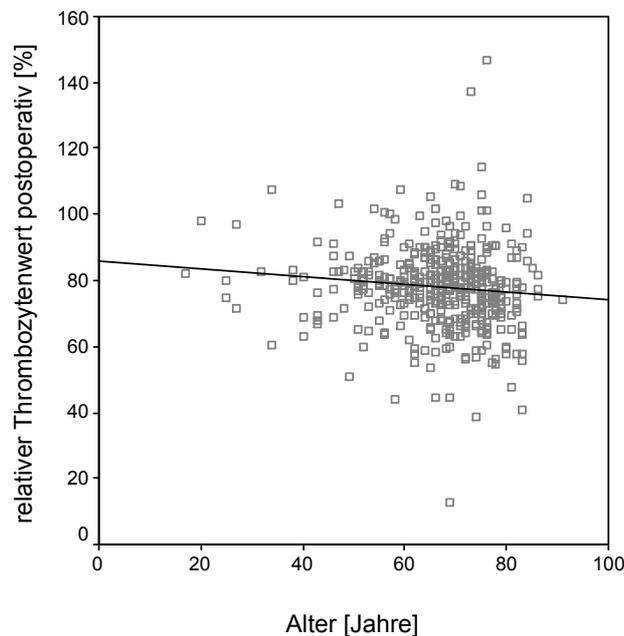


Abbildung 18: Relative Thrombozytenkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter

Auch die Leukozyten wiesen eine negative Korrelation mit dem Alter auf. Hier jedoch nicht zu jedem unsere Messzeitpunkte, sondern nur direkt postoperativ (-0,161 bei einer Signifikanz von 0,000) und am ersten postoperativen Tag (-0,047). Bei Entlassung zeigte sich eine positive Korrelation von 0,007 (bei einem Signifikanzniveau von 0,01).

Bei der Korrelation der Fibrinwerte mit dem Alter konnten keine eindeutigen Zusammenhänge erfasst werden.

Die Korrelation der Erythrozyten ergab einen positiven Zusammenhang mit dem Alter der Patienten am ersten postoperativen Tag ($p= 0,009$) und bei Entlassung ($p= 0,018$) etwa am zehnten postoperativen Tag.

Wir teilten unser Kollektiv noch einmal anhand des Alters in drei Subgruppen ein: Patienten unter 60 Jahre, 60- bis 80-jährige Patienten und über 80-jährige Patienten. In der Subgruppe der unter 60 Jährigen ($n= 100$) ist kein signifikanter oder nahezu signifikanter Unterschied sowohl bei den Thrombozyten ($n= 92$, $p= 1,000$), als auch bei den Leukozyten ($n= 94$, $p= 1,000$ bei vollzementierten und zementfreien Prothesen, $p= 0,256$ bei zementfreien und vollzementierten Prothesen, $p= 0,901$ bei teil- und vollzementierten Implantaten) mehr feststellbar. In der Gruppe der 60- bis 80-Jährigen ($n= 367$) finden sich die charakteristischen Patienten für einen endoprothetischen Ersatz des Hüftgelenkes. Diese Gruppe stellt den Großteil unseres Kollektivs dar. Auch in dieser Gruppe schwindet der zuvor nahezu signifikante ($p= 0,067$) Unterschied der relativen Thrombozytenwerte ($p= 0,4$). Bei den Leukozyten bleibt er jedoch bestehen mit $p= 0,007$. Zwischen den zementfreien und den vollzementierten Prothesen besteht eine Signifikanz von $0,005$. Auch in der dritten Subgruppe, die die über 80-jährigen Patienten einschließt, verschwanden die zuvor gesehenen Effekte sowohl bei den Thrombozyten ($p= 0,662$) als auch bei den Leukozyten ($p= 0,163$).

Betrachtet man die Patienten unabhängig von ihrer Versorgung (zementfrei/zementiert), so wird offensichtlich, dass Patienten unter 60 Jahre durchschnittlich 13,84 Tage, Patienten zwischen 60 und 80 Jahre 14,84 Tage und Patienten über 80 Jahre 15,97 Tage im Krankenhaus blieben (Abb. 19).

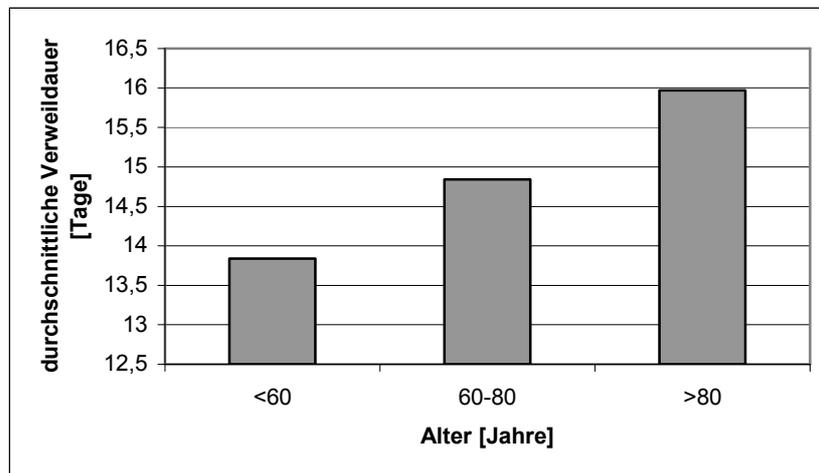


Abbildung 19: Durchschnittliche Verweildauer in Abhängigkeit vom Alter

6 Diskussion

6.1 Analyse des Studienkollektives

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, einen möglichen Einfluss des Knochenzementes oder seiner Bestandteile auf die Thrombozytenkonzentrationen bei Hüftgelenkersatz an verschiedenen Zeitpunkten zu überprüfen. Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive und nicht-randomisierte Untersuchung, die sich jedoch durch eine große Fallzahl von 499 Patienten auszeichnet. Leider ergibt sich durch die retrospektive Auswertung von bereits vorhandenen Daten auch in dieser Studie das Problem der Unvollständigkeit der Daten. Aus diesen Gründen sind retrospektive Studien leider häufig fehleranfälliger als prospektive Studien. Ein ideales Modell dieser Studie würde eine randomisierte klinische Untersuchung darstellen. Dennoch ist die Power dieser Studie groß genug, um auch kleine Effekte nachzuweisen und erscheint uns daher geeignet, die Hypothese zu beantworten.

Das Studienkollektiv zeigt sich zunächst relativ homogen. Es sind in etwa gleich viele Frauen (53,3 %) und Männer (46,7 %) unter den Patienten. Der BMI-Wert unterscheidet sich bei beiden Geschlechtern kaum (Frauen: $28,5 \text{ kg/m}^2$, Männer: $28,4 \text{ kg/m}^2$). Nur das Alter differiert zwischen beiden Gruppen. Die Männer sind mit durchschnittlich 64,6 Jahren rund 4,4 Jahre jünger bei der Operation als die Frauen (Durchschnittsalter: 69 Jahre). Bei der näheren Betrachtung des Patientenkollektivs und der Einteilung bezüglich der Versorgung (zementfrei, teilzementiert, vollzementiert) fallen zunächst Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Größe und des Gewichtes auf. Jüngere Patienten (Durchschnittsalter 57,4 Jahre $\pm 11,4$), die im Durchschnitt auch größer ($172 \text{ cm} \pm 9,3$) und schwerer ($85,2 \text{ kg} \pm 16,4$) waren, wurden vorwiegend mit zementfreien Prothesen versorgt. Ältere Patienten (Durchschnittsalter 74,2 Jahre $\pm 8,2$), die sowohl leichter ($77,8 \text{ kg} \pm 13$), als auch kleiner ($167 \text{ cm} \pm 9,1$) waren, wurden mit zementierten Prothesen versorgt. Einer der Gründe hierfür liegt in dem Wissen, dass künstliche Hüftgelenke nach einigen Jahren zum Teil noch einmal ausgetauscht werden müssen. Der Zement kann dieses Prozedere erschweren, so dass nach Möglichkeit bei jüngeren Patienten weitgehend auf Zement verzichtet wird. Des Weiteren ist die Knochensubstanz des älteren Patienten meist aufgrund von Osteoporose oder degenerativen Erscheinungen nicht mehr ideal für einen zementfreien Gelenkersatz. Ein Vorteil der zementierten Prothesen

gerade im höheren Alter ist die sofortige Belastungsstabilität. Vor allem ältere Patienten sind darauf angewiesen, möglichst schnell wieder mobil zu werden.

Betrachtet man die BMI-Werte der drei Gruppen so unterscheiden sich diese nicht signifikant voneinander (BMI zementfrei: 28,93 kg/m², BMI teilzementiert: 28,38 kg/m², BMI vollzementiert: 27,99 kg/m²). In Bezug auf die Verweildauer kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen. Patienten mit zementierter Prothese lagen im Schnitt 15,62 Tage stationär im Gegensatz zu 13,98 Tagen bei zementfreier Versorgung. Dies ist wohl auf das Alter zurückzuführen, da ältere Patienten allgemein längere Zeit benötigen, um sich von operativen Eingriffen zu erholen und eher an Komorbiditäten leiden als jüngere Patienten.

Die Laborwerte der einzelnen Patienten konnten zum größten Teil vollständig erhoben werden. Dass es im Bezug auf die Operationsdauer zu Unterschieden zwischen den Gruppen kommt, liegt auf der Hand. Die Vorbereitung und Anwendung des Zements führt zu Verzögerungen im Operationsablauf, so dass die Operationsdauer bei den zementierten Hüftgelenken durchschnittlich zehn Minuten über der Zeit der zementfreien Operationen lag (104 bzw. 94 Minuten).

6.2 Analyse der Thrombozytenwerte

In der vorliegenden Studie wurden die Thrombozytopenien ab einem Wert von < 150.000/μl definiert. Demnach lag bereits präoperativ bei 13 Patienten eine Thrombozytopenie vor. Einer dieser Patienten wurde mit einer zementfreien Prothese, acht mit einer teilzementierten und vier mit einer vollzementierten Prothese versorgt. Postoperativ konnten anhand der Werte 76 Thrombozytopenien festgestellt werden; 15 bei zementfrei versorgten Patienten, 38 bei der Verwendung von teilzementierten und 23 bei vollzementierten Implantaten. Bereits am ersten postoperativen Tag waren diese Werte rückläufig und es konnten noch 67 Thrombozytopenien erfasst werden (zementfrei: 14, teilzementiert: 33, vollzementiert: 20). Am Tag der Entlassung waren nur noch bei fünf Patienten Thrombozytenwerte unter 150.000/ μl messbar (zementfrei: 1, teilzementiert: 2, vollzementiert: 2).

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass Patienten, deren Implantate unter Verwendung von Knochenzement implantiert wurden, durchschnittlich eher eine Thrombozytopenie

aufweisen. Da dies jedoch bei mehr Patienten mit einer teilzementierten Prothese der Fall war als bei Patienten mit einem vollzementierten Implantat, ist dieser Effekt wohl nicht allein auf den Knochenzement bzw. die Menge des verwendeten Zementes zurückzuführen. Hinzu kommt, dass diese Patienten meist auch präoperativ relativ niedrige Thrombozytenwerte aufwiesen. Diese Ergebnisse fanden sich zu jedem der einzelnen Messzeitpunkte.

Wenn man Thrombozytopenien mit $< 50.000/\mu\text{l}$ als klinisch relevant betrachtet wurde bei einem Patienten präoperativ eine Thrombozytopenie mit $46.000/\mu\text{l}$ gefunden. Dieser Patient wurde anschließend mit einer vollzementierten Prothese versorgt und wies bei der Operation einen Wert von $63.000/\mu\text{l}$ auf. Am Tag nach dem Eingriff waren noch $44.000/\mu\text{l}$ messbar und bei Entlassung $35.000/\mu\text{l}$. Da dieser Patient als Nebenerkrankung ein Plasmozytom aufwies, sind diese niedrigen Werte wohl eher darauf als auf den Knochenzement zurückzuführen.

Am Operationstag wies ein Patient mit einer teilzementierten Prothese eine Thrombozytopenie von $48.000/\mu\text{l}$ auf. Vor dem Eingriff lag der Wert bei $380.000/\mu\text{l}$, am ersten postoperativen Tag stieg der Wert bereits wieder auf $166.000/\mu\text{l}$ und lag bei Entlassung bei $379.000/\mu\text{l}$. Aufgrund der starken Schwankungen ist in diesem Fall auch eine mögliche Fehlbestimmung in Betracht zu ziehen.

Am ersten postoperativen Tag und bei der Entlassung sind nur die Werte des oben genannten Patienten mit $44.000/\mu\text{l}$ bzw. $35.000/\mu\text{l}$ pathologisch.

Bei der Analyse der Thrombozytenlevel im Verlauf nimmt die Thrombozytenanzahl wie erwartet direkt postoperativ in allen drei Gruppen ab. Die nach der Operation bestimmten Thrombozytenkonzentrationen sind bei den zementfrei versorgten Patienten um durchschnittlich $57.000/\mu\text{l}$ (± 33.500), bei den teilzementierten um $56.000/\mu\text{l}$ (± 37.800) und bei den vollzementierten um $65.000/\mu\text{l}$ (± 40.100) gefallen.

Am ersten postoperativen Tag sind die Thrombozyten der zementfrei versorgten Patienten im Vergleich zum präoperativen Wert nur noch leicht gefallen ($- 58.000/\mu\text{l}$, ± 38.700). Bei den Patienten mit teilzementierten und vollzementierten Prothesen kann bereits am ersten postoperativen Tag ein leichter Anstieg der Thrombozyten registriert werden (teilzementiert: $-49.000/\mu\text{l}$, ± 36.100 ; vollzementiert: $-58.000/\mu\text{l}$, ± 42.500). Am Entlassungstag ist es bereits zu einer überschießenden Vermehrung der Thrombozyten

in allen drei Gruppen gekommen. Die Thrombozytenkonzentration in der zementfreien Gruppe hat nun gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 163.000/ μ l (\pm 98.000) zugenommen. In der teilzementierten Kohorte stiegen die Werte um durchschnittlich 165.000/ μ l (\pm 90.000) und bei den Vollzementierten nicht ganz so stark um 154.000/ μ l (\pm 96.000).

Der Unterschied zwischen den zementfreien und den vollzementierten Patienten am OP-Tag liegt mit $p= 0,067$ dem Signifikanzniveau von $p= 0,05$ sehr nahe. Dieser Unterschied ist jedoch bereits am ersten postoperativen Tag nicht mehr zu messen. Hier liegen die Thrombozytenwerte bei 79,87 % (\pm 11,46 %), 80,64 % (\pm 12,55 %) bzw. 78,92 % (\pm 14,44 %) des Ausgangswertes bei $p= 0,499$. Zum Zeitpunkt der Entlassung kommt es zu einer überschießenden Vermehrung der Thrombozyten. Es werden Durchschnittswerte von 163,55 % (\pm 41,98) bei den zementfreien, 170,61 % (\pm 40,40) bei den teilzementierten und 161,98 % (\pm 39) bei den vollzementierten Implantaten bei $p= 0,107$ gefunden. Diese Werte sind auf eine postoperative reaktive Thrombozytose zurückzuführen (Bading, Blank et al. 1994; Nigg 2008)

Die Änderung der Thrombozytenkonzentrationen fällt im Vergleich der drei Gruppen eher gering aus. Zwischen den zementfreien und den vollzementierten Prothesen kommt es letztlich zu einem Unterschied von etwa 3,5 % (zementfrei: 219.000/ μ l \pm 63.500 (79,61% des Ausgangswertes) vs. vollzementiert: 198.000/ μ l \pm 61.700 (76,05% des Ausgangswertes) am Operationstag.

Um einen Alterseffekt bezüglich der Thrombozyten auszuschließen, bildeten wir drei Subgruppen aus unserem Gesamtkollektiv. Wir betrachteten die Patienten unter 60 Jahre ($n= 100$), die Patienten zwischen 60 und 80 Jahre ($n= 367$) und die Patienten über 80 ($n= 32$) Jahre. Die Größen der einzelnen Subgruppen unterschieden sich sehr stark. Dennoch entschieden wir uns für diese Einteilung, da sie uns klinisch relevant erschien. Die meisten operierten Patienten sind zwischen 60 und 80 Jahre alt, weshalb wir besonders dieses Kollektiv betrachten wollten. Bei der Alterskorrelation der Thrombozyten stellte sich heraus, dass das Alter und der Thrombozytengehalt negativ miteinander korrelieren (-0,103 mit $p= 0,027$ bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$). Der zuvor gesehene Effekt, dass bei Zementierung des künstlichen Gelenkes weniger Thrombozyten messbar sind, ist also nicht zwangsläufig auf die Wirkung des PMMA zurückzuführen,

sondern kann ebenso einen Alterseffekt darstellen. Bei dem geringen Unterschied von gerade mal 3,5 % ist es schwer festzustellen, welcher Anteil auf welche Variable zurückzuführen ist. Das Alter scheint jedoch nur einen geringen Einfluss zu haben, da die negative Korrelation nur direkt postoperativ einen signifikanten Wert ($p=0,027$ bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$) erreicht. Da es bei den Erythrozyten am Operationstag zu keinem wesentlichen Unterschied der Konzentrationen zwischen den Gruppen kommt, ist davon auszugehen, dass der Effekt bei den Thrombozyten nicht auf den intraoperativen Blutverlust zurückzuführen ist. Am ersten postoperativen Tag zeigt sich dann ein relativ großer Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Erythrozytengehaltes. Durch die Verwendung von Zement verlieren die Patienten weniger Blut während der Operation und weisen einen um etwa 4% höher liegenden Erythrozytengehalt postoperativ (vollzementiert: 75%, zementfrei: 71%) und bei Entlassung (vollzementiert: 80%, zementfrei: 77%) auf. Der Zement verschließt die Blutungsquellen aus dem Knochen rasch und sicher, so dass der Austritt der Erythrozyten schnell gestoppt werden kann. Wird nur der Schaft zementiert, kommt es zu einem mittleren Blutverlust, der, gemessen anhand der Erythrozytenkonzentrationen, zwischen den zementfreien und den vollzementierten Implantaten liegt (Abb. 15). Dies wird auch anhand des gemessenen Hb-Wertes verdeutlicht, der bei den vollzementierten Patienten prozentual weniger abfällt ($p=0,014$ am ersten postoperativen Tag bzw. $p=0,008$ bei Entlassung bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$) als bei den zementfrei implantierten Prothesen. Der Hb-Wert in absoluten Zahlen liegt jedoch nach zementfreier Implantation am Operationstag mit $11,0 \text{ mg/dl} (\pm 1,5 \text{ mg/dl})$ höher als bei den teilzementierten ($10,6 \text{ mg/dl} \pm 1,3 \text{ mg/dl}$) und den vollzementierten Gelenken ($10,3 \text{ mg/dl} \pm 1,4$) (Tab. 5). Die zementfrei versorgten Patienten wiesen jedoch bereits präoperativ im Durchschnitt einen höheren Hb-Wert auf ($14,4 \text{ mg/dl}, \pm 14,9 \text{ mg/dl}$; zementiert: $13,7 \text{ mg/dl}, \pm 14,5 \text{ mg/dl}$). Leider konnte nicht nachvollzogen werden, wie viel Volumen die Patienten während der Operation appliziert bekamen und in wie fern es dadurch zu einer Verdünnung des Blutes kam. Es ist aber davon auszugehen, dass diese Einschränkung alle Gruppen gleichermaßen betrifft und somit bei unserer Fragestellung vernachlässigt werden kann.

6.3 Analyse der Leukozytenwerte

Bei der Analyse der Leukozytenkonzentrationen fällt auf, dass die Werte bei den nicht-zementierten Patienten deutlich über den Werten der mit Zement versorgten Patienten liegen. Wurde kein Zement verwendet, so lagen die Werte postoperativ bei 200% des Ausgangswertes und somit etwa 35% über den Werten der vollzementierten Patienten. Da bei der Alterskorrelation der Leukozyten dieser Effekt nicht ausgelöscht wird, ist davon auszugehen, dass das Alter hier keinen wesentlichen Einfluss nimmt. Vielmehr stellt sich die Frage, ob die Leukozyten sich in den drei Gruppen unterschiedlich verhalten. Eine Möglichkeit bestünde darin, dass der Zement zu einer Leukozytenaggregation führt, so dass die Leukozyten insgesamt zwar ansteigen, im Verhältnis aber weniger im peripheren Blut gemessen werden können. Andererseits könnte der Zement die Leukozyten auch über toxische Produkte angreifen und zerstören, so dass eine niedrigere Konzentration gemessen wird. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Leukozyten aufgrund des direkten Kontaktes mit der Prothesenoberfläche vermehrt gemessen werden können. Bei Verwendung einer zementfreien Prothese ist die metallische Kontaktoberfläche zwischen Prothese und Blut vergrößert im Gegensatz zur Verwendung von Prothesen mit Knochenzement. Welcher Mechanismus vorliegt, kann anhand unserer retrospektiven Studie nicht festgestellt werden und bietet Anreiz für weitere Untersuchungen. Fest steht jedoch, dass der Zement einen lokalen Einfluss hat, der zu einer systemischen Wirkung führt, die im Blutbild nachweisbar ist.

Neben den Leukozytenkonzentrationen wurde auch das C-reaktive Protein (CRP) als Entzündungsindikator bestimmt. Nach Operationen steigt das CRP innerhalb von 6-10 Stunden an und erreicht sein Maximum nach etwa 48 Stunden; Zu diesem Zeitpunkt führten wir in unserer Studie jedoch keine Messung durch. Das CRP liegt in der zementfreien Gruppe sowohl am ersten postoperativen Tag als auch bei Entlassung jeweils über den Werten der vollzementierten Gruppe. Eine verstärkte Entzündungsreaktion auf den Zement als Fremdkörper scheint demnach nicht vorzuliegen.

6.4 Vergleich mit anderen Studien

Blinic et al. (Blinic, Bozic et al. 2004) untersuchten den Effekt von Knochenzementen (Palacos R, Heraeus Kulzer, Germany; Vertebroplastic TM, DePuy, Acro Med, England) auf die Plättchenaggregation und die partielle Thromboplastinzeit (PTT). In ihrer Studie untersuchten sie die Wirkung von frisch angerührtem, noch viskösem Zement, völlig ausgehärtetem, bereits 24 Stunden altem Zement und von der flüssigen Komponente des Zementgemisches. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Zement weder in frischem noch in älterem Zustand einen Einfluss auf die Plättchenaggregation ausübt. Die PTT wurde anhand einer manuellen Technik bestimmt. Sobald sich ein Gerinnsel gebildet hat und es anhand eines Häkchens aus der Lösung entfernt werden kann, wird die Zeit per Stoppuhr gemessen. Diese Technik erscheint eher ungenau zu sein, so dass ein kleiner Effekt auf die PTT eventuell übersehen werden kann. In dieser Studie kam es zu keiner vermehrten Plättchenaggregation oder Plasmakoagulation. Die PTT verlängerte sich lediglich durch Einwirkung des flüssigen Monomers in 6%iger Konzentration. Diese Konzentrationen werden bei Implantation von frisch angerührtem Knochenzement im menschlichen Körper jedoch nicht erreicht, so dass dieser Effekt im klinischen Alltag vernachlässigt werden kann. Cenni et al. (Cenni, Ciapetti et al. 2001) untersuchten die Wirkung von Knochenzement auf die aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) und die Erythrozyten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Knochenzement zu keiner vermehrten Hämolyse führt und die aPTT nicht verlängert wird. In dieser Studie wurde die Zementwirkung jedoch nicht durch direkten Kontakt zwischen Blut und Zementkörper untersucht; vielmehr wurden die Zementkörper nach einer Stunde bzw. nach sieben Tagen in eine Lösung aus phosphate buffered saline (PBS) gegeben. Anschließend erfolgte eine Inkubation für 72 Stunden bei 37°C. Da die Zementkörper erst nach einiger Zeit in die Lösung gegeben wurden, fehlt hier die Aushärtungsphase, in der der größte Anteil des Monomers freigesetzt wird und somit der wohl größte Effekt ausgeübt wird. Eine weitere Schwäche scheint die Methode zu sein, die Erythrozyten nur mit den Lösungen anstatt mit dem Zementkörper an sich in Kontakt zubringen. Dies würde die Situation im Organismus wohl am ehesten widerspiegeln. Des Weiteren wurde nicht untersucht, wie viel Restmonomer oder andere Bestandteile des Zements sich überhaupt in den Lösungen befanden, was eine Beurteilung der Ergebnisse zusätzlich erschwerte. In einer anderen Studie von Cenni und Granchi et al. (Cenni, Granchi et al. 2002) zeigte sich ein

signifikanter Abfall der Thrombozyten nach dem Kontakt mit Palacos R-Zement (Merck, Wehrein, Germany) und Zimmer L. V. C. (Zimmer, IN, USA). Nach der Polymerisation des Zements erfolgte eine 15-minütige Pause, bevor der Zement dann mit plättchenreichem Plasma (PRP) in Verbindung gebracht wurde. Eggert et al. (Eggert, Huland et al. 1974) gehen jedoch in ihrer Studie davon aus, dass die Freisetzung des Monomers in den ersten zwei bis drei Minuten stattfindet, Schönfeld et al. (Schoenfeld, Conard et al. 1979) weiten den Bereich auf etwa 15 Minuten aus. Sie gehen davon aus, dass die toxischen Effekte während oder kurz nach der Polymerisationsreaktion stattfinden und führen sie auf einen relativ großen Anteil von freiem Monomer zurück. Diese Phase wird in der Studie von Cenni und seinen Mitarbeitern nicht berücksichtigt. Die Plättchenzählung nach 30 Minuten Inkubation mit dem Zement erfolgte per Mikroskop; dieses Vorgehen beinhaltet eine mögliche Fehlerquelle bzw. Ungenauigkeit. Des Weiteren konnten die Autoren eine erhöhte β -Thromboglobulin-Freisetzung verzeichnen und führten diese auf eine vermehrte Plättchenaktivierung zurück. Aus ihren in vitro-Experimenten schlussfolgern Cenni et al., dass der zytotoxische Effekt eventuell von dem Differenzierungsgrad der Zellen abhängt und bei kernlosen Zellen, wie Erythrozyten oder Thrombozyten nicht mehr nachweisbar ist und diese anderen Effekten unterliegen. Palacos R hat laut ihrer Studie einen apoptotischen Effekt auf Lymphozyten, die in unserer Studie allerdings nicht bestimmt wurden. Sie beschreiben einen größeren Effekt auf die Thrombozytenaktivität, wenn der BPO-Anteil im Puder gering, der N,N-DMPT-Anteil im flüssigen Monomer größer als 2% ist und Zirkondioxid (ZrO_2) als röntgendichtes Medium verwendet wird. All diese Kriterien treffen auf den von uns verwendeten Palacos R-Zement zu. Wir konnten in unserem Kollektiv jedoch keine signifikante Änderung der Thrombozyten nachweisen; der β -Thromboglobulinwert wurde in unseren vorliegenden Routinelaboren nicht mitbestimmt. Die Autoren Hong et al. (Hong 1999) zeigten in einer Studie, dass der Kontakt von Titan mit Blut einen Anstieg von β -Thromboglobulin und somit eine Steigerung der Thrombozytenaktivität bewirkt. Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass der Kontakt mit der titaniumhaltigen Prothese eventuell auch zu einer Änderung der Thrombozytenanzahl führen könnte.

Gebauer et al. (Gebauer 1984) untersuchten und verglichen einen PMMA-basierten Zement (Palacos) und einen neu entwickelten Zement namens Procrylat, der kein PMMA als Grundlage enthält. In ihrer Studie führten sie sowohl in vitro- als auch in

vivo-Experimente durch. In ihren in vitro-Experimenten untersuchten sie den Temperaturanstieg, die Volumenänderung während der Polymerisation, die mechanische Festigkeit sowie die Wasseraufnahme bei Lagerung in Ringerlösung. Des Weiteren wurden ein Hämolyse-Test mit anschließender spektrophotometrischer Bestimmung des zentrifugierten Überstandes sowie der Born-Test durchgeführt. Dieser eignet sich zur Bestimmung der Aggregationsfreudigkeit der Thrombozyten. Die Thrombozytenanzahl wurde jeweils vor und nach der Inkubation des Blutes mit dem Zement bestimmt. Phasenmikroskopisch wurde dann der Anteil der gereizten Thrombozyten bestimmt, der durch eine Formveränderung sichtbar wird und auf eine erhöhte Aggregationsbereitschaft hinweist. Die in vivo-Experimente wurden anhand von Kaninchen durchgeführt. Jeweils sechs Kaninchen wurde der Palacos-Zement bzw. der Procrylat-Zement eingepflanzt. Anschließend wurden Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten abgenommen und die Thrombozytenreizformen und Thrombozytenanzahl bestimmt sowie der Born-Test durchgeführt. Beide Untersuchungen ergaben keine Reduktion der Thrombozytenanzahl und keinen Anhalt für eine Hämolyse. Die in vitro-Experimente mit dem Knochenzement Palacos zeigten sogar einen geringfügigen Anstieg der Thrombozytenzahl. Bei dem in vivo angewandten Knochenzement Sulfix konnte kein Einfluss auf die Thrombozytenzahl nachgewiesen werden.

7 Zusammenfassung

Polymethylmethacrylat (PMMA) ist in der orthopädischen Chirurgie weit verbreitet und weist seit Jahrzehnten gute Ergebnisse auf. Thrombozytopenien werden immer wieder im Zusammenhang mit Hüfttotalendoprothesen beschrieben (Hüft-TEP). In verschiedenen in vitro-Studien wird diskutiert, ob die Verwendung von Knochenzement ein möglicher Ursprung für toxische Stoffe sein könnte, die die Thrombozytenfunktion und das Überleben jener beeinflussen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, Patientendaten nach postoperativen Thrombozytopenien und der vorliegenden Fixationsart der Implantate zu analysieren und einen möglichen Zusammenhang aufzudecken.

Trotz des erfolgreichen Einsatzes von PMMA kommt es doch immer wieder zu Nebenwirkungen: intraoperative kardiovaskuläre Reaktionen wie Hypotension (Powell, McGrath et al. 1970), Arrhythmien (Schulitz, Koch et al. 1971) und plötzlicher Herztod (Powell, McGrath et al. 1970). Die Theorien bezüglich der Gründe für diese Komplikationen sind vielfältig. Ein postoperativer Abfall der Thrombozyten im peripheren Blut wird meist der Operation selbst oder aber dem niedermolekularen Heparin zugeschrieben, das postoperativ zur Vermeidung einer tiefen Beinvenenthrombose gegeben wird (Bading, Blank et al. 1994). Auch PMMA-haltiger Knochenzement steht in in vitro-Studien unter Verdacht, mit der Funktion und dem Überleben der Thrombozyten zu interferieren. Cenni et al. konnten einen signifikanten Abfall der Thrombozyten bei Verwendung einiger PMMA-haltiger Zemente nachweisen (Cenni, Granchi et al. 2002). Gebauer et al. (Gebauer 1984) hingegen konnten einen Anstieg verzeichnen.

In dieser vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 499 Patienten, die sich zwischen dem 01.07.2005 und dem 06.06.2007 einer Hüfttotalendoprothesen-Operation im Universitätsklinikum Marburg unterzogen, erhoben. Von diesen Patienten wurden 123 (24,6%) mit einer vollzementierten, 227 (45,5%) mit einer teilzementierten (Schaft zementiert, Pfanne zementfrei) und 149 (29,9%) mit einer zementfreien Prothese versorgt. Bei dem verwendeten Zement handelt es sich jeweils um Refobacin Palacos R+G von Heraeus Kulzer (Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland).

Folgende Daten wurden aus den Krankenakten und dem krankenhausinternen Informationssystem ORBIS gewonnen: Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Operation, Größe

und Gewicht, BMI, Art der Fixation (vollzementiert, teilzementiert, zementfrei), Operationsindikation und Dauer der Operation. Des Weiteren wurden Blutentnahmen am Tag vor der Operation, am Abend des Operationstages, am ersten postoperativen Tag und am Entlassungstag bzw. um den 10. postoperativen Tag vorgenommen. Bestimmt wurden: Natrium, Kalium, Calcium, alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase, Protein, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten, CRP, PT, aPTT und Fibrin. Die postoperative Gabe von Fresh Frozen Plasma und die präoperative Antikoagulationsmedikation wurden ebenfalls erfasst.

Die Nullhypothese dieser Studie ist, dass nach der Operation kein Unterschied in den Thrombozytenkonzentrationen zwischen den Gruppen, die mit bzw. ohne Zement versorgt wurden, besteht.

Die Analyse des Kollektivs weist signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor allem im Bezug auf das Alter, auf: Patienten, die ohne Zement versorgt wurden, waren signifikant jünger als die Patienten, die mit einer voll- oder teilzementierten Prothese versorgt wurden. Ebenso waren die präoperativen Thrombozytenkonzentrationen in der zementfreien Gruppe signifikant höher.

Eine Korrelationsanalyse von Alter und Thrombozytenkonzentration ergab einen signifikanten Zusammenhang ($r = -0,103$, $p < 0,027$). Das bedeutet, dass die Thrombozytenkonzentrationen im Alter etwas niedriger sind als bei jüngeren Menschen.

Am Abend des Operationstages konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des Abfalls der Thrombozytenkonzentrationen festgestellt werden. Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Variablen konnte zu keinem der Messzeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Patienten, die ohne Knochenzement versorgt wurden, wiesen im Mittel eine Thrombozytenkonzentration von 79,61% des Ausgangswertes ($219.000/\mu\text{l}$ ($\pm 63.500/\mu\text{l}$)) und Patienten mit einer vollzementierten Prothese Werte von 76,05% ($198.000/\mu\text{l}$ ($\pm 61.700/\mu\text{l}$)) auf. Diese Differenz der Thrombozytenkonzentrationen von etwa 3,5% war nicht signifikant ($p = 0,067$ bei einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$).

Der Anteil der postoperativen Thrombozytopenien ($< 150.000/\mu\text{l}$) war in der zementierten Gruppe etwas höher und betraf hauptsächlich Patienten, die bereits präoperativ rela-

tiv niedrige Werte aufwiesen. Die gemessenen Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Mit Hilfe der hier dargestellten Daten kann davon ausgegangen werden, dass PMMA-haltige Knochenzemente die Thrombozyten in keiner klinisch relevanten Dimension beeinflussen.

8 Summary

Polymethylmethacrylate (PMMA) as bone cement is widely used in orthopaedic surgery with good clinical results. Thrombocytopenia has been described to occur after total hip arthroplasty (THA). It has been discussed in several *in vitro* studies whether the application of bone cement could be a possible origin for toxic agents that interfere with platelet function and survival. The aim of this study was to screen patient data for postoperative thrombocytopenia and the level of platelet concentrations in dependence of the fixation method of the THA. Although the fixation of implants using PMMA has been a very successful concept for the last decades, some side-effects have been observed. These include intraoperative cardiovascular reactions like hypotension (Powell, McGrath et al. 1970), arrhythmia (Schulitz, Koch et al. 1971) and even cardiac arrest (Powell, McGrath et al. 1970). There are many different theories about the cause of such reactions.

Postoperative drops of platelet levels in peripheral blood are usually attributed to the intervention itself or to low molecular weight heparin, that is largely applied for prevention of deep vein thrombosis in THA (Bading, Blank et al. 1994). However, PMMA bone cement has been under suspicion to interfere with platelet function and survival in experimental *in vitro* studies. Cenni et al. found a significant decrease in platelet numbers for some PMMA cements (Cenni, Granchi et al. 2002). Gebauer et al. showed a significant increase.

In this retrospective approach 499 consecutive THA were included. Of these, 123 (24.6%) patients received a fully cemented, 227 (45.5%) a partially cemented (stem cemented, sup uncemented) and 149 (29.9%) a fully cemented prosthesis. Refobacin Palacos R+G bone cement was used in all cemented procedures (Heraeus Kulzer, Wehrheim, Germany). The following data were collected from medical records: gender, age at time of operation, patients' height and weight, body mass index (BMI), type of component fixation (cemented, partially cemented or uncemented), indication and duration of the operation. At the author's institution, blood samples were taken on the day prior to surgery, the evening after THA, on the first postoperative day and the day before discharge: Sodium, potassium, calcium, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, protein, leucocytes, erythrocytes, haemoglobin, haematocrit, MCH, MCV,

MCHC, platelets, CRP, PT, aPTT and fibrin levels were recorded. Blood or fresh frozen plasma transfusions were recorded as well as anticoagulation regimens prior to THA.

The null hypothesis was that there is no difference in platelet levels after THA between patients with cemented or uncemented technique at the day of operation.

Analysis of demographics at index procedure showed significant differences between the two subgroups. This is mainly attributable to the fact that patients receiving an uncemented prosthesis were significantly younger. Also were the preoperative platelet concentrations significantly higher in the uncemented group. Correlation analysis revealed a significant connection between patient age and platelet count ($r = -0.103$, $p < 0.027$), which means that Thrombocyte levels tend to be lower with higher age. There were no differences in between groups in postoperative platelet level drops as recorded the evening after THA. Student's t-tests for independent variables delivered no statistically significant differences for the differences in platelet concentrations between groups at any point in time. The percentage of postoperative relative thrombocytopenia ($< 150.000/\mu\text{l}$) was slightly higher in the cemented group and was mainly found in patients that had relatively low preoperative Thrombocyte levels. These differences were not statistically significant.

From the data presented in this study it can be concluded that PMMA bone cement does not affect platelets at a clinically relevant dimension in THA.

9 Verzeichnisse

9.1 Literaturverzeichnis

Adams, J. H., D. I. Graham, et al. (1972). "Fat embolism and cerebral infarction after use of methylmethacrylic cement." British Medical Journal **3**(5829): 740-1.

Andersen, K. H. (1983). "Air aspirated from the venous system during total hip replacement." Anaesthesia **38**(12): 1175-8.

Babinski, M. F. and M. Albin (1981). "Air embolism in hip surgery." Anaesthesia **36**(3): 329-30.

Bading, B., S. G. Blank, et al. (1994). "Augmentation of calf blood flow by epinephrine infusion during lumbar epidural anesthesia." Anesthesia & Analgesia **78**(6): 1119-24.

Barrack, R. L., Mulroy, R. D., Harris, W. H. (1992). "Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty." J Bone Joint Surg **74-B**: 385-9.

Bengtson, A., M. Larsson, et al. (1987). "Anaphylatoxin release in association with methylmethacrylate fixation of hip prostheses." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **69**(1): 46-9.

Bergqvist, D., G. Benoni, et al. (1996). "Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement.[see comment]." New England Journal of Medicine **335**(10): 696-700.

Beusch, S. J., Kühn, K.-D., (2003). "Knochenzemente auf der Basis von Polymethylmethacrylat." Orthopäde **32**: 41-50.

Biehl, G., J. Harms, et al. (1974). "Experimentelle Untersuchungen über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzement. Intraoperative Temperaturmessungen bei normaler Blutzirkulation und in Blutleere." Archiv für Orthopädische und Unfall-Chirurgie **78**(1): 62-9.

Blinic, A., M. Bozic, et al. (2004). "Methyl-methacrylate bone cement surface does not promote platelet aggregation or plasma coagulation in vitro." Thrombosis Research **114**(3): 179-84.

Bredbacka, S., M. Andreen, et al. (1987). "Activation of cascade systems by hip arthroplasty. No difference between fixation with and without cement." Acta Orthopaedica Scandinavica **58**(3): 231-5.

Breed, A. L. (1974). "Experimental production of vascular hypotension, and bone marrow and fat embolism with methylmethacrylate cement. Traumatic hypertension of bone." Clinical Orthopaedics & Related Research(102): 227-44.

Breusch, M. (2005). The Well-Cemented Total Hip Arthroplasty.

Buchholz, H. W. and H. Engelbrecht (1970). "Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos." Chirurg **41**(11): 511-5.

Byrick, R. J., R. S. Bell, et al. (1989). "High-volume, high-pressure pulsatile lavage during cemented arthroplasty." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **71**(9): 1331-6.

Cenni, E., G. Ciapetti, et al. (2001). "Evaluation of the effect of seven acrylic bone cements on erythrocytes and plasmatic phase of coagulation." Biomaterials **22**(11): 1321-6.

Cenni, E., G. Ciapetti, et al. (2001). "Evaluation of tissue-factor production by human endothelial cells incubated with three acrylic bone cements." Journal of Biomedical Materials Research **55**(1): 131-6.

Cenni, E., G. Ciapetti, et al. (2001). "No effect of methacrylate-based bone cement CMW 1 on the plasmatic phase of coagulation, red blood cells and endothelial cells in vitro." Acta Orthopaedica Scandinavica **72**(1): 86-93.

Cenni, E., D. Granchi, et al. (2002). "Platelet activation after in vitro contact with seven acrylic bone cements." Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition **13**(1): 17-25.

Charnley, J. (1964). "The bonding of prosthesis to bone cement." Bone Joint Surg. Br. **46**: 518-529.

Christie, J., R. Burnett, et al. (1994). "Echocardiography of transatrial embolism during cemented and uncemented hemiarthroplasty of the hip." Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume **76**(3): 409-12.

Clarke, M. T., J. S. Green, et al. (1998). "Cement as a risk factor for deep-vein thrombosis. Comparison of cemented TKR, uncemented TKR and cemented THR." Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume **80**(4): 611-3.

Cohen, C. A. and T. C. Smith (1971). "The intraoperative hazard of acrylic bone cement: report of a case." Anesthesiology **35**(5): 547-9.

Colwell, C. W., Jr. and T. E. Spiro (1995). "Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep vein thrombosis after hip arthroplasty." Clinical Orthopaedics & Related Research(319): 215-22.

Comerota, A. J., G. J. Stewart, et al. (1989). "Operative venodilation: a previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis." Surgery **106**(2): 301-8 discussion 308-9.

Cooke, E. D., S. A. Bowcock, et al. (1975). "Serum fibrin(ogen) degradation products in diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after hip surgery." Lancet **2**(7924): 51-4.

Crout, D. H., J. A. Corkill, et al. (1979). "Methylmethacrylate metabolism in man. The hydrolysis of methylmethacrylate to methacrylic acid during total hip replacement." Clinical Orthopaedics & Related Research(141): 90-5.

Dahl, O. E. (1997). "Cardiorespiratory and vascular dysfunction related to major reconstructive orthopedic surgery." Acta Orthopaedica Scandinavica **68**(6): 607-14.

Dahl, O. E., G. Andreassen, et al. (1997). "Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin)[see comment]." Thrombosis & Haemostasis **77**(1): 26-31.

Dahl, O. E., L. J. Garvik, et al. (1994). "Toxic effects of methylmethacrylate monomer on leukocytes and endothelial cells in vitro.[erratum appears in Acta Orthop Scand 1995 Aug;66(4):387]." Acta Orthopaedica Scandinavica **65**(2): 147-53.

Dahl, O. E., H. Johnsen, et al. (1992). "Intrapulmonary thrombin generation and its relation to monomethylmethacrylate plasma levels during hip arthroplasty." Acta Anaesthetologica Scandinavica **36**(4): 331-5.

Dahl, O. E., I. Molnar, et al. (1988). "Studies on coagulation, fibrinolysis, kallikrein-kinin and complement activation in systemic and pulmonary circulation during hip arthroplasty with acrylic cement." Thrombosis Research **50**(6): 875-84.

Dahl, O. E., T. Pedersen, et al. (1993). "Sequential intrapulmonary and systemic activation of coagulation and fibrinolysis during and after total hip replacement surgery." Thrombosis Research **70**(6): 451-8.

Dahl, O. E., A. B. Westvik, et al. (1994). "Effect of monomethylmethacrylate on procoagulant activities of human monocytes and umbilical vein endothelial cells in vitro.[erratum appears in Thromb Res 1995 Sep 15;79(5-6):531]." Thrombosis Research **74**(4): 377-87.

Draenert, K. (1981). "Histomorphology of the bone-to-cement interface: remodeling of the cortex and revascularization of the medullary canal in animal experiments. The John Charnley Award Paper." The Hip: 70-110.

Draenert, K. (1983). "Zur Technik der Zementverankerung."

Dustmann, H. O., K. P. Schulitz, et al. (1972). "Fettembolie nach Anwendung von Knochenzement bei Hüftgelenkersatz. Tierexperimentelle Untersuchung." Archiv für Orthopädische und Unfall-Chirurgie **72**(2): 114-21.

Ege, W., Scheuermann, H. (1987). "Freisetzung von Restmonomer und N,N-dimethyl-p-toluidin aus Knochenzementen während der Aushärtung und bei Langzeitlagerungen-Eine in-vitro-Untersuchung." Aktuelle Probleme Chirurgie und Orthopädie **31**: 79-82.

Eggert, A., H. Huland, et al. (1974). "Der Übertritt von Methylmethacrylat-Monomer in die Blutbahn des Menschen nach Hüftgelenkersatzoperationen." Chirurg **45**(5): 236-42.

Ellis, R. H. (1973). "Hypotension and methylmethacrylate cement." British Medical Journal **1**(5847): 236.

Eriksson, B. I., P. Kalebo, et al. (1991). "Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **73**(4): 484-93.

Evans, R. D., M. G. Palazzo, et al. (1989). "Air embolism during total hip replacement: comparison of two surgical techniques." British Journal of Anaesthesia **62**(3): 243-7.

Fabbri, G., S. Perin, et al. (1996). "Pulmonary embolism associated with use of bone cement during hip arthroplasty." Chirurgia Degli Organi di Movimento **81**(4): 347-9.

Fowler, A. W. (1972). "Methylmethacrylic cement and fat embolism." British Medical Journal **4**(5832): 108.

Francis, C. W., V. J. Marder, et al. (1986). "Lower risk of thromboembolic disease after total hip replacement with non-cemented than with cemented prostheses." Lancet **1**(8484): 769-71.

Francis, C. W., V. D. Pellegrini, Jr., et al. (1989). "Prevention of venous thrombosis after total hip arthroplasty. Antithrombin III and low-dose heparin compared with dextran 40." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **71**(3): 327-35.

Fredin, H. and B. Rosberg (1986). "Anaesthetic techniques and thromboembolism in total hip arthroplasty." European Journal of Anaesthesiology **3**(4): 273-81.

Fredin, H. O. and A. S. Nillius (1982). "Fatal pulmonary embolism after total hip replacement." Acta Orthopaedica Scandinavica **53**(3): 407-11.

Fregert, S. (1983). "Occupational hazards of acrylate bone cement in orthopaedic surgery." Acta Orthop Scand **54**: 787-9.

Gebauer, D., Stecher, A., v. d. Goltz, A. (1984). "Erste Untersuchungsergebnisse mit einem neuen Knochenzement ohne PMMA-Beimischung." medwelt Forschung und Praxis **35**: 411-417.

Gresham, G. A., A. Kuczynski, et al. (1971). "Fatal fat embolism following replacement arthroplasty for transcervical fractures of femur." British Medical Journal **2**(5762): 617-9.

Heinrich, H., P. Kremer, et al. (1985). "Transoesophageale zweidimensionale Echokardiographie bei Huftendoprothesen." Anaesthesist **34**(3): 118-23.

Heisel, C., M. Clarius, et al. (2001). "Thromboembolische Komplikationen bei der Verwendung von Knochenzement in der Huftendoprothetik--Pathogenese und Prophylaxe." Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete **139**(3): 221-8.

Henrichsen, E., Jansen, K., Krogh-Poulson, W., (1953). "Experimental investigation of the tissue reaction to acrylic plastics." Acta Orthop Scand **22**: 141-146.

Hofmann, S., G. Huemer, et al. (1995). "Pathophysiologie der Fettembolie in der Orthopädie und Traumatologie." Orthopäde **24**(2): 84-93.

Homsy, C. A., H. S. Tullos, et al. (1972). "Some physiological aspects of prosthesis stabilization with acrylic polymer." Clinical Orthopaedics & Related Research **83**: 317-28.

Hong, J., Andersson, J., Ekdahl, K. N. (1999). "Titanium is a highly thrombogenic bio-material: possible implications for osteogenesis." Thrombosis & Haemostasis **82** (1): 58-64.

Huiskes, R. (1980). "Some fundamental aspects of human joint replacement. Analyses of stresses and heat conduction in bone-prosthesis structures." Acta Orthopaedica Scandinavica. Supplementum **185**: 1-208.

Hullinger, L. (1962). Untersuchungen über die Wirkung von Kunstharzen in Gewebekulturen. Arch. Orthop. Unf. Chir. **54**: 581.

Jensen, J. S., Trap, B., Skydsgaard, K. (1991). "Delayed contact hypersensitivity and surgical glove penetration with acrylic bone cements." Acta Orthop Scand **62**: 24-28.

Kakkar, V. V., P. J. Fok, et al. (1985). "Heparin and dihydroergotamine prophylaxis against thrombo-embolism after hip arthroplasty." Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume **67**(4): 538-42.

Kallos, T., J. E. Enis, et al. (1974). "Intramedullary pressure and pulmonary embolism of femoral medullary contents in dogs during insertion of bone cement and a prosthesis." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **56**(7): 1363-7.

Kim, K. C. and M. A. Ritter (1972). "Hypotension associated with methyl methacrylate in total hip arthroplasties." Clinical Orthopaedics & Related Research **88**: 154-60.

Kim, Y. H. (1990). "The incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented knee replacement." Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume **72**(5): 779-83.

Kim, Y. H. and V. E. Kim (1991). "Factors leading to low incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented total knee arthroplasty." Clinical Orthopaedics & Related Research(273): 119-24.

Kim, Y. H. and J. S. Suh (1988). "Low incidence of deep-vein thrombosis after cementless total hip replacement." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **70**(6): 878-82.

Kühn, K. D. (2000). Bone Cements, Springer Verlag.

Labitzke, R. and M. Paulus (1974). "Intraoperative Temperaturmessungen in der Hüftchirurgie während der Polymerisation des Knochenzementes Palacos." Archiv für Orthopädische und Unfall-Chirurgie **79**(4): 341-6.

Laing, P. G. (1973). "Letter: cardiac arrest following acrylic-cement implants." Anesthesia & Analgesia **52**(6): 999-1000.

Lamade, W. R., W. Friedl, et al. (1995). "Bone cement implantation syndrome. A prospective randomised trial for use of antihistamine blockade." Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery **114**(6): 335-9.

Lassen, M. R., L. C. Borris, et al. (1998). "Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study." Thrombosis Research **89**(6): 281-7.

Laupacis, A., C. Rorabeck, et al. (1996). "The frequency of venous thrombosis in cemented and non-cemented hip arthroplasty." Journal of Bone & Joint Surgery - British Volume **78**(2): 210-2.

Leggat, P. A., Kedjarune, U. (2003). "Toxicity of methyl methacrylate in dentistry." Int Dent J **53** (3): 126-31.

Leidinger, W., G. Hoffmann, et al. (2002). "Verminderung von schweren kardialen Komplikationen während der Implantation von zementierten Hüfttotalendoprothesen bei Oberschenkelhalsfrakturen." Unfallchirurg **105**(8): 675-9.

Levy, D. (1990). "The fat embolism syndrome. A review." Clinical Orthopaedics & Related Research(261): 281-6.

Lidgren, L., Bodelind, B., Möller, J. (1987). "Bone cement improved by vacuum mixing and chilling." Acta Orthopaedica Scandinavica **58** (1): 27-32.

Liedloff, H., K. F. Brauckhoff, et al. (1984). "Zur Anwendung von Heparin in Kombination mit Dihydroergotamin zur postoperativen Thromboseprophylaxe bei Hüftgelenkoperationen." Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete **39**(17): 428-31.

Linden, U., Gillquist, J. (1989). "Air inclusion in bone cement. Importance of the mixing technique." Clin Orthop **247**: 148-51.

Maistrelli, G. L., L. Antonelli, et al. (1995). "Cement penetration with pulsed lavage versus syringe irrigation in total knee arthroplasty." Clinical Orthopaedics & Related Research(312): 261-5.

McLaughlin, R. E., C. A. DiFazio, et al. (1973). "Blood clearance and acute pulmonary toxicity of methylmethacrylate in dogs after simulated arthroplasty and intravenous injection." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **55**(8): 1621-8.

Mitsuhata, H., J. Saitoh, et al. (1994). "Methylmethacrylate bone cement does not release histamine in patients undergoing prosthetic replacement of the femoral head." British Journal of Anaesthesia **73**(6): 779-81.

Modig, J., T. Borg, et al. (1983). "Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia." Anesthesia & Analgesia **62**(2): 174-80.

Newens, A. F. and R. G. Volz (1972). "Severe hypotension during prosthetic hip surgery with acrylic bone cement." Anesthesiology **36**(3): 298-300.

Nigg, C. (2008). "Thrombozytose

Leitsymptome: Erhöhte Thrombozytenzahl im peripheren Blutbild." Praxis **97**: 343-350.

Nissen, J. N., Corydon, L. (1985). "Corneal ulcer after exposure to vapours from bone cement (methyl methacrylate and hydroquinone)." Int Arch Occup Environ Health **56** (2): 161-5.

Oest, O., Müller, K., Hupfauer, W. (1975). "Die Knochenzemente."

Peebles, D. J., R. H. Ellis, et al. (1972). "Cardiovascular effects of methylmethacrylate cement." British Medical Journal **1**(5796): 349-51.

Pelling, D. and K. R. Butterworth (1973). "Cardiovascular effects of acrylic bone cement in rabbits and cats." British Medical Journal **2**(5867): 638-41.

Phillips, H., P. V. Cole, et al. (1971). "Cardiovascular effects of implanted acrylic bone cement." British Medical Journal **3**(5772): 460-1.

Pitto, R. P., M. Koessler, et al. (1998). "The John Charnley Award. Prophylaxis of fat and bone marrow embolism in cemented total hip arthroplasty." Clinical Orthopaedics & Related Research(355): 23-34.

Planes, A., N. Vochelle, et al. (1996). "Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo.[see comment]." Lancet **348**(9022): 224-8.

Powell, J. N., P. J. McGrath, et al. (1970). "Cardiac arrest associated with bone cement." British Medical Journal **3**(5718): 326.

Rinecker, H. (1980). "New clinico-pathophysiological studies on the bone cement implantation syndrome." Archives of Orthopaedic & Traumatic Surgery **97**(4): 263-74.

Schlag, G., H. J. Schliep, et al. (1976). "Sind intraoperative Kreislaufkomplikationen bei Alloarthroplastiken des Hüftgelenks durch Methylmethacrylat bedingt." Anaesthesist **25**(2): 60-7.

Schoenfeld, C. M., G. J. Conard, et al. (1979). "Monomer release from methacrylate bone cements during simulated in vivo polymerization." Journal of Biomedical Materials Research **13**(1): 135-47.

Schulitz, K. P., H. Koch, et al. (1971). "Lebensbedrohliche Sofortkomplikationen durch Fettembolie nach Einsetzen von Totalendoprothesen mit Polymethylmethacrylat." Archiv für Orthopädische und Unfall-Chirurgie **71**(4): 307-15.

Seelig, W., U. Ludin, et al. (1989). "Perioperative Risiken und Probleme beim Totalhuftgelenkersatz." Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis **78**(14): 390-3.

Sharrock, N. E., G. Go, et al. (1995). "The John Charnley Award. Thrombogenesis during total hip arthroplasty." Clinical Orthopaedics & Related Research(319): 16-27.

Siebler, G., S. Edler, et al. (1988). "Zur Totalendoprothese bei der Schenkelhalsfraktur des alten Menschen. Eine Analyse von 284 Fällen." Unfallchirurg **91**(7): 291-8.

Stern, S. H. and J. N. Insall (1993). "Hematologic effects of total knee arthroplasty. A prospective evaluation." Clinical Orthopaedics & Related Research(286): 10-4.

Thomas, T. A., I. C. Sutherland, et al. (1971). "Cold curing acrylic bone cement. A clinical study of the cardiovascular side effects during hip joint replacement." Anaesthesia **26**(3): 298-303.

Tronzo, R. G., T. Kallos, et al. (1974). "Elevation of intramedullary pressure when methylmethacrylate is inserted in total hip arthroplasty." Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume **56**(4): 714-8.

Tryba, M., I. Linde, et al. (1991). "Histaminfreisetzung und kardiovaskuläre Reaktionen nach Implantation von Knochenzement bei totalem Huftgelenkersatz." Anaesthesist **40**(1): 25-32.

Wahlig, H. and H. W. Buchholz (1972). "Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Freisetzung von Gentamycin aus einem Knochenzement." Chirurg **43**(10): 441-5.

Wang, J. S., Franzén, H., Jonsson, E., Lindgren, L. (1993). "Porosity of bone cement reduced by mixing and collecting under vacuum." Acta Orthop Scand **64** (2): 143-46.

Wang, J. S., Goodman, S., Franzén, H., Aspenberg, P., Lindgren, L. (1994). "The effects of vacuum mixing on the microscopic homogeneity of bone cement." Europ. J. Exper. Musculoskeletal Res **2**: 159-65.

Wang, J. S., Toksvig-Larsen, S., Müller-Wille, P., Franzén, H., (1996). "Is there any difference between vacuum mixing systems in reducing bone cement porosity?" J Biomed Mater Res (Applied Biomaterials) **33**: 115-19.

Wenda, K., J. Degreif, et al. (1993). "Pathogenesis and prophylaxis of circulatory reactions during total hip replacement." Archives of Orthopaedic & Trauma Surgery **112**(6): 260-5.

Wenda, K., H. Scheuermann, et al. (1988). "Pharmacokinetics of methylmethacrylate monomer during total hip replacement in man." Archives of Orthopaedic & Traumatic Surgery **107**(5): 316-21.

Wille-Jorgensen, P., S. W. Christensen, et al. (1989). "Prevention of thromboembolism following elective hip surgery. The value of regional anesthesia and graded compression stockings." Clinical Orthopaedics & Related Research(247): 163-7.

Woo, R., G. J. Minster, et al. (1995). "The Frank Stinchfield Award. Pulmonary fat embolism in revision hip arthroplasty." Clinical Orthopaedics & Related Research(319): 41-53.

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechterverteilung (n= 499).....	13
Abbildung 2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv.....	15
Abbildung 3: Altersverteilung der weiblichen (li) und männlichen (re) Patienten	15
Abbildung 4: BMI-Verteilung im Gesamtkollektiv.....	16
Abbildung 5: BMI-Verteilung der männlichen (li) und der weiblichen (re) Patienten ..	16
Abbildung 6: Peri- und postoperative Komplikationen.....	18
Abbildung 7: Operationsdauer.....	20
Abbildung 8: Versorgung der Patienten zementfrei (0), teilzementiert (1) und vollzementiert in Abhängigkeit vom Alter	23
Abbildung 9: Kollektivcharakterisierung	24
Abbildung 10: OP-Dauer bei zementfreien, teil- und vollzementierten Implantaten.....	25
Abbildung 12: Vergleich der Thrombozytenkonzentrationsänderungen bei Patienten mit zementfreien und zementierten Prothesen.....	27
Abbildung 13: graphische Darstellung der mittleren Thrombozyten- [$10^3/\mu\text{l}$] und Hämoglobinwerte [g/l] über die Zeit in den einzelnen Subgruppen	30
Abbildung 14: Relative Änderung der Leukozytenkonzentrationen.....	31
Abbildung 15: Relative Änderung der Erythrozytenkonzentrationen.....	32
Abbildung 16: Relative Änderung der Hämoglobinkonzentrationen.....	33
Abbildung 17: Relative Änderung der CRP- und Leukozytenkonzentrationen.....	34
Abbildung 19: Durchschnittliche Verweildauer in Abhängigkeit vom Alter	37

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation nach Barrack.....	7
Tabelle 2: Verteilung der Operationsindikationen im Gesamtkollektiv	14
Tabelle 3: Präoperative Antikoagulation	17
Tabelle 4: Patientendaten der drei Subgruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung)....	24
Tabelle 5: Postoperative Ergebnisse der drei Subgruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung)	29

9.4 Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

B	BPO	Benzoylperoxid
	BMI	Body Mass Index
D	DmpT	Dimethyl-p-Toluidin
I	ISO	International Organization for Standardization
M	MMA	Methylmethacrylat
P	PMMA	Polymethylmethacrylat
T	THA	Total hip arthroplasty

10 Anhang

10.1 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Universitätsprofessoren und Dozenten der Universität Marburg:

Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Berger, Cetin, Daut, Donner-Banzhoff, Feuser, Gerdes, Görg, Grzeschik, Grundmann, Hasilik, Henzel, Herrmann- Lingen, Jungclas, Kann, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Oertel, Plant, Renz, Richter, Röhm, Röper, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Steiniger, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Werner, Wulf.

10.2 Danksagung

Zunächst danke ich Frau Prof. Dr. Fuchs Winkelmann für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. Neubauer für die produktive Diskussion, die diese Studie initiierte.

Meinem Betreuer Dr. Thomas Heyse danke ich für die Einarbeitung in die Thematik, die fachlichen Anregungen und die Unterstützung während dieser Arbeit.

Dr. Jürgen Paletta danke ich für seine unendliche Geduld und die Einführung in den Umgang mit SPSS, sowie sein stets offenes Ohr für statistische Fragen und deren Antworten.

Herrn Prof. Dr. Jan Schmitt danke ich für die Korrektur dieser Arbeit und seine konstruktive Kritik. Seiner Frau Dr. Johanna Schmitt danke ich für die Übersetzung des Papers in die englische Sprache.

Ein großes Dankeschön an Daniela Teubert, die mir immer wieder Mut machte und in statistischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Bei Laura Gerlach, Tobias Honacker, Hanno Huflage, Caroline Maurer, Irini Leifeld, Julia Priller, Björn Weiss, Yasmin Adam, Daniela Teubert, Joachim Risse, Ulla Albrecht, Kathrin Meuser und Marieke Wurps möchte ich mich für eine schöne Studienzeit in Marburg bedanken. War eine tolle Zeit mit Euch!

Hilke Schaubitzer danke ich für die Korrektur dieser Arbeit und die mit ihr verbundenen Denkanstöße.

Nina Glogowski vielen Dank für die stete Unterstützung und den Glauben, dass ich diese Arbeit vollenden werde. Danke für Deine Motivationsschübe!

Meinen Eltern Werner und Betina Baetz, sowie meinem Bruder Jan Baetz, gilt wohl der größte Dank. Ohne Euch wären mein Studium und diese Promotion nicht möglich gewesen. Danke für die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation, für Euer Verständnis und Eure Geduld.