

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für allgemeine Orthopädie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann -

**Ausschluss von Nebenwirkungen einer silberbeschichteten
Tumormegaendoprothese beim Menschen**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Schmidt, Carolin

aus Hamm

2007

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. G. Gosheger
2. Berichterstatter: Prof. Dr. B. Greitemann

Tag der mündlichen Prüfung: 2007-04-24

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für allgemeine Orthopädie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann -
Referent: Priv.-Doz. Dr. G.Gosheger
Koreferent: Prof. Dr. B. Greitemann

Zusammenfassung

Ausschluss von Nebenwirkungen einer silberbeschichteten Tumormegaendoprothese beim Menschen

Schmidt
Carolin

Die Infektionsrate bei onkologischen Patienten mit einer Tumorendoprothese liegt mit bis zu 35% weit über den Ergebnissen der primären Endoprothetik (1-3%). Grund dafür ist zum einen der reduzierte Allgemeinzustand der Patienten aufgrund der malignen Grunderkrankung, aber auch eine begleitende Chemo- oder Strahlentherapie. Des Weiteren besteht eine weitaus größere Fremdoberfläche gegenüber einer herkömmlichen Endoprothese. Die Infektionsprophylaxe stellt somit einen entscheidenden Faktor dar.

Da bestimmte Bakterien in der Lage sind aufgrund spezieller Adhäsionsfaktoren irreversibel an der Prothesenoberfläche zu haften, sind sie relativ unempfindlich gegenüber Antibiotika.

Aufgrund seiner antimikrobiellen Eigenschaft ist Silber in vielen medizinischen Bereichen im Einsatz. Vorteile bestehen vor allem in einer geringeren Resistenzentwicklung und einer lang andauernden Wirkkonzentration.

Ziel dieser Studie war es mögliche Nebenwirkungen silberbeschichteter Tumorendoprothesen auszuschließen. Hierzu wurden im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie 20 Patienten nach Implantation einer silberbeschichteten Tumormegaprothese mit einem 24 monatigen Follow up untersucht. Neben klinischer und radiologischer Verlaufskontrollen wurden regelmäßige Kontrollen der Entzündungswerte, Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie die Silberionenkonzentration im Blut und Urin gemessen.

Es zeigten sich keine Hinweise auf eine lokale oder systemische Argyrose und keine Funktionseinschränkungen der Leber oder Nieren. Des Weiteren lagen die gemessenen Silberionenkonzentrationen im Blut unter den bisher publizierten Richtwerten. In einer weiteren prospektiven Studie muss nun ermittelt werden, ob die Silberbeschichtung einer Megaprothese im Menschen im Vergleich zur herkömmlichen Titanprothese eine Reduktion der periprothetischen Infektionsrate bewirkt.

Tag der mündlichen Prüfung: 2007-04-24

1	<u>EINLEITUNG</u>	3
1.1	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	10
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	11
2.1	STUDIENDESIGN	11
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV	11
2.3	OPERATIONSMETHODE	11
2.4	PRÄOPERATIVE UNTERSUCHUNGEN	12
2.5	POSTOPERATIVE VERLAUFSKONTROLLEN	12
2.6	LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN	13
2.7	HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	14
2.8	BESTIMMUNG DER SILBERIONEN IM URIN, BLUT UND GEWEBE	15
2.8.1	INDUCTIVELY-COUPLED-PLASMA MASS-SPECTROMETRY (ICP-MS)	15
2.8.2	GRAPHITROHR-ATOM ABSORPTIONS-SPEKTROMETRIE (GF-AAS)	18
2.9	SILBERMASSE DER EINGEBRACHTEN IMPLANTATE	20
2.10	METHODENKRITIK	21
2.11	AUSWERTUNG	21
3	<u>ERGEBNISSE</u>	22
3.1	KLINISCHE UNTERSUCHUNG	23
3.2	ENTZÜNDUNGSPARAMETER	25
3.2.1	C-REAKTIVES PROTEIN (CRP)	25
3.2.2	LEUKOZYTEN	28
3.3	LEBERFUNKTIONSPARAMETER	30
3.3.1	GOT DER UNTERSUCHTEN MÄNNER	30
3.3.2	GPT DER UNTERSUCHTEN MÄNNER	33
3.3.3	GGT DER UNTERSUCHTEN MÄNNER	35
3.3.4	GOT DER UNTERSUCHTEN FRAUEN	38

3.3.5	GPT DER UNTERSUCHTEN FRAUEN	40
3.3.6	GGT DER UNTERSUCHTEN FRAUEN	43
3.4	NIERENFUNKTIONSPARAMETER	45
3.4.1	KREATININKONZENTRATION DER UNTERSUCHTEN MÄNNER	45
3.4.2	KREATININKONZENTRATION DER UNTERSUCHTEN FRAUEN	47
3.4.3	GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE (GFR)	49
3.5	SILBERIONENKONZENTRATION IM URIN	51
3.6	SILBERIONENKONZENTRATION IM VOLLBLUT	52
3.7	STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN	54
3.7.1	KORRELATION SILBERMASSE DES IMPLANTATS / AG KONZENTRATION IM BLUT	54
3.7.2	KORRELATION GFR / AG KONZENTRATION IM BLUT	55
3.7.3	VERGLEICH HYPERNEPHROMPATIENTEN / ANDERE PATIENTEN	55
3.7.4	ANSTIEG DER AG KONZENTRATION IM BLUT UND URIN	56
3.8	HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	56
3.8.1	UNTERSUCHUNG DES IMPLANTATLAGERS	56
3.9	POST MORTEM UNTERSUCHUNGEN	58
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>65</u>
5	<u>LITERATUR</u>	<u>76</u>
6	<u>DANKSAGUNG</u>	<u>83</u>
7	<u>LEBENS LAUF</u>	<u>84</u>

1 Einleitung

Durch Arthrose, Traumata, Infektionen und Revisionsoperationen im Bereich der Endoprothetik entstehen knöcherne Defekte des betroffenen Knochens. Die größten Defekte findet man allerdings nach Entfernung eines Tumors oder einer Metastase im Bereich eines Knochens. Unterschiedliche Rekonstruktionsverfahren, wie das Transplantieren eines Fremdknochens (Allograft) [17] oder das Züchten neuen Knochens durch Auseinander ziehen neu gebildeten Knochens (Bone-Transport) [48, 1] sind verbunden mit Risiken wie Infektionen bzw. Frakturen im Bereich der Rekonstruktion.

Heutzutage erfolgt die Wiederherstellung von gelenknahen, großen knöchernen Defekten zumeist mit einer Tumorendoprothese. Der wesentliche Unterschied zu einer herkömmlichen Prothese liegt in der Rekonstruktionslänge des zu ersetzenden Knochens, da durch die Tumorsektion ein großer Defekt zu füllen ist. Zu Beginn wurden Tumorprothesen aus einem Stück verwendet (one-piece), später erfolgte die Defektrekonstruktion mit modularen, intraoperativ beliebig zu variierenden Tumorprothesen.

Das Prothesenüberleben konnte mit diesen Prothesendesigns signifikant erhöht werden (87% nach 5 Jahren, 80% nach 10 Jahren und 56% nach 15 Jahren [26]).

Das Hauptproblem bleiben jedoch die hohen Infektionsraten im Vergleich zu der Primärendoprothetik, welche trotz einer mehrwöchigen Antibiotikaprophylaxe auftreten. Alle Patienten mit einer Tumorendoprothese erhalten eine Antibiose sowohl systemisch als auch teilweise lokal in Form von Gentamycinschwämmchen, welche der

Prothese angelegt werden. Die Infektionsrate beträgt in der Literatur in der Tumorendoprothetik bis zu 35% [43, 76, 50] und ist damit im Vergleich zur Primärendoprothetik mit 1-2% deutlich erhöht.

Haupterreger stellen dabei Staphylokokken dar, aber auch gramnegative Keime, *Pseudomonas aeruginosa* und *Bacterioceae*. Nach abgelaufener Infektion wurde die Reinfektionsrate von Capanna et al. sogar mit 43% ermittelt [10]. Ursachen für diese Ergebnisse liegen zum einen an der Patientenklientel aber auch am Prothesentyp. Die zu behandelnden Patienten gehören in die Gruppe der Hochrisikopatienten, da sie zum einen durch die begleitende oder präoperative Chemotherapie eine starke Schwächung des Immunsystems erfahren, zum anderen auch schon durch ihre maligne Grunderkrankung ein reduzierter Allgemeinzustand besteht. Zusätzlich kommt es durch eine Strahlentherapie zu einer Schädigung der Haut und des Muskelgewebes. Der weitere Grund liegt darin, dass die implantierten Megaendoprothesen im Gegensatz zum herkömmlichen Oberflächenersatz in der Primärendoprothetik eine große Fremdoberfläche darstellen mit einem erhöhten Risiko für eine bakterielle Besiedlung.

Des Weiteren ist es oftmals auch mit einer adäquaten antibiotischen Therapie unmöglich die Bakterien vollständig zu eliminieren, da es durch Wechselwirkungen zwischen Bakterienproteinen und Kollagen des periprothetischen Gewebes zu einer irreversiblen Anheftung von Bakterien an die Prothese kommt [68, 67].

Somit stellt die Infektionsprophylaxe in der Tumorendoprothetik einen entscheidenden Faktor dar, um erneute Operationen mit Prothesenwechseln oder gar einer sekundären Amputation zu verhindern.

Grundlage der Idee durch eine Silberlegierung auf der Prothese die Infektionsrate zu senken bildet die Erkenntnis über die antiinfektiöse Eigenschaft des Silbers. Bereits

Herodot schrieb über König Cyrus, dass er Wasser für seine Krieger in silbernen Krügen mit sich führte. Weiterhin benutzte man schon im alten Ägypten Silberfolien zur Bedeckung von Wunden.

Diese antimikrobielle Wirkung wurde erstmals von dem Schweizer Botaniker Wilhelm von Nägeli erwähnt und als oligodynamischer Effekt des Silbers bezeichnet. Er beobachtete ein Absterben von Mikroorganismen im Wasser, welches mit Metallen in Berührung gekommen war [51]. Nach Nägeli folgte Miller [49], der die Bakterizidie von Metallfolien bewies. Diese Wirkung gegen pathogene Keime wurde 1899 durch Thiele und Wolf weiter erforscht [63]. Ebenso beschrieben Grier et al die antimikrobielle Wirkung inertes Silbers als eine Quelle von Silberionen, welche gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien, Pilze und auch gegen Hefen wirksam sind [24, 25].

Man vermutet, dass der zugrunde liegende Mechanismus begründet liegt in der starken Bindung der Silberionen zu Elektronendonatoren wie Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, die in Carboxy-, Amino-, Sulfhydryl- und Phosphatgruppen der Proteine vertreten sind [24] (siehe Abbildung 1). Die Bindung der Silberionen an oben genannte Gruppen bewirkt die Zerstörung (Denaturierung) der Proteine [29].

umgebenden Silberionen ausgesetzt sind [34]. Im Gegensatz dazu sind die Enzyme menschlicher Zellen innerhalb der Membran der Mitochondrien lokalisiert, welche im Inneren der Zelle liegen.

Auch heute ist Silber in verschiedenen medizinischen Bereichen in unterschiedlichen Applikationsformen im Einsatz. In Form von Salben und Lösungen in Verbindung mit Sulfadiazin oder als Silbernitrat findet es schon seit langer Zeit Verwendung in der Behandlung von Brandwunden [37]. Weiterhin wird es eingesetzt bei Beschichtungen von Kathetern [4, 3] und ebenso von künstlichen Herzklappen (Silzone®).

Die antimikrobielle Wirkung von Silber konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. So konnten Tweden et. al. durch in vitro Versuche mit silberbeschichteten Herzklappen eine Reduktion der Keimbesiedlung von 99,8 % beobachten. [34, 9].

Jansen et al konnte in Versuchen mit silberbeschichteten Venenkathetern für die Keime Staphylococcus aureus, E.coli, und Pseudomonas aeruginosa eine Reduktion von bis zu 99,9 % nachweisen.[35]

In einer weiteren Studie konnte Tweden et al bei in vitro Versuchen mit direktem Kontakt der Bakterien mit Silberfasern eine Reduktion der Mikroorganismen um 96-99% zeigen [64].

Collinge et al haben im Tierversuch eine geringere Infektionsrate beim Gebrauch silberbeschichteter Pins im Vergleich zu nicht beschichteten Pins festgestellt.[12]

In vitro Versuche mit Knochenzement und Silberpartikeln in Nanometer-Größe sind neueste Anwendungsmöglichkeiten gegen multiresistente Keime wie MRSA und MRSE (**M**ethicillin **R**esistenter **S**taphylococcus **A**ureus und **M**ethicillin **R**esistenter **S**taphylococcus **E**pidermidis) [2].

Versuche unserer Arbeitsgruppe konnten im Tierversuch eine signifikante Senkung der Infektionsrate bei silberbeschichteten Prothesen im Vergleich zu Titanprothesen nachweisen.[21].

Vorteile der Silberbeschichtung gegenüber Antibiotika sind das Ausbleiben von Resistenzen und eine -im Gegensatz zur zeitlich limitierten Wirkung von lokalen Antibiotika- kontinuierliche und lang andauernde Freisetzung von Silberionen [35]. Da eine Schädigung der Bakterien nur während des aktiven Zellzyklus möglich ist, können durch diese längere kontinuierliche Ionenfreisetzung auch solche geschädigt werden, welche sich zunächst in einer metabolisch inaktiven Phase befanden. [58].

Als ein Bestandteil der Erdkruste ist Silber als Metall oder in Metallverbindungen immer ein den Menschen begleitendes Umweltagens gewesen. Natürlicherweise ist der Blutsilberspiegel beim Menschen nicht Null, sondern liegt zwischen 2 und 10 ppb (parts per billion – entspricht ng/g), was durch eine natürliche Aufnahme von Silber in Nahrung und Flüssigkeiten zustande kommt. 90% dieses aufgenommenen Silbers wird im Blut durch hochmolekulare Proteine transportiert. Bei Passage der Leber wird es dort verarbeitet und zunächst in die Galle und zuletzt im Stuhl ausgeschieden. Die bei einer eventuellen Intoxikation von Silberionen verursachten Symptome werden allgemein als Argyrie, sowohl lokal als auch systemisch benannt. Diese lokale oder systemische Erkrankung zeichnet sich durch eine permanente grau-blaue Verfärbung, insbesondere der Haut, aus und wird durch die Ablagerung von Silber verursacht, sowie von einer erhöhten Konzentration von Melaninkomplexen, die durch Silber induziert werden. Aber auch erhöhte Silberplasmaspiegel im Blut müssen nicht zwangsweise zu klinischen Symptomen führen [75]. Gesundheitlich relevante Nebenwirkungen wurden

bekannt aus Untersuchungen, bei denen Silbersalze zu therapeutischen Zwecken als Medikation eingesetzt wurden. Dazu gehört die Verordnung von Silbersalzen bei Halsschmerzen, als Raucherentwöhnungsmedikation, gegen Magenbeschwerden und Ulzera im Mundbereich in der Vergangenheit. Im Gegensatz zu inertem Silber zerfallen Silbersalze und erzeugen hohe lokale und systemische Silberionenspiegel.

Ähnliches Verhalten wie die Silbersalze zeigte eine einprozentige Lösung mit Sulfadiazin, die im besonderen Maße bei Brandopfern mit großflächigen Verbrennungen als lokal aufgetragene Creme zum Einsatz kommt. Viele beschriebene Nebenwirkungen konnten aus diesem Einsatzgebiet gewonnen werden. Es konnte unter anderem nachgewiesen werden, dass auch topisch aufgetragenes Silber in einem Wundgebiet signifikant absorbiert wird, und sich dann systemisch im Serum und im Urin nachweisen lässt [6]. Weiterhin wurde in einem Mausmodell innerhalb von 24 Stunden eine Abnahme der im Blut enthaltenen weißen Blutkörperchen (Leukozyten) um 50% gemessen, nachdem Silbersulfadiazin auf 10% exzudierter Haut appliziert worden war. In demselben Zeitraum kam es zu einer Abnahme der kernhaltigen Knochenmarkszellen [22]. In vitro Studien an humanen Leukozyten zeigen ebenso, dass diese durch Silbersulfadiazin beeinträchtigt werden können. Es kommt durch diese Silberverbindung zu einer Hemmung der lymphozytären und granulozytären Funktion (respiratorischer Burst), sowie zu einer Unterdrückung ihrer Vermehrung [77]. Diese Hemmung der proliferativen Abläufe ist jedoch ursächlich nicht auf das Silber, sondern auf das Sulfonamid der Verbindung zurückzuführen.

Fremdkörpergranulome oder Entzündungsreaktionen sind vereinzelt in der Literatur beschrieben worden, stellen aber absolute Raritäten dar. In Untersuchungen unserer

Arbeitsgruppe konnten die Ablagerungen im Gewebe bestätigt werden, allerdings keinerlei durch sie verursachten Nebenwirkungen[21].

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Hohe Infektionsraten bei Patienten mit Tumorendoprothesen treten trotz lokaler und/oder systemischer Antibiotikaprofylaxe auf und sind somit der häufigste Grund für Revisionsoperationen. Um eine bessere Infektionsprohylaxe zu erreichen, werden silberbeschichtete Prothesen implantiert.

Ziel dieser Arbeit ist es unerwünschte Nebenwirkungen nach der Implantation dieser silberbeschichteten Megaendoprothesen auszuschließen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie wurden zwanzig Patienten nach Implantation einer silberbeschichteten Tumormegaendoprothese in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie der Westfälischen Wilhelms Universität Münster mit einem 24 monatigen Follow up untersucht.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden 20 Patienten mit einem Krebsleiden und knöcherner Metastasierung mit palliativer Therapiesituation in diese klinische Studie mit aufgenommen. Ausschlusskriterien waren solitäre Spätmetastasen, die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes, primäre Knochentumoren und eine eingeschränkte Leberfunktion oder Niereninsuffizienz.

2.3 Operationsmethode

Die Operationsmethoden variierten je nach Lokalisation der knöchernen Metastase und der damit verbundenen verschiedenen Rekonstruktionsmöglichkeiten. Generell unterschied sich die Operationsmethode nicht von der gängigen Implantationstechnik. Bei allen Implantationen wurde eine Zementierung der Prothese mit einem antibiotikahaltigen Knochenzement (Refobacin- Palacos[®]) vorgenommen. Die postoperative Mobilisation des Patienten wurde vom Operateur individuell festgelegt. Durch die Silberbeschichtung ergab sich keine Änderung der im Hause geltenden

Richtlinien. Ziel war eine möglichst rasche Herstellung der vollen Mobilität in einer palliativen Situation. Über eine adjuvante Chemo- und/oder Strahlentherapie wurde individuell entschieden.

2.4 Präoperative Untersuchungen

Präoperativ wurde ein Staging durchgeführt zur Ermittlung der Tumor- und Metastasenausbreitung. Neben der Bildgebung des Lokalbefundes am Knochen mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), wurden ein CT Abdomen und ein CT der Lunge angefertigt. Weiterhin wurden bei Bedarf spezielle Untersuchungen durchgeführt, z.B. eine Koloskopie bei Dickdarmkarzinom.

Des Weiteren wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt mit Beurteilung des Allgemeinzustandes, Gewichtsmessung und Beurteilung des Lokalbefundes hinsichtlich Schwellung, Rötung und Erwärmung.

Ferner wurden folgende Laborparameter bestimmt: Entzündungswerte (C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten), Leberfunktionsparameter (Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)), Nierenretentionswert (Kreatininkonzentration) und die Silberionenkonzentration im Urin und im Serum.

2.5 Postoperative Verlaufskontrollen

In dreimonatlichen Zeitabständen wurde eine Messung der Nieren- und Leberfunktionsparameter, der Entzündungswerte sowie der Silberkonzentration im Blut und Urin durchgeführt. Ebenso führten wir eine klinische Untersuchung durch

hinsichtlich möglicher Entzündungszeichen und/oder Zeichen einer Argyrie. Des Weiteren wurde palpatorisch nach Narbenveränderungen, Gewebsverhärtungen und Ossifikationen gesucht und eine neurologische Begutachtung der betroffenen Extremität durchgeführt.

Neben den präoperativ angefertigten Röntgenmessaufnahmen zur digitalen Prothesenplanung wurde bei den dreimonatlich durchgeführten Röntgenuntersuchungen nach Zeichen einer aseptischen Lockerung und periprotetischer Ossifikationen gesucht. Bei klinischem bzw. laborchemischem Verdacht auf eine Infektion erfolgte bei einem Patienten eine Leukozytenszintigraphie.

2.6 Laborchemische Untersuchungen

Zur laborchemischen Beurteilung der Nierenfunktion wurde das Kreatinin (Referenzwerte 1,1 mg/dl für Frauen und 1,4 mg/dl für Männer) gemessen. Da das Serumkreatinin stark beeinflusst wird durch intra- und interindividuellen Parameter wie Proteinzufuhr, Alter, Geschlecht und Gewicht und damit der jeweiligen Muskelmasse, ist es möglich, dass bei noch im Normbereich liegenden Serumkreatininwerten bereits eine erhebliche Nierenfunktionsstörung vorliegt.

Eine genauere Abschätzung der Nierenfunktion ist deshalb durch die Berechnung der Glomerulären Filtrationsleistung (Milliliter pro Minute) nach der Formel von Cockcroft-Gault für Erwachsene möglich.

$$\text{GRF} = \frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Gewicht} * F_G}{[\text{Kreatinin}] * 72}$$

F_G Frauen = 0,85 ; Männer = 1

Formel 1: Formel nach Cockcroft-Gault für Erwachsene

Des Weiteren wurden Parameter zur Bestimmung der Leberfunktion bestimmt. Dazu eignen sich die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), auch Aspartat-Amino-Transferase genannt (ASAT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), auch Alanin-Amino-Transferase (ALAT) genannt (Referenzwerte 35 U pro Liter für Frauen, 50 U pro Liter für Männer) und die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) (Referenzwert 39 U pro Liter für Frauen, 66 U pro Liter für Männer).

Zum Ausschluss eines möglichen Infektes diente die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (Referenzwert 0,5 mg/dl) und der Leukozyten (Referenzwert 1000 pro Mikroliter).

2.7 Histologische Untersuchungen

Bei erforderlichen Revisionsoperationen wurde das Implantatlager makroskopisch und mikroskopisch auf sichtbare Ablagerungen, Entzündungsreaktionen bzw. Fremdkörperreaktionen untersucht. Dazu wurde das Gewebe nach Fixierung mit Formalin in Paraffin eingebettet, mikroskopische Schnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Des Weiteren wurde die Silberkonzentration im periprothetischen Gewebe gemessen.

Bei vorliegender Einverständniserklärung erfolgte die Obduktion eines Patienten, bei der neben der Untersuchung des Implantatlagers ebenso Gewebeproben aus dem Gehirn, des Nervus ischiadicus, der Leber, dem Herzen, der Niere, des Pankreas, der Milz, des Hodens und der Lunge entnommen wurden, um zum einen die Silberkonzentration in den einzelnen Organen zu bestimmen und zum anderen mögliche histologische Veränderungen durch das Silber zu diagnostizieren.

2.8 Bestimmung der Silberionen im Urin, Blut und Gewebe

Die Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) ist eine bewährte und schnelle Methode zur quantitativen Analyse vieler Elemente (Metalle, Halbmetalle) in meist wässrigen Lösungen.

Zur Bestimmung der Proben kamen die GF-AAS (Graphite Furnace-AAS; auch Graphitrohr-Technik genannt) und die AAS mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP, Inductively coupled plasma) zum Einsatz.

2.8.1 Inductively-Coupled-Plasma Mass-Spectrometry (ICP-MS)

Die Atommassenspektrometrie mit einem induktiv gekoppelten Plasma (ICP, Inductively Coupled Plasma) als Ionenquelle ist eine etablierte Methode für eine schnelle Multielementanalyse mit hoher Nachweisempfindlichkeit und großem dynamischen Arbeitsbereich. Die Bestimmung von über 70 Elementen in einer Vielzahl verschiedener Probenarten ist mit dieser Analysetechnik möglich. Für die meisten Elemente können Nachweisgrenzen (NWG) von 0,1 bis 0,001 µg/L erreicht werden. Sie

liegen damit im Bereich der Atomabsorptionsspektrometrie mit elektrothermischer Atomisierung (Electro Thermal Atomic Absorption Spectrometry, ETAAS) [71] und niedriger.

Der wesentliche Vorteil liegt in der Tatsache, dass mit der ICP-MS Ionen und nicht Photonen gemessen werden. Neben der Fähigkeit zur schnellen Multielementbestimmung können darüber hinaus auch die verschiedenen Isotope der Elemente bestimmt werden.

Bei der **ICP-MS** wird nicht wie bei anderen Techniken durch Atome absorbiertes oder emittiertes Licht beobachtet, sondern es wird der Einschlag von Ionen bzw. deren Massen auf einen Detektor gemessen. Die flüssige Probe wird über eine Pumpe angesaugt, in einem Zerstäuber zerstäubt und in einem Argonplasma in der sog. Fackel oder Torch zerschlagen und ionisiert. Die zumeist einfach geladenen Ionen werden im Hochvakuum mit Hilfe einer elektrischen Linsenoptik fokussiert, nach ihrem Masse/Ladungs-Verhältnis aufgetrennt und treffen dann auf einen Detektor, der die Anzahl der Ionen pro Masse aufzeichnet und damit eine quantitative Analyse der Elemente ermöglicht.

Der Hauptmechanismus, der bei der Ionisation erfolgt, ist die thermische Ionisation. Die für die Ionisation der Atome erforderliche Energie stammt aus der thermischen Bewegung der Teilchen (Atom-Atom und Ion-Atom Stöße). Wenn ein Elektron ausreichend Energie absorbiert hat, wird es gemäß dem ersten Ionisationspotential des jeweiligen Elementes vom atomaren Kern gelöst und ein Ion wird gebildet.

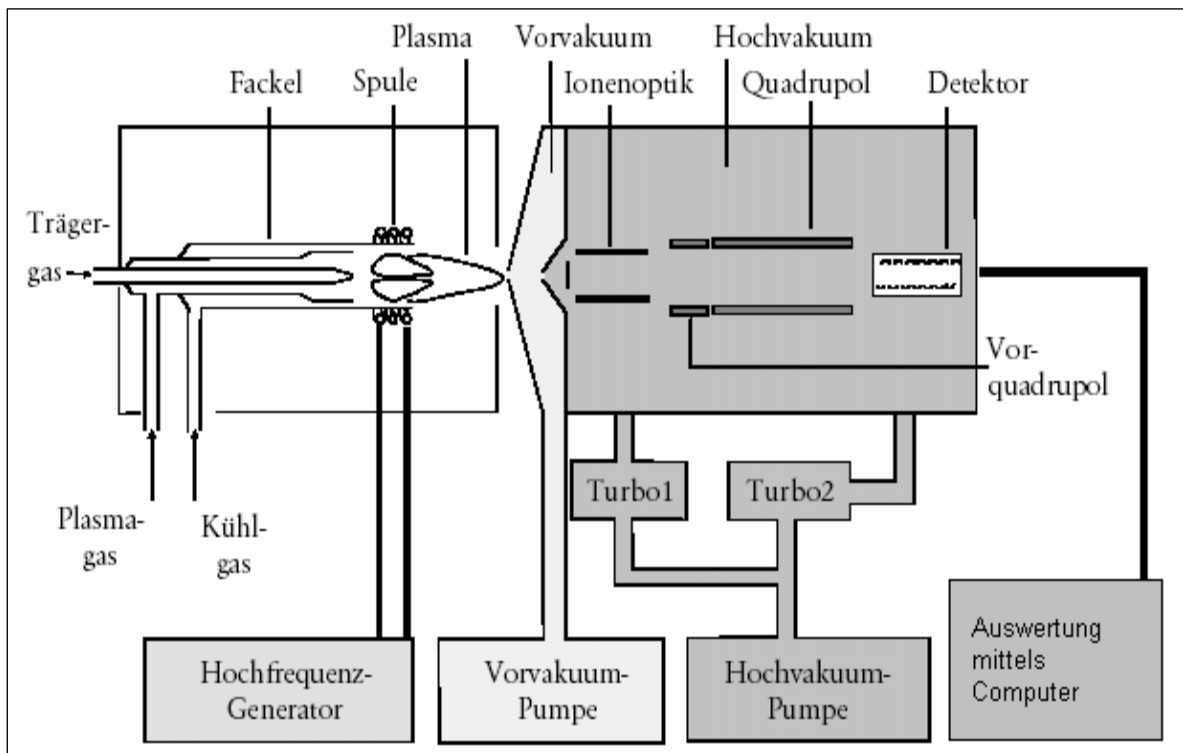


Abbildung 2: Schematischer Aufbau eines Quadrupol-ICP-MS

Mit dem Trägergas wird das Probenaaerosol ins Plasma eingeleitet. Nach der Atomisierung der Probe erfolgt die Ionisierung und Anregung des Analyten.

Das Plasma wird durch Induktion einer hochfrequenten Wechselspannung in Argon-Gas erzeugt. Beim Starten wird durch einen Zündfunken ein geringer Anteil des Argons ionisiert. Aus dem oszillierenden Magnetfeld der Spule kann nun Strom in das Gas induziert werden, der dieses aufheizt und zur Ionisation weiterer Argon-Atome führt. Nach dem Zünden stellt sich ein stabiler Zustand ein, in dem das vorbeiströmende Ar im Bereich der Spule ionisiert wird und dort eine ortstabile Plasmawolke erzeugt.

Nachfolgend werden die Ionen auf mehreren Schritten extrahiert.

Zuletzt erfolgt die Zählung der gemessenen Teilchen mit Hilfe eines Photomultipliers. Ein Photomultiplier ist eine spezielle Elektronenröhre, die schwache Lichtsignale wie Photonen verstärkt und in ein elektrisches Signal umwandelt.

Er besteht aus einer Photokathode und einem nachgeschalteten Sekundärelektronen - Vervielfacher.

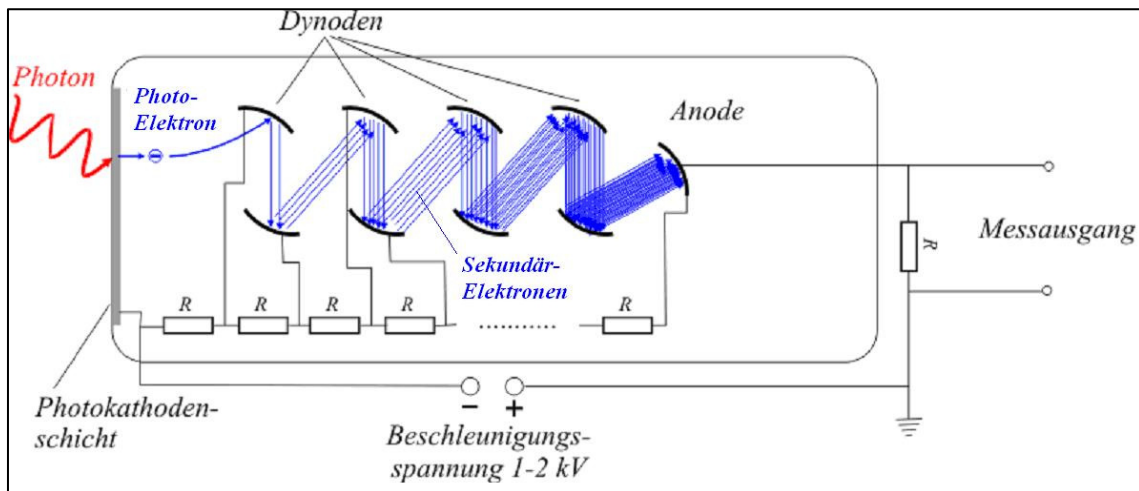


Abbildung 3: Photomultiplier

Die Nachweisgrenze für das Edelmetall Silber und der Analysetechnik ICP-MS beträgt $0.00925 \mu\text{g/L}$ ($9,25 \text{ ng/L}$) bzw. eine Bestimmungsgrenze von $0,0354 \mu\text{g/L}$ ($35,4 \text{ ng/L}$).

2.8.2 Graphitrohr-Atom Absorptions-Spektrometrie (GF-AAS)

Beim Aufschluss der Proben von Patient Nummer fünf erfolgte aufgrund der zu erwartenden über dem Normwert liegenden Silberkonzentration die Bestimmung mittels Graphitrohr-Atom Absorptions-Spektrometrie (GF-AAS). Diese korreliert in den gemessenen Bereichen mit der ICP-MS wobei sich der Unterschied im Prinzip findet. Dieser liegt im Wesentlichen darin, dass von den Atomen emittiertes Licht gemessen wird.

Im Strahlengang einer Lichtquelle, die Licht verschiedener Wellenlängen emittiert, befindet sich eine Atomisierungseinheit, in der die Bestandteile der zu untersuchenden

Probe atomisiert, d.h. in einzelne, anregbare Atome überführt werden. Diese Atomisierung erfolgt durch eine Flamme oder durch schnelles, starkes Erhitzen.

Nach Schwächung des Lichtstrahls in der Atomwolke (Absorption) wird seine Intensität hinter der Atomisierungseinheit gemessen und mit der Intensität des ungeschwächten Lichtes verglichen. Es wird detektiert, wie viel des eingestrahnten Lichtes einer bestimmten Wellenlänge durch das zu messende Element absorbiert wurde (in den meisten Fällen ist die AAS eine Einelementtechnik). Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz wird die Extinktion von Kalibrationsstandards bekannter Konzentrationen aufgenommen, eine Kalibrationskurve erstellt und die zu untersuchende Probe gegen diese Kalibration aufgenommen. Mit steigender Konzentration des Analyten in der Probe steigt die Schwächung des eingestrahnten Lichtes (Extinktion) proportional.

Bei der Graphitrohr-AAS macht man sich dem Umstand zu nutze, dass Graphit Strom leitet und sich beim Anlegen eines elektrischen Stromes durch seinen elektrischen Widerstand erhitzt.

Zuerst werden 5 bis 50 Mikroliter der Probelösung in ein Graphitrohrföfen gebracht und in mehreren Schritten erhitzt und getrocknet und anschließend atomisiert. [13, 71, 28].

Oft können störende Matrixbestandteile durch unterschiedliche Verdampfungstemperaturen abgetrennt werden. Die Nachweisgrenzen sind daher bis zu 3 Zehnerpotenzen besser als bei der Flammtechnik.

2.9 Silbermasse der eingebrachten Implantate

Bezeichnung	Länge	Fläche [mm²]	Masse Silber
MUTARS Folia Gesamtlänge 140mm	90	8199,56	0,86
MUTARS Folia Gesamtlänge 160mm	110	10021,68	1,05
MUTARS Folia Gesamtlänge 180mm	130	11843,80	1,24
MUTARS Folia prox. Femur	50	4940,15	0,52
Verlängerungshülse 40mm	40	2748,89	0,29
Verlängerungshülse 60mm	60	4319,69	0,45
Verlängerungshülse 80mm	80	5890,49	0,62
Verlängerungshülse 100mm	100	7461,28	0,78
Verbindungsstück 100mm	100	6950,77	0,73
Reduzierstück 20mm	20	1178,10	0,12
Reduzierstück 30mm	30	1963,50	0,21
prox. Femur 50mm	50	4390,38	0,46
prox. Femur 70mm	70	5914,05	0,62
distales Femur	40	2945,24	0,31
prox. Tibia xs		4160,00	0,44
Verbindungsstück f. prox. Tibia 105mm		4886,75	0,51
Verbindungsstück f. prox. Tibia 125mm		6583,21	0,69
Humerus Kopf 75mm	40	3141,59	0,33
Humerus Kopf 95mm	60	4712,39	0,49
Diaphysenimplantat Femur 15mm	29,5	2380,54	0,25
Diaphysenimplantat Femur 17mm	34	2507,78	0,26
Diaphysenimplantat Femur 19mm	38	2620,87	0,28
Diaphysenimplantat Humerus	80	4027,52	0,42
Diaphysenimplantat Kaninchen		514,34	0,05
Humerus Kopf 50mm		3315,00	0,35
Humerus Verlängerungshülse 20mm	20	848,23	0,09
Humerus Verlängerungshülse 40mm	40	1979,20	0,21
Humerus Verlängerungshülse 60mm	60	3110,18	0,33
Humerus Verbindungsstück 80mm	80	4027,52	0,42
Humerus Reduzierstück 10mm	10	282,74	0,03
Humerus Reduzierstück 100mm	100	5372,12	0,56
distaler Humerus		1800	0,19

Tabelle 1: Prothesenteile zur Bestimmung der Silbermasse

2.10 Methodenkritik

Aufgrund des überregionalen Patientenkollektivs konnten aus organisatorischen Gründen und aufgrund des teilweise reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten nicht alle Nachuntersuchungen in unserer Klinik stattfinden. Somit wurden einige labortechnische Untersuchungen durch den jeweiligen Hausarzt durchgeführt und die Ergebnisse zugeschickt. Entsprechendes Entnahmematerial für die Bestimmung der Silberionenkonzentration wurde verschickt, um in unserem Labor zu erfolgen. Im Rahmen dieses Procederes war ein vollständiger Rücklauf nicht immer gewährleistet.

Des Weiteren wurde bei der Messung der Silberionenkonzentration im Urin aus organisatorischen Gründen auf das Sammeln von 24-Stunden Urin verzichtet, da zu diesem Zweck die Patienten für einen Tag stationär aufgenommen hätten werden müssen. Teilweise konnten die statistischen Tests nur an einem kleinen Patientenkollektiv durchgeführt werden aufgrund der eingeschränkten Lebenserwartung der Patienten. Somit konnten teilweise lediglich Trends festgehalten werden.

2.11 Auswertung

Die Verwaltung der Daten mit erfolgte mittels des Datenprogramms Microsoft Access XP, sowie die nachfolgende deskriptive statistische Auswertung mit Microsoft Office Excel. Die zur Darstellung der Daten verwandten Graphiken wurden ebenso mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Office Excel erstellt. Zur Berechnung der Korrelation unterschiedlicher Werte wurde der Test nach Pearson durchgeführt. Des Weiteren erfolgte die Signifikanztestung unabhängiger Merkmale mittels des Wilcoxon- und Mann-Whitney-Tests und Berechnung der Korrelationen unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS 13 (Statistical Product and Service Solution).

3 Ergebnisse

Es wurden in dieser Studie zwischen den Jahren 2002 und 2004 bei 20 Patienten (13 Männer, 7 Frauen) eine silberbeschichtete Mutars[®] Megaprothese bei Vorliegen einer Knochenmetastase oder einer knöchernen Beteiligung bei systemischer lymphatischer Erkrankung implantiert (siehe Tabelle 2) (Hypernephrom 7, Bronchialkarzinom 1, Mammakarzinom 2, Adenocarcinom 2, Prostatakarzinom, Plasmozytom, Non-Hodgkin Lymphom, Leberzellkarzinom, Parotiskarzinom, Hämangiosarkommetastase und Synovialsarkommetastase bei jeweils 1 Patienten). Bei diesen durchschnittlich 61.4 Jahren (32 - 82 Jahre) alten Patienten lag allesamt eine palliative Therapiesituation vor. Die Indikation zum endoprothetischen Ersatz ergab sich aus einer bereits eingetretenen pathologischen Fraktur bei 11 Patienten, einer drohenden Fraktur bei 7 Patienten und einer infizierten Osteosynthese bzw. Megaprothese im Falle einer Knochenmetastase bei 2 Patienten. Eine Strahlentherapie der betreffenden Region erfolgte bei 13 Patienten, eine Chemotherapie bei 8 Patienten. Bei 9 Patienten erfolgte die Implantation eines silberbeschichteten proximalen Femurersatzes, ein proximaler Humerusersatz wurde bei 5, ein distaler Femurersatz bei 1, ein totaler Humerusersatz bei 1, ein proximaler Tibiaersatz bei 1 und ein Diaphysenspacer des Femur und des Humerus bei jeweils einem Patienten. Ein Patient mit einem proximalen Femurersatz auf der linken Seite erhielt im Verlauf aufgrund einer progredienten ossären Metastasierung zusätzlich einen silberbeschichteten proximalen Tibia- und rechtsseitigen proximalen Femurersatz. Die silberbeschichtete Rekonstruktionslänge betrug im Durchschnitt 122 mm (60 – 160). Der Nachuntersuchungszeitraum betrug 24 Monate (2 – 24 Monate). Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung der Patienten waren 13 Patienten aufgrund der Erkrankung verstorben und 7 Patienten waren trotz Erkrankung am Leben.

Name	Pat.-Nr.	Geb-Dat	OP-Datum	Geschlecht	Diagnose	Resektionslänge(mm)	Prothesentyp	Masse Silber(g)
E.B.	1	27.03.1952	19.08.2002	w	Mammacarcinommetastase	140	Diaphysenspacer	0,86
W.B.	2	13.12.1923	29.08.2003	m	Prostatacarcinommetastase	95	Prox. Humerus	0,49
A.F.	3	13.08.1970	28.04.2003	w	Synovialsarkommetastase	160	Prox Femur	1,05
R.G.	4	18.08.1946	12.11.2002	m	Adenocarcinommetastase	160	Prox Femur	1,24
H.H.	5	24.11.1926	10.03.2003	m	Hypernephrommetastase	425	Prox Femur	2,89
A.H.	6	01.07.1931	11.07.2003	m	NHL	145	Prox Femur	1,02
H.J.	7	17.07.1935	24.02.2003	w	Hypernephrommetastase	145	Prox Humerus	0,70
H.K.	8	23.11.1934	02.01.2003	m	Hypernephrommetastase	80	Diaphysenspacer	0,42
J.L.	9	01.05.1948	27.06.2003	m	Hypernephrommetastase	160	Prox Femur	1,05
A.L.	10	05.08.1947	30.06.2003	w	Mammacarcinommetastase	135	Prox. Humerus	0,54
F.P.	11	04.10.1933	17.09.2002	m	Hypernephrommetastase	160	Prox Femur	1,05
D.P.	12	25.05.1970	13.12.2002	m	Parotiscarcinommetastase	180	Prox Femur	1,24
B.R.	13	15.05.1956	18.07.2003	m	Plasmozytom	135	Prox Humerus	0,66
J.R.	14	05.04.1942	10.03.2003	m	Platteneithelcarcinommetastase	115	Prox Tibia	0,51
H.S.	15	17.01.1935	01.07.2002	m	Leberzellcarcinommetastase	180	Prox Femur	1,05
K.S.	16	08.01.1921	03.04.2003	m	Adenocarcinommetastase	270	Prox Humerus	0,68
U.W.	17	18.04.1942	18.08.2003	m	Hämangiosarkommetastase	280	Dist. Femur	1,24
U.We.	18	13.10.1939	10.09.2003	w	Hypernephrommetastase	160	Dist Femur	0,33
M.W.	19	30.07.2020	10.02.2003	w	Bronchialcarcinommetastase	150	Prox Humerus	0,70
S.Z.	20	14.12.1947	13.05.2003	w	Hypernephrommetastase	140	Prox Femur	0,45

Tabelle 2: Patientenkollektiv

3.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung ergab bei keinem Patienten Zeichen einer systemischen oder lokalen Argyrie. Auch Haut- und Narbenindurationen traten nicht auf. Bei einer Patientin mit einem proximalen Humerusersatz aufgrund einer fehlgeschlagenen Verbundosteosynthese kam es postoperativ präparationsbedingt zu einer temporären Nervenlähmung (N. radialis Parese). Bei den übrigen Patienten traten keine sensomotorischen Defizite auf. Bei dem Patienten mit proximalem Femurersatz aufgrund einer infizierten Winkelplattenosteosynthese zeigte sich 6 Monate postoperativ eine Rötung und Überwärmung des Oberschenkels aufgrund einer Reinfektion.

Diese Reinfektion trat jedoch nur im Bereich des nicht silberbeschichteten Schafttellers auf wie eine Leukozytenszintigraphie zeigen konnte (Pfeil in Abbildung 4). Die

sichtbaren Anreicherungen im Bereich des rechten proximalen Femurs und der linken distalen Tibia kennzeichnen erneut aufgetretene Metastasen (siehe Abbildung 4).

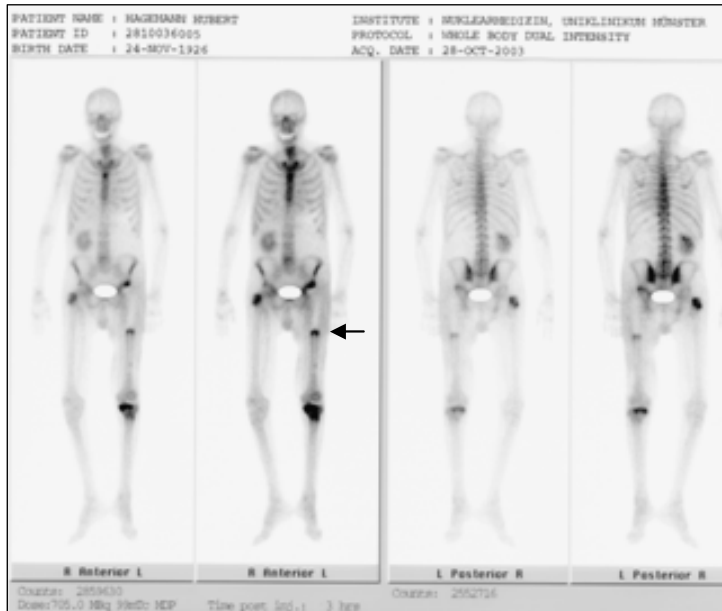


Abbildung 4a: Leukozytenszintigraphie

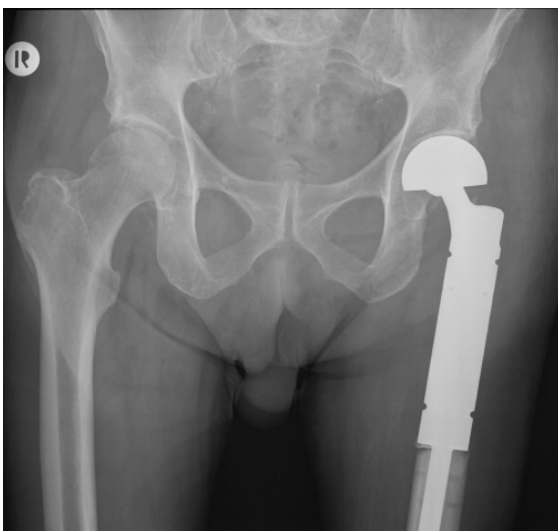


Abbildung 4b: Nativ radiologisches Korrelat der Leukozytenszintigraphie

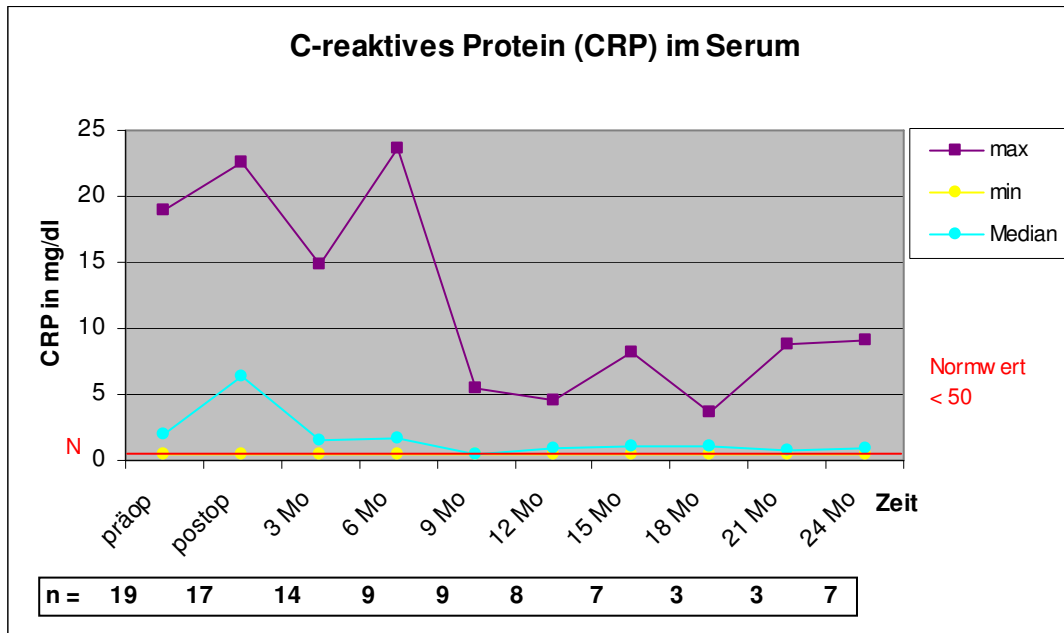
Die Infektion konnte im weiteren Verlauf durch eine adäquate antibiotische Behandlung zur Ausheilung gebracht werden. Derselbe Patient entwickelte anschließend weitere knöcherne Metastasen des Nierenzellkarzinoms im Bereich der linken proximalen Tibia und des kontralateralen proximalen Femur, so dass auch hier aufgrund von Frakturgefahr und absolutem Therapiewunsch des Patienten silberbeschichtete Tumorprothesen implantiert wurden. Die silberbeschichtete Rekonstruktionslänge betrug für den proximalen Tibiaersatz 165 mm und für den proximalen Femurersatz 120 mm.

3.2 Entzündungsparameter

3.2.1 C-reaktives Protein (CRP)

Die mittlere Konzentration des CRP im Serum betrug präoperativ 5,45 mg/dl mit einem Maximalwert von 18,90 mg/dl bei Patient Nummer 17 und Werten im Normbereich von unter 0,5 mg/dl bei den Patienten Nummer zwei, drei, sechs, zehn, 15 und 16 (siehe Tabelle 2). Die präoperativ erhöhten Werte der restlichen Patienten sind als unspezifische Reaktion durch das allgemeine Tumorgeschehen erklärbar. Des Weiteren sind die postoperativ gemessenen Werte durch das große Operationstrauma erhöht.

Eine relevante CRP Erhöhung (23,6 mg/ml) zeigte sich bei Patient Nummer fünf mit der Infektion des proximalen Femurersatzes sechs Monate postoperativ. Unter i.v. antibiotischer Behandlung kam es zu einem Rückgang der CRP-Werte. Bei den übrigen Patienten zeigte sich im Mittel keine signifikante Veränderung im Vergleich zu den präoperativ erhöhten Werten. Insgesamt lagen alle Mittelwerte im Rahmen der metastasierten Grunderkrankung über dem Referenzwert von 0,5 mg/dl (Grafik 1).



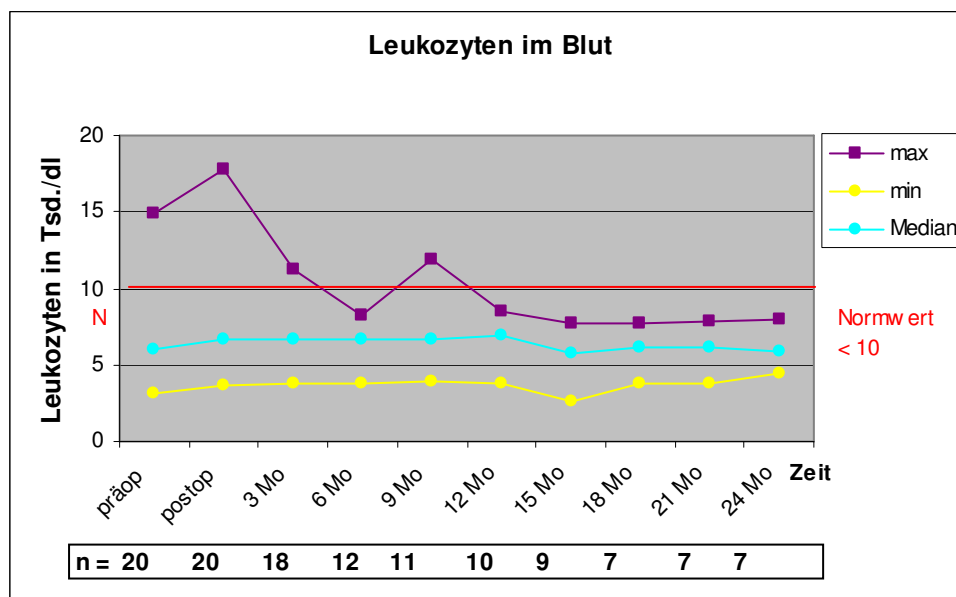
Grafik 1: CRP gemessen im Serum - Männer und Frauen

Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	2,0	0,5	0,5	0,5		1,2			0,5	0,5
2	m	0,5	0,7			0,5		0,5			0,9
3	w	0,5	12,7	8,2							
4	m	9,5	7,0								
5	m	3,6	7,0	1,4	23,6	3,5	1,7	8,2	3,7	8,8	9,1
6	m	0,5	6,5	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5			1,3
7	w		0,5		0,5	0,5		0,8	0,5	0,8	0,5
8	m	4,8		0,5	1,7	0,5	0,5				2,1
9	m	4,6	6,4	14,8							
10	w	0,5	3,4	0,5	3,4	1,3	0,5	3,4	1,1		0,8
11	m	3,7	22,6								
12	m	11,8	9,8	1,0							
13	m	1,0	1,2								
14	m	1,1	9,3	3,6	4,9	5,5	4,5	3,1			
15	m	0,5				0,5					
16	m	0,5		0,7			0,6	1,1			
17	m	18,9	3,0	10,3							
18	w	1,8	10,7	0,4	1,4	3,5	4,3				
19	w	2,5	4,7	3,3							
20	w	1,9	3,6	2,4	2,2						
	μ	3,7	6,4	3,5	4,3	1,8	1,7	2,5	1,8	3,4	2,2
	Median	1,9	6,4	1,5	1,7	0,5	0,9	1,1	1,1	0,8	0,9
	σ	4,7	5,4	4,3	7,0	1,8	1,6	2,6	1,4	3,8	2,9
	min	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	max	18,9	22,6	14,8	23,6	5,5	4,5	8,2	3,7	8,8	9,1
	n	19	17	14	9	9	8	7	3	3	7

Tabelle 3: CRP in mg/dl im Serum (Männer und Frauen)

3.2.2 Leukozyten

Der Mittelwert der Leukozyten lag im gesamten Messzeitraum unter dem Referenzwert (10 Tsd/dl). Die erhöhten Werte 2 Wochen postoperativ bei den Patienten Nummer acht, elf, 16 und 18 sind durch das Operationstrauma erklärlich (siehe Tabelle 3). Die Maximalwerte überschritten den Referenzwert lediglich im dritten postoperativen Monat bei Patient Nummer 17 (11,3 Tsd/dl) und im neunten postoperativen Monat bei Patient Nummer 18 (11,9 Tsd/dl). Diese Anstiege zeigten jedoch keine klinische Relevanz, eine Protheseninfektion konnte ausgeschlossen werden.



Grafik 2: Leukozytenkonzentration gemessen im Blut - Männer und Frauen

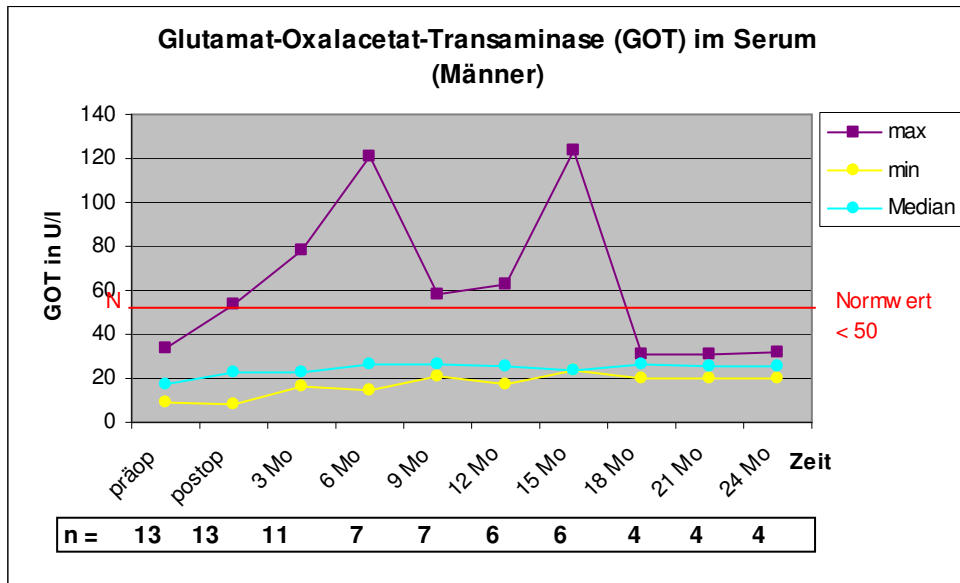
Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	5,6	3,8	5,4	4,9	5,2	6,0	5,2	5,4	5,0	5,2
2	m	3,2	4,0	3,8	3,8	3,9	3,8	3,6	3,8	3,8	4,4
3	w	4,5	8,0	8,7							
4	m	7,3	4,8								
5	m	5,0	7,4	5,9	7,9	4,9	7,5	6,3	6,7	7,2	5,8
6	m	3,6	6,6	6,0	5,4	5,4	6,9	6,9	6,1	6,1	8,0
7	w	6,2	5,5	6,2	5,8	6,7	6,2	5,7	7,0	6,9	5,9
8	m	6,9	10,5	7,2	7,4	7,1	8,1	7,7	7,7	7,9	6,8
9	m	7,8	8,8	7,4							
10	w	5,0	5,4	5,4	8,3	6,6	6,9	2,6	4,7	4,0	4,6
11	m	14,9	17,8								
12	m	6,0	3,7	8,3							
13	m	5,6	5,9	5,3							
14	m	6,0	6,8	7,5	8,1	7,9	7,1	5,5			
15	m	4,3	4,5	6,1	6,1	9,4					
16	m	6,5	10,5	8,7	7,8	7,8	6,7	6,4			
17	m	12,7	7,1	11,3							
18	w	9,3	14,8	7,2	7,6	11,9	8,4				
19	w	7,1	5,6	9,9							
20	w	4,5	7,4	6,1	6,0						
	μ	6,6	7,4	7,0	6,6	7,0	6,8	5,5	5,9	5,8	5,8
	Median	6,0	6,7	6,7	6,7	6,7	6,9	5,7	6,1	6,1	5,8
	σ	2,8	3,5	1,8	1,4	2,1	1,2	1,5	1,3	1,5	1,2
	min	3,2	3,7	3,8	3,8	3,9	3,8	2,6	3,8	3,8	4,4
	max	14,9	17,8	11,3	8,3	11,9	8,4	7,7	7,7	7,9	8,0
	n	20	20	18	12	11	10	9	7	7	7

Tabelle 4: Leukozyten in Tsd/dl im Blut (Männer und Frauen)

3.3 Leberfunktionsparameter

3.3.1 GOT der untersuchten Männer

Der Median der GOT lag bei den untersuchten Männern innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes im Bereich des Normwertes unter 50 U/l (siehe Grafik 3). Bei den Patienten Nummer zwölf und 13 kam es im dritten postoperativen Monat zur Überschreitung des Normwertes, welches im Rahmen eines präfinalen Multiorganversagens zu erklären ist (siehe Tabelle 4). Bei Patient Nummer fünf wurde im sechsten postoperativen Monat eine Erhöhung der GOT auf 121 U/l gemessen, welche jedoch in den Folgemonaten wieder im Bereich des Normwertes lag. Bei dem Patienten Nummer 16 lag sowohl der postoperative Wert mit 54 U/l über der Normwertgrenze, als auch zu jedem Zeitpunkt ab dem sechsten postoperativen Monat (58 – 124 U/l). In einer computertomographische Untersuchung des Abdomens stellten sich bei diesem Patienten mehrere zystische Veränderungen und ein metastasenverdächtiger Rundherd in der Leber dar, dessen weitere Abklärung von dem Patienten abgelehnt worden war.



Grafik 3: GOT gemessen im Serum - Männer

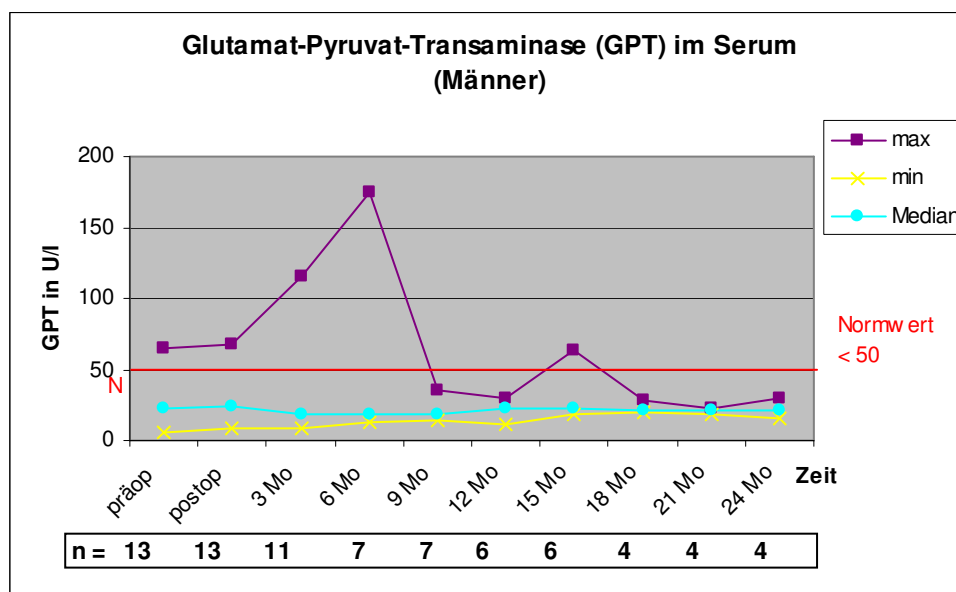
Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
2	m	30,0	39,0	30,8	30,8	26,0	30,8	27,0	30,8	30,8	32,0
4	m	10,0	8,0								
5	m	11,0	37,0	18,0	121,0	22,0	23,0	24,0	30,0	22,0	26,0
6	m	20,0	12,0	18,0	19,0	24,0	22,0	24,0	19,9	19,9	20,0
8	m	17,0	14,0	23,0	26,0	27,0	27,0	23,6	23,6	28,0	24,0
9	m	17,0	29,0	35,0							
11	m	15,0	26,0								
12	m	34,0	23,0	78,0							
13	m	26,0	23,0	69,0							
14	m	27,0	24,0	18,0	15,0	21,0	17,0	24,0			
15	m	9,0	8,0	16,3	16,3	32,0					
16	m	23,0	54,0	27,0	58,2	58,2	63,0	124,0			
17	m	17,0	21,0	19,0							
	μ	19,7	24,5	32,0	40,9	30,0	30,5	41,1	26,1	25,2	25,5
	Median	17,0	23,0	23,0	26,0	26,0	25,0	24,0	26,8	25,0	25,0
	σ	7,6	12,7	20,5	35,4	12,0	15,2	37,1	4,5	4,4	4,3
	min	9,0	8,0	16,3	15,0	21,0	17,0	23,6	19,9	19,9	20,0
	max	34,0	54,0	78,0	121,0	58,2	63,0	124,0	30,8	30,8	32,0
	n	13	13	11	7	7	6	6	4	4	4

Tabelle 5: GOT in U/l im Serum (Männer)

3.3.2 GPT der untersuchten Männer

Während des gesamten Beobachtungszeitraums lag der Median der im Serum gemessenen Aktivität der GPT im Normbereich unter 50 U/l (siehe Grafik 4). Die Überschreitung des Normwertes bei den Patienten Nummer elf, zwölf und 16 sind durch ein präfinales Multiorganversagen zu erklären.

Bei Patient fünf wurde im sechsten postoperativen Monat ein relevanter Anstieg der GPT auf 174 U/l gemessen (siehe Tabelle 5). In den nachfolgenden Monaten kommt es wieder zu einem Rückgang, so dass die folgenden gemessenen Werte im Normbereich liegen (19-29 U/l). Bei dem Patienten Nummer zwölf wurde präoperativ ein erhöhter Wert 65 U/l gemessen, der sich postoperativ wieder normalisierte (24 U/l).



Grafik 4: GPT gemessen im Serum – Männer

Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
2	m	23,0	35,0	23,0	23,0	18,0	23,0	18,0	23,0	23,0	21,0
4	m	15,0	12,0								
5	m	18,0	68,0	23,0	174,0	19,0	29,0	22,0	28,0	19,0	29,0
6	m	23,0	18,0	18,0	18,0	19,0	18,0	23,0	19,9	19,9	22,0
8	m	26,0	16,0	21,0	18,0	22,0	24,0	20,6	20,6	23,0	15,0
9	m	5,0	18,0	9,0							
11	m	39,0	65,0								
12	m	65,0	24,0	115,0							
13	m	47,0	50,0	39,0							
14	m	33,0	35,0	15,0	12,0	14,0	11,0	22,0			
15	m	11,0	11,0	16,0	16,0	26,0					
16	m	20,0	50,0	18,0	35,0	35,0	23,0	64,0			
17	m	9,0	8,0	9,0							
	μ	25,7	31,5	27,8	42,3	21,9	21,3	28,3	22,9	21,2	21,8
	Median	23,0	24,0	18,0	18,0	19,0	23,0	22,0	21,8	21,4	21,5
	σ	16,1	20,0	28,6	54,2	6,4	5,6	16,1	3,2	1,8	5,0
	min	5,0	8,0	9,0	12,0	14,0	11,0	18,0	19,9	19,0	15,0
	max	65,0	68,0	115,0	174,0	35,0	29,0	64,0	28,0	23,0	29,0
	n	13	13	11	7	7	6	6	4	4	4

Tabelle 6: GPT in U/l im Serum (Männer)

3.3.3 GGT der untersuchten Männer

Der Median, der gemessenen Aktivität der GGT liegt mit Ausnahme von zwei Messpunkten (18. Monat: 190 U/l und 21. postoperativer Monat: 81 U/l) im Bereich des Normwertes (siehe Grafik 5). Dabei ist jedoch auf die geringe Patientenzahl zu den genannten Messzeitpunkten zu verweisen (ein Patient bzw. zwei Patienten).

Bei dem Patienten Nummer fünf wurden von Beginn erhöhte Werte gemessen (181 U/l bis 298 U/l), die nicht in Verbindung mit therapeutischen Interventionen zu erklären sind. Es bestand zu keiner Zeit eine klinische Relevanz der erhöhten Werte.

Bei Patient Nummer sechs wurde sowohl postoperativ ein erhöhter Wert von 159 U/l gemessen als auch im dritten postoperativen Monat von 97 U/l. Danach lagen die Werte zu jedem Zeitpunkt im Normbereich.

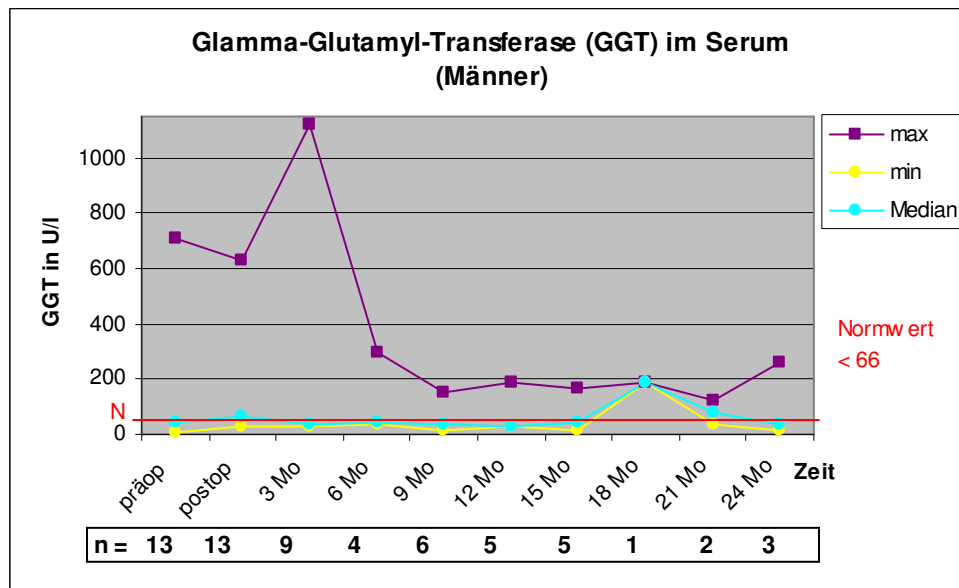
Bei Patient Nummer elf wurde präoperativ mit 137 U/l und postoperativ mit 134 U/l eine erhöhte Aktivität der GGT gemessen. Einen Monat postoperativ verstarb der Patient an dem progredienten Tumorleiden, so dass es im Rahmen des präfinalen Multiorganversagens zum Anstieg der gemessenen Parameter kam.

Des Weiteren kam es zu erhöhten Werten bei Patient Nummer zwölf (709-1122 U/l). Im Rahmen seiner Tumorerkrankung traten progrediente Lebermetastasen auf, welche zu einem Anstieg der GGT führten.

Die bei Patient Nummer 15 gemessenen Werte lagen von Beginn an über der Normwertgrenze (72-123 U/l). Aufgrund des Primärtumors in der Leber kam es zur fortschreitenden Zerstörung der Leberzellen.

Die bei Patient Nummer 16 gemessenen erhöhten Werte zum postoperativen Zeitpunkt (68 U/l) und auch sechs, neun und 15 Monate postoperativ (69,6-154 U/l) sind

vereinbar mit den oben genannten computertomographisch nachgewiesenen zystischen Veränderungen und einem metastasenverdächtiger Rundherd in der Leber des Patienten.



Grafik 5: GGT gemessen im Serum – Männer

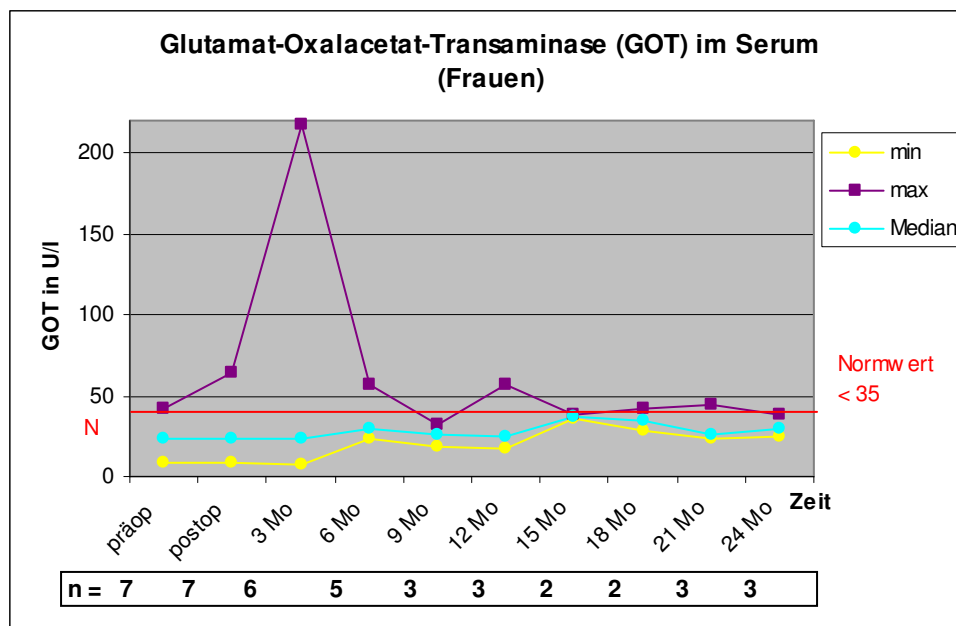
Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
2	m	9,0	55,0	21,4	21,4	12,0	21,4	13,0	21,4	21,4	18,0
4	m	21,0	83,0								
5	m	181,0	245,0	86,0	298,0	152,0	189,0	164,0	190,0	123,0	260,0
6	m	38,0	159,0	97,0	34,0	37,0	32,0	44,0			
8	m	41,0	32,0	39,0	42,0	29,0	30,0	36,1	36,1	39,0	37,0
9	m	13,0	37,0	63,0							
11	m	137,0	134,0								
12	m	709,0	626,0	1122,0							
13	m	45,0	50,0	37,0							
14	m	20,0	58,0	30,0	38,0	31,0	27,0	33,0			
15	m	77,0	72,0	90,7	90,7	123,0					
16	m	41,0	68,0	38,0	69,6	69,6	47,0	154,0			
17	m	45,0	27,0	33,0							
	μ	105,9	126,6	150,6	84,8	64,8	57,7	74,0	82,5	61,1	105,0
	Median	41,0	68,0	39,0	42,0	37,0	31,0	40,1	36,1	39,0	37,0
	σ	180,6	155,8	308,2	89,7	49,3	59,2	60,9	76,2	44,3	109,9
	min	9,0	27,0	21,4	21,4	12,0	21,4	13,0	21,4	21,4	18,0
	max	709,0	626,0	1122,0	298,0	152,0	189,0	164,0	190,0	123,0	260,0
	n	13	13	11	7	7	6	6	3	3	3

Tabelle 7: GGT in U/l im Serum (Männer)

3.3.4 GOT der untersuchten Frauen

Der Median der gemessenen GOT liegt während des gesamten Beobachtungszeitraums im Bereich des Normwertes (siehe Grafik 6). Bei den Patienten Nummer drei und 20 wurde ein Anstieg im dritten bzw. sechsten postoperativen Monat gemessen (217 U/l bzw. 57 U/l), welche im Zusammenhang mit einem präfinalen Multiorganversagen zu sehen sind. Bei der Patientin Nummer sieben wurden präoperativ, drei Monate postoperativ und ab dem zwölften postoperativen Monat stetig leicht erhöhte Werte im Bereich von 38-45 U/l gemessen, welche weder durch therapeutische Interventionen noch durch die Grunderkrankung zu deuten sind (siehe Tabelle 7). Klinisch gab es keinen Anhalt für eine progrediente Leberfunktionsstörung.

Bei der Patientin Nummer 18 wurde postoperativ eine erhöhte Aktivität der GOT mit 64 U/l gemessen, die sich zu den darauf folgenden Messzeitpunkten wieder normalisiert hat.



Grafik 6: GOT gemessen im Serum – Frauen

Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	9,0	9,0	8,0	30,0	18,4	25,0	18,4	18,4	23,0	25,0
3	w	23,0	16,0	217,0							
7	w	42,0	28,0	36,9	30,0	32,0	36,9	38,0	42,0	45,0	38,0
10	w	23,0	18,0	27,0	24,0	26,0	57,0	36,0	28,0	26,0	30,0
18	w	26,0	64,0	30,0	23,0	19,0	17,0				
19	w	17,0	24,0	17,0							
20	w	16,0	29,0	20,0	57,0						
	μ	22,3	26,9	50,8	32,8	23,9	34,0	30,8	29,5	31,3	31,0
	Median	23,0	24,0	27,0	30,0	22,5	30,9	36,0	28,0	26,0	30,0
	σ	9,6	16,5	68,4	12,4	5,6	15,1	8,8	9,7	9,7	5,4
	min	9,0	9,0	8,0	23,0	18,4	17,0	18,4	18,4	23,0	25,0
	max	42,0	64,0	217,0	57,0	32,0	57,0	38,0	42,0	45,0	38,0
	n	7	7	7	5	4	4	3	3	3	3

Tabelle 8: GOT in U/l im Serum (Frauen)

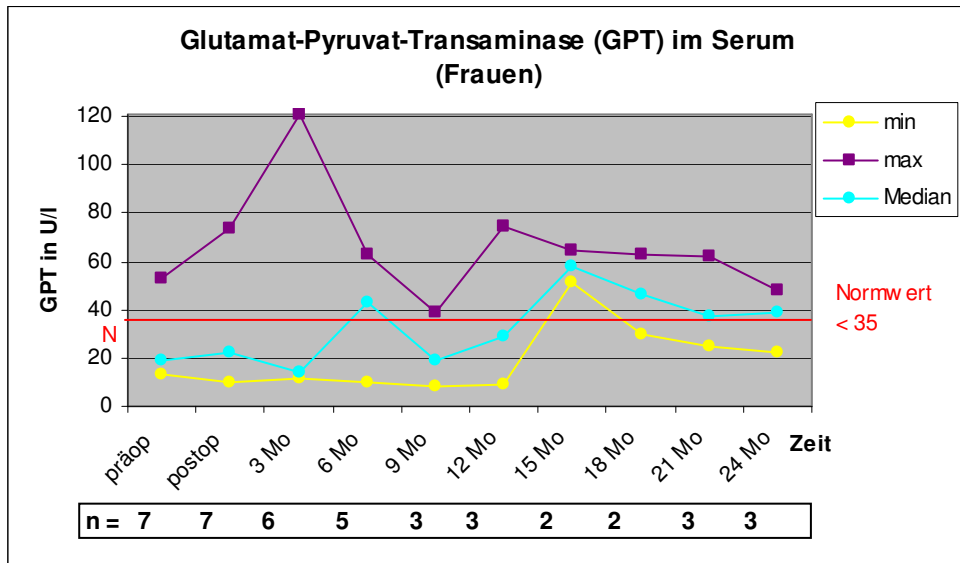
3.3.5 GPT der untersuchten Frauen

Der Median der bei den Frauen gemessenen GPT schwankt um den Normwert mit 19 U/l bis maximal 58 U/l im fünfzehnten postoperativen Monat (siehe Grafik 7). Überschreitungen des Normwertes bei den Patienten Nummer drei und 20 im dritten bzw. sechsten postoperativen Monat sind auf ein präfinales Multiorganversagen im Rahmen des Tumorgeschehens zurückzuführen.

Die erhöhten Werte bei Patient Nummer eins im sechsten (43 U/l), 21. (37 U/l) und 24. postoperativen Monat (39 U/l) sind als Nebenwirkung der Chemotherapie und der antihormonellen Therapie mit Anastrozol im Rahmen des Mammacarcinomes zu bewerten.

Bei Patient Nummer sieben wurden ab dem 15. postoperativen Monat stetig erhöhte Werte im Bereich von 38-45 U/l gemessen (siehe Tabelle 8), welche nicht durch therapeutische Interventionen zu deuten sind. Klinisch gab es keinen Anhalt für eine progrediente Leberfunktionsstörung, so dass dies am ehesten im Rahmen der allgemein konsumierenden Tumorerkrankung zu erklären ist.

Korrelierend zu der erhöhten Aktivität der GOT zum postoperativen Zeitpunkt, ist bei Patient Nummer 18 die Aktivität der GPT mit 74 U/l erhöht. Es fand sich jedoch kein klinisches Korrelat der erhöhten Transaminasen.



Grafik 7: GPT gemessen im Serum – Frauen

Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	16,0	10,0	12,0	43,0	26,6	29,0	26,6	26,6	37,0	39,0
3	w	20,0	15,0	121,0							
7	w	53,0	34,0	50,8	56,0	39,0	50,8	51,0	63,0	62,0	48,0
10	w	19,0	22,0	19,0	30,0	19,0	75,0	65,0	30,0	25,0	22,0
18	w	24,0	74,0	14,0	10,0	8,0	9,0				
19	w	13,0	19,0	12,0							
20	w	16,0	30,0	14,0	63,0						
	μ	23,0	29,1	34,7	40,4	23,1	40,9	47,5	39,9	41,3	36,3
	Median	19,0	22,0	14,0	43,0	22,8	39,9	51,0	30,0	37,0	39,0
	σ	12,7	19,8	37,5	18,9	11,3	24,6	15,9	16,4	15,4	10,8
	min	13,0	10,0	12,0	10,0	8,0	9,0	26,6	26,6	25,0	22,0
	max	53,0	74,0	121,0	63,0	39,0	75,0	65,0	63,0	62,0	48,0
	n	7	7	7	5	4	4	3	3	3	3

Tabelle 9: GPT in U/l im Serum (Frauen)

3.3.6 GGT der untersuchten Frauen

Der Median, der gemessenen Aktivität der GGT liegt mit Ausnahme von zwei Messpunkten unterhalb der Grenze des Normwertes (siehe Grafik 8).

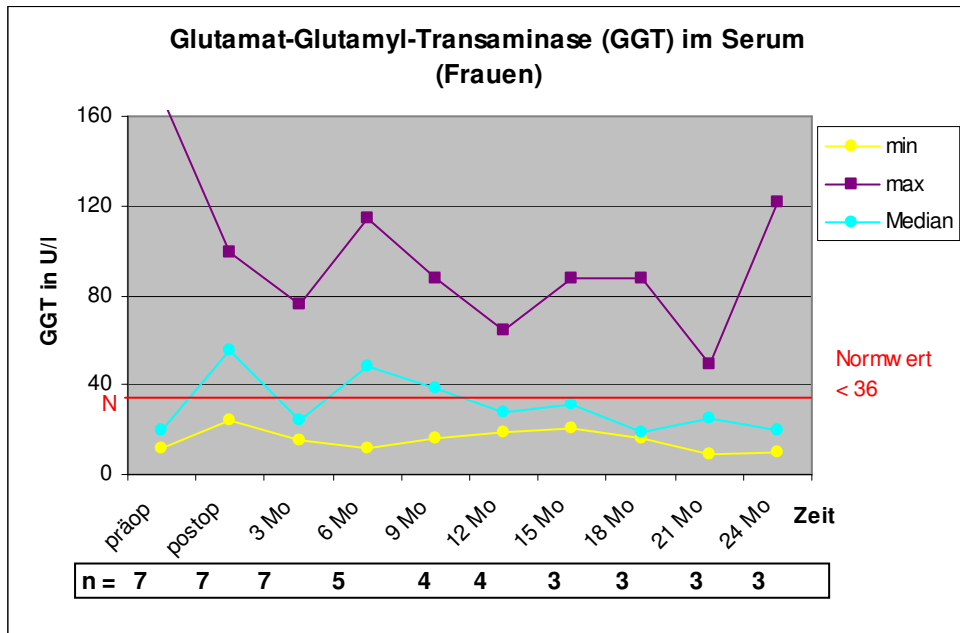
Überschreitungen des Normwertes bei Patient Nummer 20 wurden postoperativ (68 U/l) und im sechsten postoperativen Monat (95 U/l), wobei der letzte Anstieg auf ein präfinales Multiorganversagen im Rahmen des Tumorgeschehens zurückzuführen ist.

Bei Patient Nummer eins liegen die gemessenen Werte von Beginn an über dem Normwert (40-169 U/l) (siehe Tabelle 9).

Bei Patient Nummer eins wurden schon von Beginn an stetig erhöhte Werte im Bereich von 40-169 U/l gemessen, die im Rahmen der allgemein konsumierenden Tumorerkrankung zu erklären sind (siehe Tabelle 9).

Bei Patient Nummer drei wurden ebenso vom präoperativen Messzeitpunkt an erhöhte Werte gemessen (51-78 U/l), welches auf eine toxische Leberzellschädigung durch die chemotherapeutische Behandlung mit Doxorubicin hinweisen kann.

Die erhöhten Werte bei Patient Nummer 18 in den ersten sechs postoperativen Monaten sind begründet durch die Immunchemotherapie mit lebertoxischen Medikamenten (Interferon), welche die Patientin zu dieser Zeit erhalten hat.



Grafik 8: GGT gemessen im Serum – Frauen

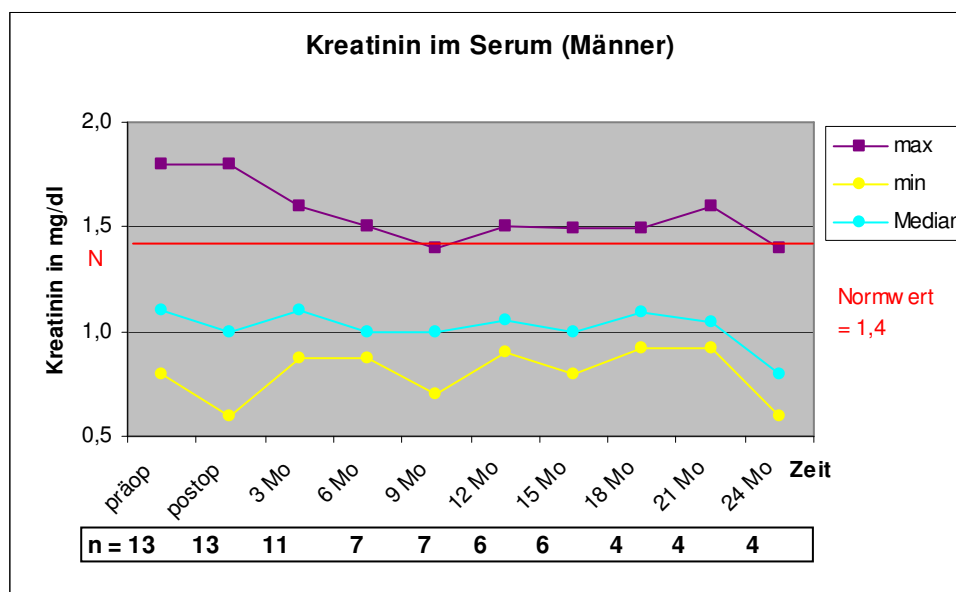
Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	169,0	55,0	40,0	114,0	87,6	64,0	87,6	87,6	49,0	122,0
3	w	68,0	78,0	51,0							
7	w	19,0	25,0	20,1	14,0	18,0	20,1	21,0	19,0	25,0	20,0
10	w	12,0	32,0	15,0	12,0	16,0	19,0	31,0	16,0	9,0	10,0
18	w	33,0	99,0	76,0	48,0	58,2	35,0				
19	w	20,0	24,0	24,0							
20	w	16,0	68,0	21,0	95,0						
	μ	48,1	54,4	35,3	56,6	44,9	34,5	46,5	40,9	27,7	50,7
	Median	20,0	55,0	24,0	48,0	38,1	27,6	31,0	19,0	25,0	20,0
	σ	52,4	26,8	20,4	41,6	29,8	18,1	29,3	33,1	16,4	50,6
	min	12,0	24,0	15,0	12,0	16,0	19,0	21,0	16,0	9,0	10,0
	max	169,0	99,0	76,0	114,0	87,6	64,0	87,6	87,6	49,0	122,0
	n	7	7	7	5	4	4	3	3	3	3

Tabelle 10: GGT in U/l im Serum (Frauen)

3.4 Nierenfunktionsparameter

3.4.1 Kreatininkonzentration der untersuchten Männer

Eine Erhöhung der Kreatininwerte über die 2-fache Standardabweichung hinaus konnte bei keinem Patienten ermittelt werden. Die erhöhten Werte bei Patient Nummer acht sind auf den Primärtumor zurückzuführen (Hypernephrom), aufgrund dessen 1997 eine einseitige Nephrektomie durchgeführt worden war (Kreatinin präoperativ: 1,80 mg/dl). Bei den Männern lag der Median zu jedem Messzeitpunkt im Referenzbereich (1,4 mg/dl).



Grafik 9: Kreatinin gemessen im Serum – Männer

Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
2	m	1,3	0,9	0,9	0,9	0,7	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9
4	m	1,0	0,9								
5	m	0,9	1,0	1,1	1,0	1,0	1,1	1,0	1,2	1,1	0,6
6	m	1,0	0,9	1,1	0,9	1,0	1,1	1,1	1,0	1,0	0,7
8	m	1,8	1,1	1,6	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6	1,4
9	m	1,3	1,0	0,9							
11	m	1,3	0,9								
12	m	1,2	1,1	1,3							
13	m	1,1	1,0	1,1							
14	m	0,9	0,6	0,9	1,0	0,9	0,9	1,0			
15	m	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9					
16	m	0,9	1,0	1,2	1,0	1,0	1,0	1,0			
17	m	1,6	1,8	1,2							
	μ	1,2	1,0	1,1	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,2	0,9
	Median	1,1	1,0	1,1	1,0	1,0	1,1	1,0	1,1	1,0	0,8
	σ	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3
	min	0,8	0,6	0,9	0,9	0,7	0,9	0,8	0,9	0,9	0,6
	max	1,8	1,8	1,6	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6	1,4
	n	13	13	11	7	7	6	6	4	4	4

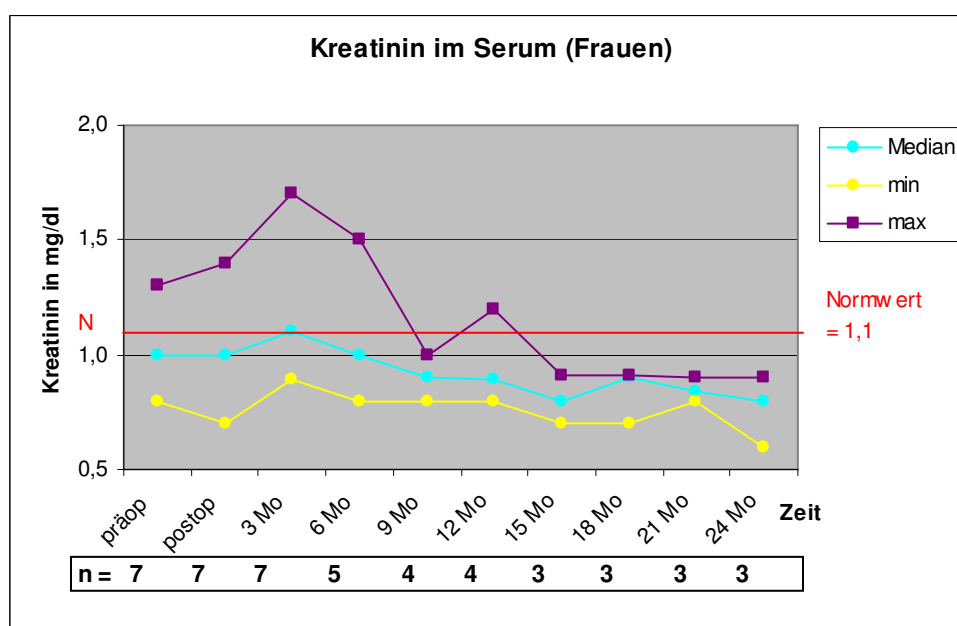
Tabelle 11: Kreatinin in mg/dl im Serum (Männer)

3.4.2 Kreatininkonzentration der untersuchten Frauen

Bei den Frauen liegt der Median lediglich zu einem Messzeitpunkt (dritter postoperativer Monat) oberhalb der Grenze des Normwertes von 1,1 mg/dl (siehe Grafik 10).

Die bei dem Patient Nummer 20 gemessenen erhöhten Werte sind darauf zurückzuführen, dass bei dem Patienten aufgrund des Primärtumors eine einseitige Nephrektomie durchgeführt worden war (Kreatinin präoperativ 1,30 mg/dl).

Die erhöhten Werte bei den Patienten Nummer drei und 18 im dritten bzw. zwölften postoperativen Monat (siehe Tabelle 11) sind durch ein präfinales Multiorganversagen im Rahmen der Grunderkrankung zu erklären.



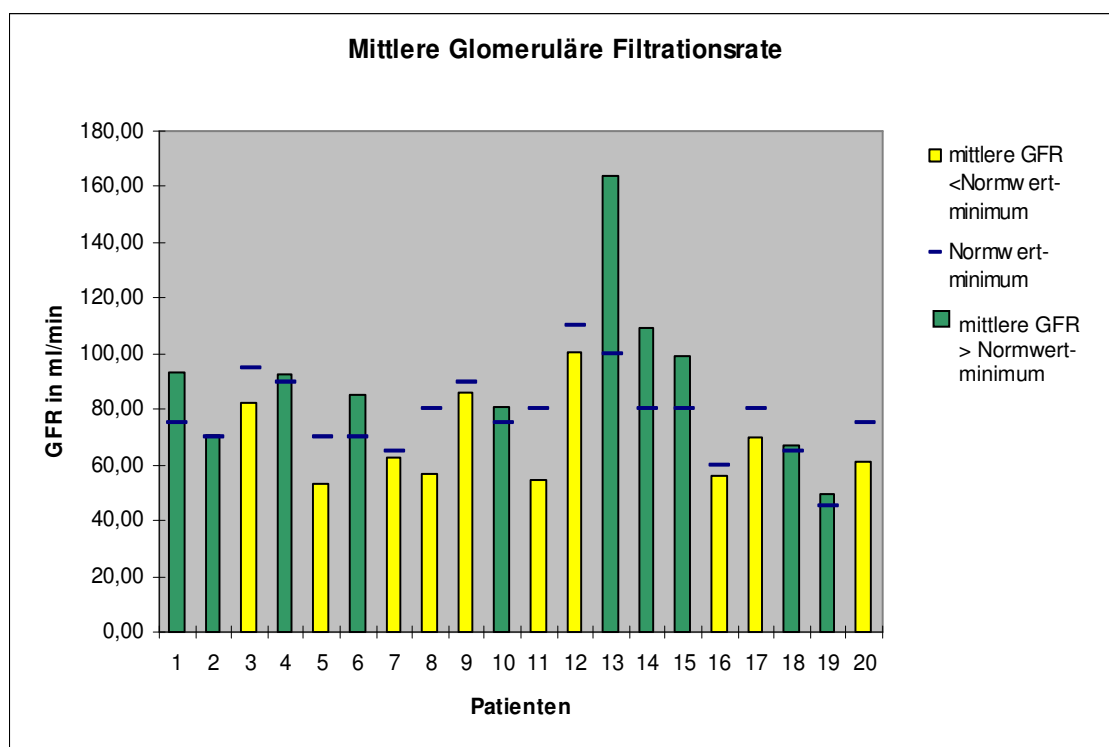
Grafik 10: Kreatinin gemessen im Serum – Frauen

Patient	Geschlecht	präop	postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	0,8	1,0	0,9	1,0	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
3	w	0,8	0,7	1,2							
7	w	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9	0,8	0,9	0,8	0,8
10	w	0,9	1,0	1,1	0,8	1,0	0,8	0,7	0,7	0,8	0,6
18	w	1,1	1,0	1,1	1,0	0,8	1,2				
19	w	1,2	1,1	1,5							
20	w	1,3	1,4	1,7	1,5						
	μ	1,0	1,0	1,2	1,1	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8
	Median	1,0	1,0	1,1	1,0	0,9	0,9	0,8	0,9	0,8	0,8
	σ	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,1	0,1	0,0	0,1
	min	0,8	0,7	0,9	0,8	0,8	0,8	0,7	0,7	0,8	0,6
	max	1,3	1,4	1,7	1,5	1,0	1,2	0,9	0,9	0,9	0,9
	n	7	7	7	5	4	4	3	3	3	3

Tabelle 12: Kreatinin in mg/dl im Serum (Frauen)

3.4.3 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Da der Kreatininwert nur einen geringen Aussagewert für das Maß einer Nierenfunktionseinschränkung besitzt, wurde jeweils die GFR (in ml/min) berechnet (siehe Material und Methoden). Die Normwerte liegen bei Männern ≥ 110 ml/min und bei Frauen bei ≥ 95 ml/min bis zum 30. Lebensjahr, danach -10 für jede weitere Dekade [30]. Somit ergaben sich für jeden Patienten individuelle Normwerte (siehe Grafik 11). Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde die mittlere GFR über den gesamten Beobachtungszeitraum berechnet.



Grafik 11: Mittlere Glomeruläre Filtrationsrate – Männer und Frauen

Zehn Patienten wiesen eine eingeschränkte mittlere GFR auf (siehe Grafik 11). Davon sind die Patienten Nummer fünf, sieben, acht, neun, elf und 20 aufgrund ihres

Primärtumors der Niere im Rahmen des Krankheitsverlaufs einseitig nephrektomiert worden.

Bei Patient Nummer drei betrug die mittlere GFR 82,06 ml/min (Normwert ≥ 95 ml/min), wobei zu berücksichtigen ist, dass hier nur drei Messwerte in die Berechnung eingingen. Auch bei Patient Nummer 17 (mittlere GFR: 69,97 ml/min bei einem Normwert ≥ 80) und bei Patient Nummer zwölf (mittlere GFR: 100,47 bei einem Normwert von ≥ 100 ml/min) lagen nur drei Werte vor.

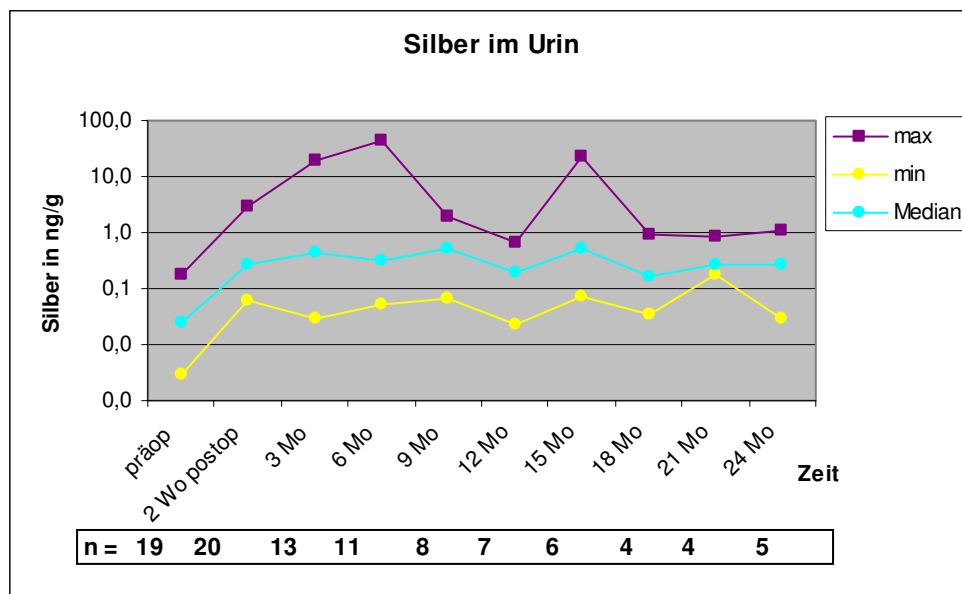
Bei Patient Nummer 16 wurde eine eingeschränkte mittlere GFR von 56,42 ml/min bei einem Normwert von 60 ml/min gemessen.

Bei den restlichen Patienten zeigte sich eine mittlere GFR im Normbereich.

3.5 Silberionenkonzentration im Urin

Präoperativ betrug die Silberkonzentration im Urin im Mittel 0,04 ppb (0,01-0,17 ppb).

Im postoperativen Verlauf betrug der Höchstwert sechs Monate postoperativ 43,40 ppb (siehe Grafik 12). Während des gesamten Beobachtungszeitraums variiert die durchschnittliche Konzentration zwischen 0,04 bis 4,95 ppb.



Grafik 12: Silber gemessen im Urin - Männer und Frauen

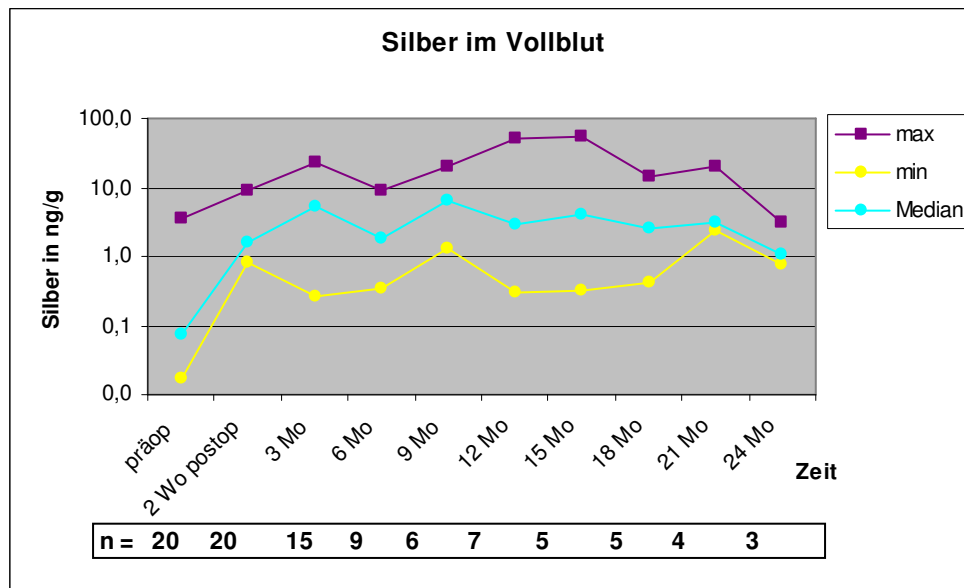
Patient	Geschlecht	präop	2 Wo postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	0,04	0,58	0,18	0,15		0,02	0,07	0,04		0,03
2	m	0,02	0,75						0,21		0,27
3	w	0,04	0,08	0,11							
4	m	0,04	0,41	17,20							
5	m	0,06	2,84	0,66	17,00	1,86				0,21	1,13
6	m	0,00	0,19		0,15	0,06	0,12				
7	w	0,02	0,31		0,33	0,16	0,19	0,26		0,17	0,27
8	m	0,02	0,11	0,32	0,10	0,28	0,30		0,96	0,88	
9	m	0,04	0,71								
10	w	0,01	0,14		0,15	0,10	0,07	23,60	0,11	0,31	0,24
11	m		0,75								
12	m	0,02	0,67	1,09							
13	m	0,02	0,17								
14	m	0,02	0,24	0,88	1,11	0,89	0,69	4,82			
15	m	0,01	0,15	0,41	1,61	1,65					
16	m	0,05	1,75	0,49			0,21	0,19			
17	m	0,05	0,76	20,10	43,40						
18	w	0,17	0,16	0,43	11,40	0,75		0,79			
19	w	0,03	0,10	0,45							
20	w	0,02	0,06	0,03	0,05						
	μ	0,04	0,55	3,26	6,86	0,72	0,23	4,95	0,33	0,39	0,39
	Median	0,02	0,27	0,45	0,33	0,51	0,19	0,52	0,16	0,26	0,27
	σ	0,04	0,66	6,59	12,75	0,66	0,20	8,50	0,37	0,28	0,38
	min	0,00	0,06	0,03	0,05	0,06	0,02	0,07	0,04	0,17	0,03
	max	0,17	2,84	20,10	43,40	1,86	0,69	23,60	0,96	0,88	1,13
	n	19	20	13	11	8	7	6	4	4	5

Tabelle 14: Silberionenkonzentration in ppb im Urin (Männer und Frauen)

3.6 Silberionenkonzentration im Vollblut

Die durchschnittliche Silberkonzentration im Blut betrug präoperativ 0,37 ppb (0,02 – 3,52). Zwei Wochen postoperativ wurde eine durchschnittliche Silberkonzentration von 2,69 ppb (0,80 – 9,12 ppb) bestimmt. Zwischen dem dritten und 24. postoperativen Monat variierte die durchschnittliche Silberkonzentration zwischen 1,64 ppb und 13,38

ppb. Aus der Tabelle 13 wird jedoch ersichtlich, dass aufgrund von Todesfällen nicht zu jedem Messzeitpunkt bei allen Patienten Werte bestimmbar waren. Die höchste Silberkonzentration wurde bei der Patientin Nummer 18 15 Monate postoperativ mit 56,40 ppb gemessen.



Grafik 13: Silber gemessen im Vollblut - Männer und Frauen

Patient	Geschlecht	präop	2 Wo postop	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	15 Mo	18 Mo	21 Mo	24 Mo
1	w	1,10	5,87	2,09	0,92		0,30	0,33	0,43		0,77
2	m	0,02	1,18		0,97				0,77		1,06
3	w	0,08	2,00	8,01							
4	m	0,04	0,80	23,10							
5	m	0,72	6,50	12,90	9,14	19,90	12,50		7,80	20,80	
6	m	0,02	1,47								
7	w	0,04	1,55	9,03	4,89	3,70	5,43	4,09		3,44	
8	m	0,14	0,85	2,61	0,80	1,29	1,19		2,56	2,38	
9	m	0,15	1,09	0,91							
10	w	0,04	1,55	3,24	1,80	1,64	2,84	4,84	14,10	2,71	3,08
11	m	0,16	2,89								
12	m	0,03	1,06	9,72							
13	m	0,03	1,10	3,48							
14	m	0,12	1,14	15,20							
15	m	0,02	1,90	5,40	6,39	9,30					
16	m	0,18	9,12	9,15			1,32	1,22			
17	m	0,07	1,61								
18	w	3,52	5,34		4,72	18,70	52,70	56,40			
19	w	0,04	5,89	5,15							
20	w	0,09	0,83	0,26	0,34						
	μ	0,33	2,69	7,35	3,33	9,09	10,90	13,38	5,13	7,33	1,64
	Median	0,08	1,55	5,40	1,80	6,50	2,84	4,09	2,56	3,08	1,06
	σ	0,78	2,37	5,97	2,92	7,69	17,50	21,58	5,20	7,78	1,03
	min	0,02	0,80	0,26	0,34	1,29	0,30	0,33	0,43	2,38	0,77
	max	3,52	9,12	23,10	9,14	19,90	52,70	56,40	14,10	20,80	3,08
	n	20	20	15	9	6	7	5	5	4	3

Tabelle 15: Silberionenkonzentration in ppb im Vollblut

3.7 Statistische Untersuchungen

3.7.1 Korrelation Silbermasse des Implantats / Ag Konzentration im Blut

Mit Hilfe des statistischen Tests nach Pearson bestimmt man den Grad eines linearen Zusammenhangs zweier Merkmale.

Es konnte keine lineare Beziehung zwischen der Silbermasse des eingebrachten Implantates und der Silberionenkonzentration im Blut nachgewiesen werden. Lediglich

an zwei Messzeitpunkten zeigt sich eine signifikante positive Korrelation der beiden Messwerte: Sechs Monate postoperativ ($p = 0,016$) und 21 Monate postoperativ ($p = 0,001$).

3.7.2 Korrelation GFR / Ag Konzentration im Blut

Mit Hilfe des statistischen Tests nach Pearson kann der Grad eines linearen Zusammenhangs zweier Merkmale bestimmt werden.

Mittels dieser Korrelationsanalyse konnte keine lineare Beziehung zwischen der errechneten Silbermasse der implantierten Prothese und der GFR nachgewiesen werden. Ebenso konnte keine Korrelation von GFR und Silberwerten im Blut dokumentiert werden. Lediglich zwei Wochen postoperativ zeigt sich eine signifikante negative Korrelation ($p \leq 0,05$) beider Werte.

3.7.3 Vergleich Hypernephrompatienten / Andere Patienten

Zur Überprüfung der Signifikanz zweier unabhängiger Verteilungen dient der Mann-Whitney-U-Test. Wir verglichen die Silberkonzentration im Blut der Hypernephrompatienten mit den Werten der anderen Patienten.

Bei dem Vergleich der Patienten, die an einem primären Nierentumor leiden, mit der Gruppe der anderen Patienten zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Silberkonzentration im Urin.

Hinsichtlich der Silberionenkonzentration im Blut konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientengruppe mit Hypernephrom und den anderen Patienten dokumentiert werden. Lediglich zum ersten Messzeitpunkt zeigte sich ein signifikanter

Unterschied des Mittelwertes (Nierencarcinom: 14,57, Andere Carcinome: 8,31 bei $p=0,024$).

3.7.4 Anstieg der Ag Konzentration im Blut und Urin

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests zum Vergleich abhängiger Größen überprüften wir die Signifikanz des Anstiegs der Silberionenkonzentration.

In den ersten 15 Monaten zeigt sich bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv ein signifikanter Anstieg des Silberspiegels im Vergleich zum jeweiligen präoperativen Wert ($p \leq 0,05$). Im weiteren Verlauf lässt sich dann kein signifikanter Unterschied nachweisen.

Auch im Blut kann in den ersten 12 Monaten und zusätzlich im 21. postoperativen Monat eine signifikant höhere Silberkonzentration im Vergleich zum präoperativen Wert nachgewiesen werden. In den anderen Monaten zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

3.8 Histologische Untersuchung

3.8.1 Untersuchung des Implantatlagers

Bei insgesamt 3 Patienten wurde die Prothese im Rahmen einer Revisionsoperation explantiert (20, 8, 17). Die Revisionsoperation erfolgte hierbei zwischen einem und sieben Monate nach der Primäroperation. Bei keinem der Patienten konnte eine Korrosion der Silberbeschichtung festgestellt werden. Makroskopisch zeigte sich bei den Patienten kein Hinweis auf Gewebsalterationen.

Auch die histologische Aufarbeitung ergab bei keinem Patienten den Nachweis von Gewebsnekrosen oder Fremdkörpergranulomen.



Abbildung 5: Explantierter Humerusdiaphysenspacer bei Patient 8 vier Monate nach der Primärimplantation ohne Hinweis auf ein Abplatzen oder Korrosion

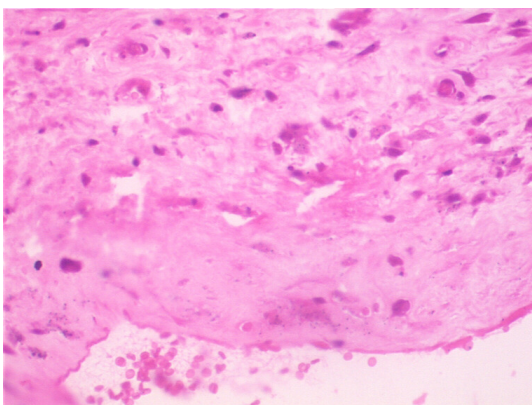


Abbildung 6: HE-Färbung aus dem Bereich des Implantatlagers von Patient 8 ohne den Nachweis von Nekrosen oder Fremdkörpergranulomen.

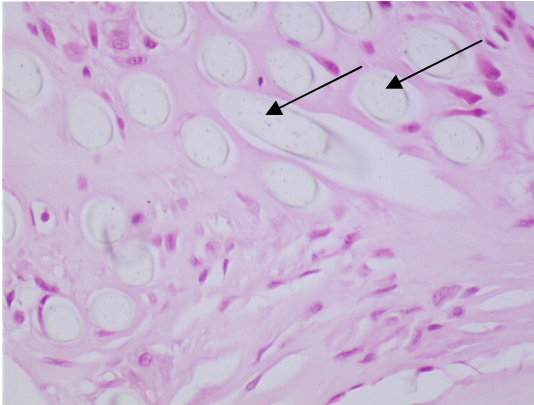


Abbildung 7: HE-Färbung aus dem Bereich des Implantatlagers von Patient 8 ohne den Nachweis von Nekrosen oder Fremdkörpergranulomen mit Fasern des Anbindungsschlauches (Pfeile)

3.9 Post mortem Untersuchungen

Die Obduktion von Patient 5 mit drei silberbeschichteten Tumorprothesen (silberbeschichtete Gesamtrekonstruktionslänge 425 mm, 2,89 g) ergab in keinem der untersuchten Organe (Herz, Lunge, Niere, Leber, Milz, Hoden) Anhaltspunkte für Gewebsveränderungen trotz erhöhter Silberkonzentrationen (Tabelle 2). Gewebeprobe aus dem Nervus ischiadicus und dem Gehirn zeigten ebenfalls keine Veränderungen.

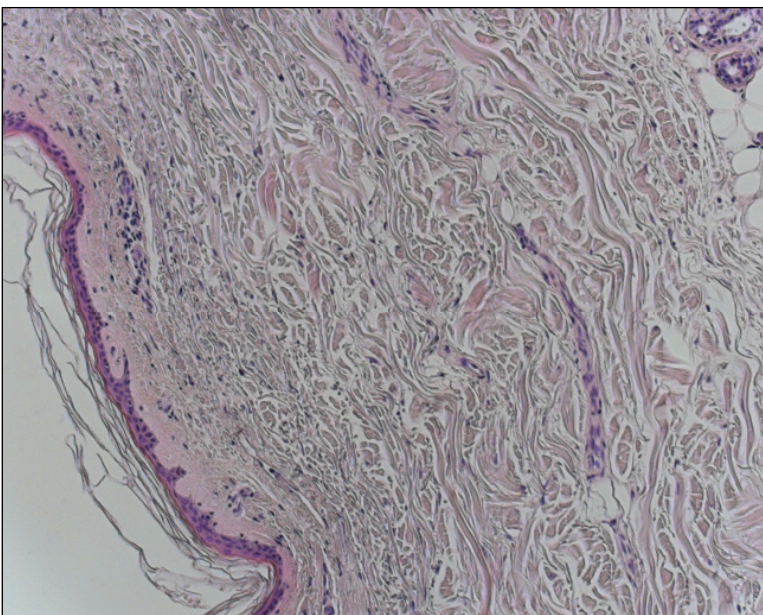


Abbildung 8: Haut 10-fach vergrößert aus dem rechten Bein mit dem Nachweis einer solaren Elastose. Kein Nachweis von Silberpartikeln oder Fremdkörpergranulomen.

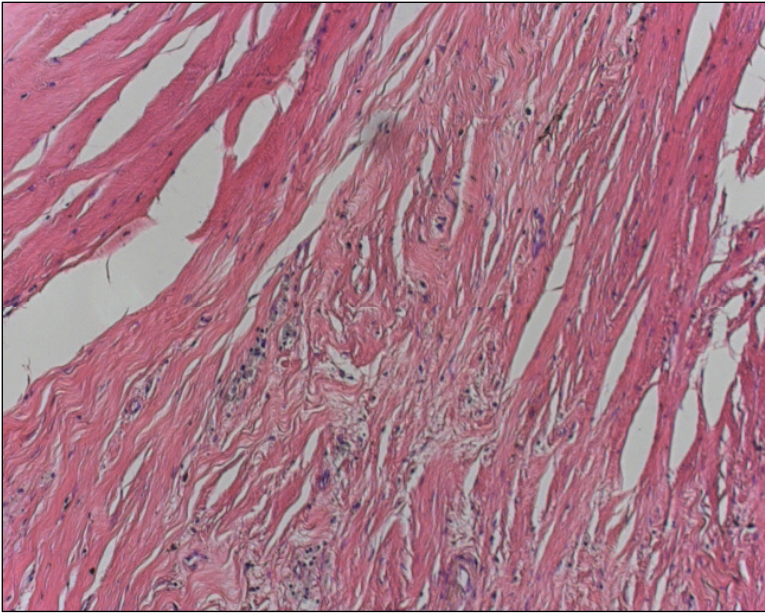


Abbildung 9: HE-Färbung des linken Femur – periprothetisch entnommen - (10-fach vergrößert) mit dem Nachweis von Narbengewebe mit Spuren von Metallose. Kein Nachweis von Fremdkörpergranulomen oder Silberpartikeln.

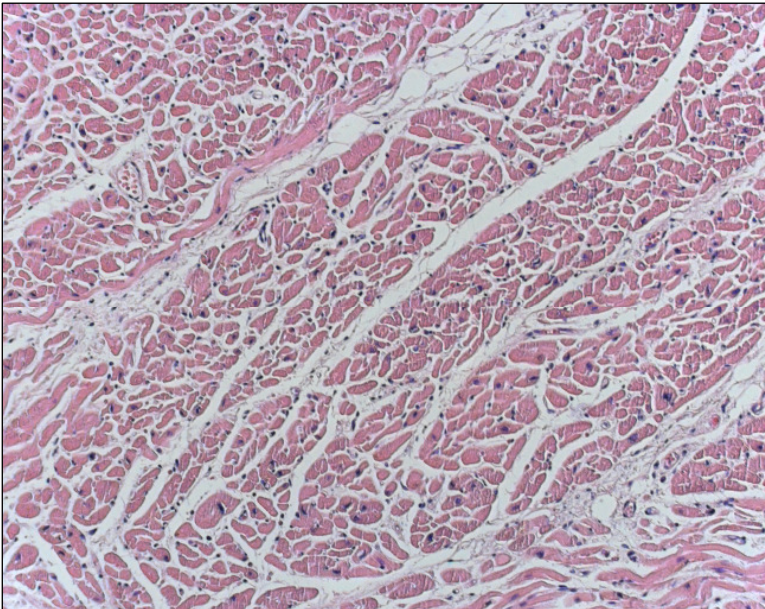


Abbildung 10: HE-Färbung des Herzens (10-fach vergrößert) ohne Nachweis pathologischer Veränderungen.

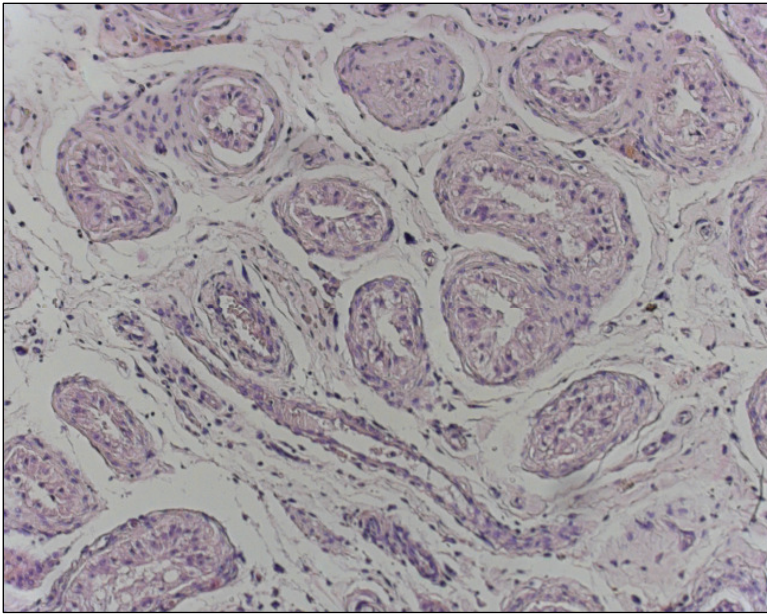


Abbildung 11: HE-Färbung des Hodens (10-fach vergrößert) mit dem Nachweis einer altersbedingten testikulären Atrophie.

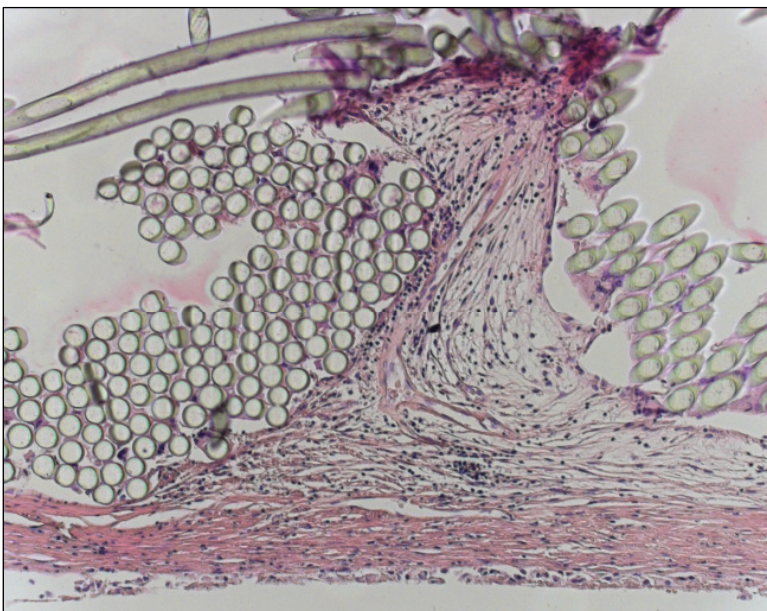


Abbildung 12: HE-Färbung des Implantatlagers des rechten proximalen Oberschenkels (10-fach vergrößert) ohne den Nachweis von Silberpartikeln oder Fremdkörpergranulomen. Anschnitt von querschnittenen Fasern des Anbindungsschlauches.

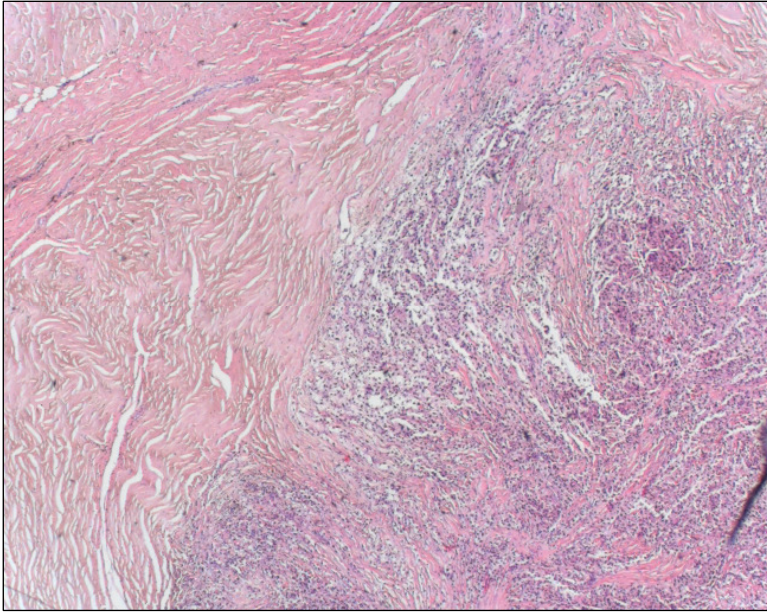


Abbildung 13 : Nervus ischiadicus rechts (5-fach vergrößert) ohne pathologischen Befund

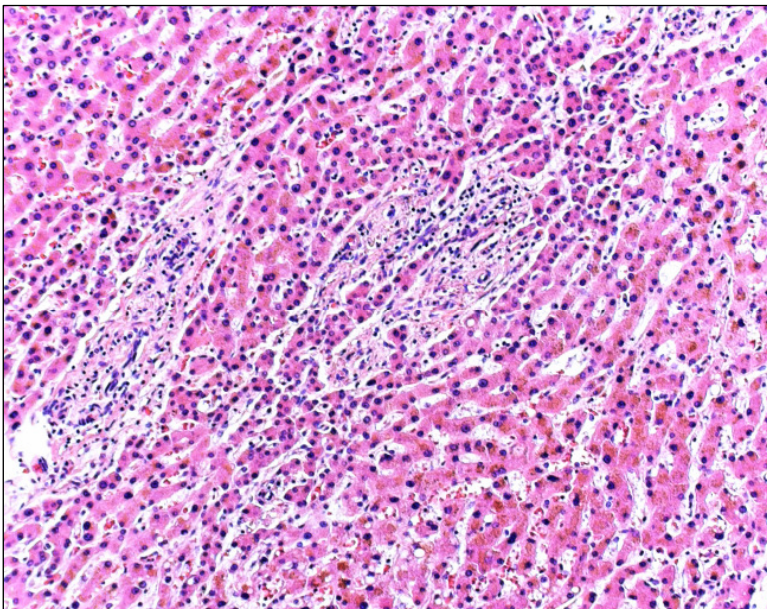


Abbildung 14: HE-Färbung der Leber (10-fach vergrößert) mit dem Nachweis einer akuten Stauung mit dilatierten Zentralvenen, eine diskreten Fibrose der Portalfelder und einer fokalen Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen. Kein Nachweis von Silberpartikeln.

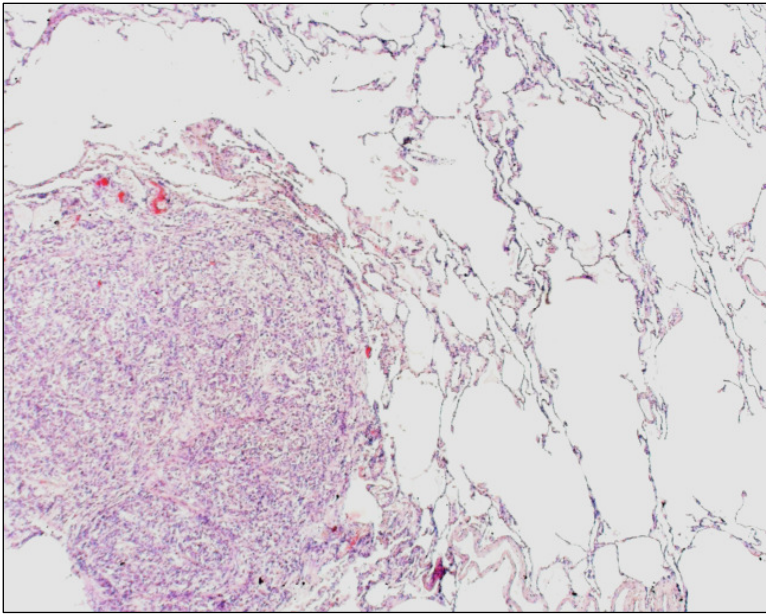


Abbildung 15: : HE-Färbung der Lunge (5-fach vergrößert) mit dem Nachweis einer Nierenkarzinommetastase.

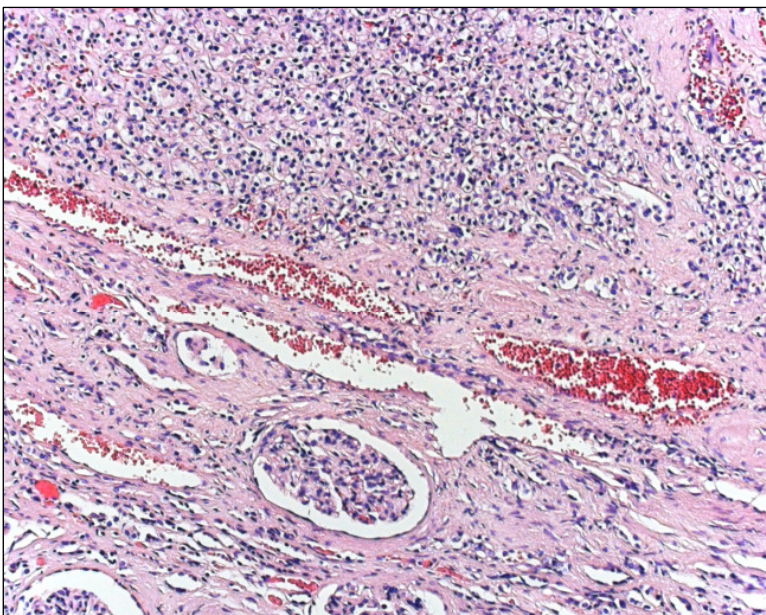


Abbildung 16: HE-Färbung der Niere (10-fach vergrößert) mit dem Nachweis eines Nierenkarzioms vom Klarzelltyp. Keine Silberpartikel nachweisbar.

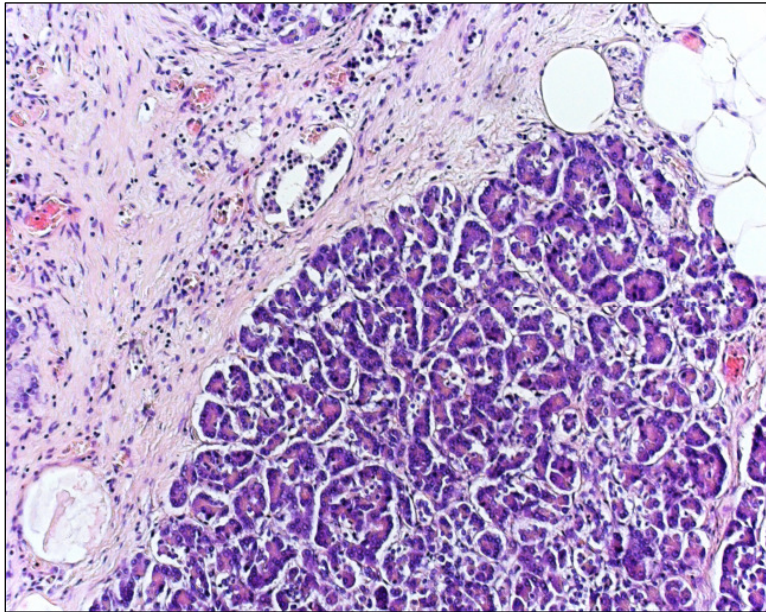


Abbildung 17: Pankreas 10-fach vergrößert

Die höchste Silberkonzentration ergab sich im periprothetischen Gewebe des linken proximalen Oberschenkels mit 9759 ppb nach 32 Monaten Implantationszeit. Demgegenüber betrug die Silberkonzentration im Bereich des rechten Oberschenkels nach neunmonatiger Implantationszeit lediglich 981 ppb. Eine periprothetische Gewebeprobe aus dem linken Unterschenkel bei Zustand nach Implantation eines silberbeschichteten proximalen Tibiaersatzes 10 Monate vor dem Tod des Patienten ergab 1465 ppb.

Neben der periprothetischen Silberkonzentration zeigt sich eine Akkumulation im Nervus ischiadicus, wobei auch hier die linke Seite bei einer Prothesenimplantationszeit von 32 Monaten höhere Werte aufwies.

Weitere Organe mit einer erhöhten Silberakkumulation waren die Leber, das Gehirn und die Haut der jeweiligen Extremität (Tabelle 14). Demgegenüber lagen im Hoden, im

Pankreas, in der rechten Niere, in der Lunge, im Herz und in der Milz geringere Silberkonzentrationen vor.

Labor-Nr	Einwaagen [g]	Organ	Silberkonzentration	
Ag-462	0.2001	Femur, rechts proximal	981.2	ng/g Frischgewicht
Ag-463	0.2196	Hoden	193.3	ng/g Frischgewicht
Ag-464	0.1509	N. ischiadicus rechts	108.7	ng/g Frischgewicht
Ag-465	0.1677	Femur, links proximal	9759	ng/g Frischgewicht
Ag-466	0.1678	Pankreas	154.4	ng/g Frischgewicht
Ag-467	0.2071	Niere, rechts	128.2	ng/g Frischgewicht
Ag-468	0.1774	Leber	1722	ng/g Frischgewicht
Ag-469	0.1869	Lunge	179.8	ng/g Frischgewicht
Ag-470	0.187	Tibia, links proximal	1465	ng/g Frischgewicht
Ag-471	0.1626	Herz	40.1	ng/g Frischgewicht
Ag-472	0.1517	N. ischiadicus, links	523.3	ng/g Frischgewicht
Ag-473	0.169	Milz	112.2	ng/g Frischgewicht
Ag-474	0.156	Gehirn	496.6	ng/g Frischgewicht
Ag-475	0.1871	Haut	2782	ng/g Frischgewicht

Tabelle 14: Silberkonzentrationen verschiedener Organe (Patient Nummer fünf)

4 Diskussion

Silber stellt ein in der Erdkruste ubiquitär vorkommendes Metall dar und stellt mit einer Konzentration von 0,079 ppb einen geringen Bestandteil dar. Somit kommt es zu einer Akkumulation in den Pflanzen und gelangt im Rahmen der Nahrungsaufnahme in den menschlichen Organismus. Eine zusätzliche orale Aufnahme kann durch silberhaltige Nahrungsergänzungsmittel (Farbstoffe für Süßigkeiten und Liköre) erfolgen (E 174). Des Weiteren findet sich im Trinkwasser je nach Ort eine Silberkonzentration von bis zu 80 ppb (USA bis 80 ppb, Europa bis 50 ppb). Dementsprechend nimmt der Mensch täglich oral zwischen 0,02 bis 0,1 mg Silber auf [27, 36], wobei die überwiegende Menge (ca. 90%) an Silber im Darm nicht resorbiert wird [74].

Das resorbierte Silber bindet sich im Serum dann an Proteine wie das Albumin, Globuline und das Transferrin [59, 45] und wird in der Folge überwiegend hepatisch über die Gallenflüssigkeit und in geringerer Menge über die Nieren wieder ausgeschieden [59]. Blutserumspiegel bis zu 200 ppb sind daher beim Menschen als normal anzusehen [6, 70]. In der vorliegenden Studie betrug der höchste präoperativ bestimmte Blutserumwert 3,52 ppb und der Durchschnitt lag bei 0,08 ppb.

Es konnte in den ersten 15 Monaten ein signifikanter Anstieg der Silberkonzentration im Blut gezeigt werden im Vergleich zum präoperativen Wert. In den folgenden Monaten ist jedoch kein signifikanter Unterschied mehr zu verzeichnen. Dies lässt vermuten, dass die Silberkonzentration im Blut einem Sättigungswert entgegen strebt.

Hill stellte dagegen fest, dass sich im Laufe des Lebens der Silberanteil bezogen auf den gesamten menschlichen Körper erhöht, da der größte Anteil des nicht wieder ausgeschiedenen Silbers proteingebunden im Organismus gespeichert wird [31]. Gaul und Staud schätzen, dass ein 50-jähriger Mensch zwischen 0,2 bis 1 g Silber dauerhaft

im Körper speichert [18]. Eine Funktion hat das Silber hierbei im Gegensatz zu anderen Metallen wie z.B. dem Kupfer nicht zu erfüllen.

Elementares Silber ist im Gegensatz zu anderen Metallen als gering zytotoxisch einzustufen [20] [32, 23]. Dennoch muss bei der Verwendung von Silber dessen dosisabhängige Zelltoxizität berücksichtigt werden [14, 21]. Die Toxizität, aber auch die antimikrobielle Wirkung des Silbers tritt jedoch nur in Erscheinung, wenn das Silberion ungebunden ist. Im gebundenen Zustand kann Silber daher keine toxischen Nebenwirkungen verursachen [14]. Da bei der Bestimmung von Silberkonzentrationen aus technischen Gründen aber nicht zwischen gebundenem und ungebundenem Silber unterschieden werden kann, lässt sich die Toxizität des Silbers nicht allein an seiner Konzentration bestimmen. Aufgrund dessen existieren in der Literatur keine einheitlichen Angaben über toxische Grenzwerte von Silber in Blut und Organen [42]. Ebenso wenig kann eine lineare Beziehung zwischen der Silberkonzentration und auftretenden Organschäden dokumentiert werden [42]. Die größte Menge an Silber wird aller Wahrscheinlichkeit nach in den Organen gebunden gespeichert, so dass es keine toxische Wirkung entfalten kann. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Vielzahl an Literaturberichten, die über keine toxischen Nebenwirkungen bei der Verwendung silberbeschichteter Medizinprodukte berichten [23, 9, 7].

Es existieren Berichte über Silberminenarbeiter, welche das Silber per inhalationem und oral aufgenommen haben, jedoch trotz hoher Konzentrationen zu keiner Argyrose durch Silbereinlagerungen in die Haut oder die Augen kam. Trotz erhöhter Silberwerte im Blut (Organ- bzw. Hautproben wurden nicht entnommen) sind Funktionsstörungen der Organe (z.B. Leber und Niere) nicht beschrieben worden. Bei einigen Patienten wurde jedoch eine verschlechterte Sehfähigkeit bei Nacht beschrieben [54]. Auch in anderen

Studien und Kasuistiken blieb die Argyrose zumeist asymptomatisch [44, 41, 73]. Lee beschrieb den Fall einer 33-jährigen Patientin mit einer systemischen Argyrose nach 10-jähriger Silbernitratbehandlung oraler Ulzera, es konnten jedoch keine Organschäden eruiert werden [41].

Tweden et al. berichteten, dass eine Silberkonzentration von 1200 ppb keinen zytotoxischen Effekt auf Fibroblasten in-vitro ausübten [65]. In dieser Studie konnten in-vivo noch deutlich höhere Silberkonzentrationen im umgebenden Gewebe einer eingebrachten Herzklappe nachgewiesen werden unter Ausbleiben von histologischen Veränderungen. Ueberrueck et al. konnten bei Verwendung silberbeschichteter Gefäßprothesen im Schweinmodell keine Beeinträchtigung der Einheilung oder einen Prothesenverschluss feststellen [66]. Lansdown et al. konnten im Gegenteil nachweisen, dass Silberionen die Wundheilung beschleunigen können [40]. Andere Autoren zeigten bei Verwendung von silberbeschichtetem chirurgischem Nahtmaterial ebenfalls eine bioaktive Fähigkeit des Silbers. Im Rahmen von in vitro Versuchen konnten Blaker et al. zeigen, dass silberbeschichtetes Nahtmaterial, welches in eine simulierte Körperflüssigkeit (Simulated body fluid, SBF) eingelegt wurde, von einer Hydroxylapatitschicht überzogen wurde [5]. Dazu im Einklang könnten unsere Beobachtungen stehen, dass bei der konventionell-radiographischen Untersuchung bei 2 Patienten mit abgesprengten Knochenfragmenten nach pathologischer Fraktur eine Größenzunahme der nicht entfernten Fragmente nach der Implantation der silberbeschichteten Prothesen zeigte. Heterotope Ossifikationen traten jedoch nicht auf.

In dieser Arbeit konnte trotz erhöhter Silberkonzentrationen in der Haut und in anderen Organen weder eine lokale oder systemische Argyrose noch histologisch Ablagerungen

von Silber nachgewiesen werden. Somit ist zu vermuten, dass die Silberkonzentration bei Patienten mit einer Argyrose durch die jahrzehntelange systemische Anreicherung über die Lebenszeit noch deutlich höher liegt. In der postmortem Analyse im Rahmen der vorliegenden Studie zeigt sich ebenso diese Akkumulation. Hier lag die höchste Silberkonzentration im periprothetischen Gewebe des linken proximalen Oberschenkels mit 9759 ppb (32 Monate Implantationszeit, 1,05 g Silber). Demgegenüber betrug die Silberkonzentration im Bereich des Implantatlagers des rechten Oberschenkels nach neunmonatiger Implantationszeit (0,86 g Silber) lediglich 981 ppb. Nicht nur eine Akkumulation erklärt diese 10fach höhere Ionenkonzentration, sondern auch die Tatsache, dass eine erhöhte Silberionenfreisetzung stattfindet in entzündetem Gewebe. Bei diesem Patienten (Patient Nummer fünf) lag eine Infektion der Prothese vor, wodurch sich das Löslichkeitsprodukt des Silbers geändert hat.

Eine Argyrose entsteht durch die Spaltung der Silberverbindung durch UV- Licht. Durch diese Photoreaktion entstandene Silberoxide verursachen die klinisch sichtbare grau- blaue Verfärbung. In der postmortem Analyse zeigten sich in der histologischen Aufarbeitung der Haut von Patient Nummer fünf Zeichen einer vermehrten Sonnenexposition (solare Elastose) (siehe Abbildung 8). Trotz 2782 ng/g gemessenen Silbers in der Haut, zeigten sich keine Zeichen für eine Argyrose.

Andere Autoren gaben toxische Nebenwirkungen durch das Silber in Form von Leber- und Nierenschäden und einem Abfall der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) ab Blutkonzentrationen von 300 ppb an [11, 65, 9, 42]. Die höchste Silberkonzentration im Blut betrug in unserer Studie 56,4 ppb und liegt somit weit unterhalb des oben genannten Wertes. Ebenso konnte keine Korrelation der eingeschränkten Nierenfunktion bei 10 unserer untersuchten Patienten mit einer erhöhten

Silberkonzentration im Blut belegt werden. Obwohl beispielsweise Patient Nummer acht über eine deutlich verminderte Ausscheidung (mittlere GFR: 55,80 ml/min) aufgrund der einseitigen Nephrektomie verfügt, stieg die Silberkonzentration maximal auf 2,38 ppb an.

Des Weiteren konnte kein signifikanter Unterschied der Silberwerte im Blut und Urin gefunden werden im Vergleich der Patientengruppe, die unter einem Hypernephrom litten und den anderen Patienten. Zu bedenken ist bei dieser Beurteilung jedoch, dass im Verlauf der Studie einige Patienten verstorben sind oder auch ein Lost of Follow up erfolgt ist.

In der Literatur finden sich nur wenige Berichte, welche toxische Effekte des Silbers im Bereich des zentralen und peripheren Nervensystems beschreiben [55, 70, 62]. Westhofen und Schäfer berichteten über einen Patienten mit systemischer Argyrose, Geruchs- und Geschmackstörungen und Schwindel nach langjähriger Behandlung der Mundschleimhaut mit einem Silbernitratstick zur Therapie oraler Ulcera [72]. Elektronenmikroskopisch konnten Silbereinlagerungen in dem Hüllgewebe (Perineurium) der betreffenden Nerven nachgewiesen werden. Horner et al. induzierten in einer tierexperimentellen Arbeit mit Mäusen eine nervale Übererregbarkeit, Ataxien und bei einigen Tieren eine Somnolenz durch eine akute Intoxikation mit Silbersulfonamid [33]. Sudmann et al. wiesen bei einer Patientin nach Implantation einer Hüftendoprothese unter Verwendung silberhaltigen Knochenzements Veränderungen im Sinne einer Polyneuropathie und sensomotorischer Defizite des Nervus ischiadicus des operierten Beines auf [62]. Histologische Proben aus dem Nerven wurden nicht entnommen. Die Silberkonzentration in der Gelenkflüssigkeit betrug jedoch lediglich 103 ppb. Dieser Wert liegt deutlich unter dem in der

vorliegenden Studie bestimmten Wert des Nervus ischiadicus von 523 ppb nach zweijähriger Implantationszeit eines proximalen Femurersatzes ohne neurologische Defizite und ohne histologisch nachweisbare Veränderungen. Somit steht nicht eindeutig fest, ob die von Sudmann et al. beschriebene generalisierte Polyneuropathie der Patientin nicht auch anderer Ätiologie sein kann. Dietl et al. wiesen mittels Absorptionsspektrophotometrie Silberpartikel (Konzentrationen wurden nicht bestimmt) im Gehirn einer 59-jährigen Patientin mit einer systemischen Argyrose nach [16]. Des Weiteren präsentierte sich eine erhöhte Anzahl von Gliazellen (Gliose), welche als unspezifische neuropathologische Reaktion auf eine Schädigung des Gehirns oder verschiedene neurologische Erkrankungen gilt. Im Rahmen der postmortem Analyse der vorliegenden Studie wurden derartige Veränderungen trotz einer im Gehirn gemessenen Silberkonzentration von 496 ppb nicht beschrieben.

Rungby [57, 56] wies bei intraperitoneal oder oral applizierten Silbersalzen (12 mg pro Ratte, im Vergleich: maximale Silberdosis in unserer Studie 2,89 g) Ablagerungen im zentralen und peripheren Nervensystem und in den Augen von erwachsenen Ratten nach. Ablagerungen in der Retina, welche aufgrund der embryonalen Entwicklung dem zentralen Nervensystem angehört und damit der Blut-Hirn-Schranke unterliegt, konnten jedoch nicht gefunden werden. Des Weiteren konnte das Silber nicht im Myelin und den Axonen der peripheren Nerven nachgewiesen werden. Eine Ursache dafür kann sein, dass das Silber nicht in der Lage ist, in relevanten Mengen die Blut-Hirn- bzw. Blut-Nerven-Schranke zu überwinden [60, 56]. Walker vermutete, dass sich Silber aufgrund reduzierender Glykoproteingruppen in der Basalmembran von Gefäßen ablagert und somit nicht das Hirnparenchym erreicht [69].

Scott stellte fest, dass Silberablagerungen jenseits des Endothels cerebraler Gefäße nicht zu erwarten sind, da in allen Bereichen Tight junctions eine Barriere für Proteine und Kolloide [60]. Diese These belegt er in einer tierexperimentellen Studie, in der zwei Gruppen von Ratten, denen mit Silbernitrat angereichertes Trinkwasser zugeführt wurde, untersucht wurden. Bei der einen Gruppe wurde experimentell eine Stichverletzung des Hirngewebes von Ratten herbeigeführt und anschließend die cerebralen Gefäße und das umgebene Gewebe elektronenmikroskopisch untersucht. In der unverletzten Gruppe zeigten sich zu keiner Zeit Silberablagerungen in den Endothelzellen oder jenseits der Basalmembran der Gefäße. Im Gegensatz dazu konnten mehrere Silberdepots in der Gruppe der verletzten Tiere dokumentiert werden [60]. Auch Dempsey et al konnten im Rahmen einer tierexperimentellen Studie mit Ratten elektronenmikroskopisch außerhalb des periventriculären Raumes keine Silberablagerungen im Hirngewebe nachweisen [15].

Danscher beschrieb 1982 die Möglichkeit, dass Silber in kleinen Mengen über einen retrograden axonalen Transport in die Neuronen gelangt [14]. In unserer Arbeit konnte bei der Bestimmung der Silberkonzentration im Gehirn und im Nervus ischiadicus nicht zwischen neuronalem Gewebe und Gefäßen differenziert werden. Histologisch zeigten sich in den neuronalen Strukturen jedoch keine Silberablagerungen.

Eine embryotoxische Wirkung des Silbers beim Menschen ist bisher nicht beschrieben worden. Shavlovski et al. (1995) führten schwangeren Ratten oral 50 mg AgCl pro Tag (Dauer 7 bis 20 Tage) zu [61]. Die Toxizität des Silbers wurde hierbei durch die vollständige Elimination des Kupferbindenden Coeruloplasmin (CP) im Serum bedingt. Bei Zugabe von CP reduzierte sich die Embryotoxizität deutlich, so dass die Autoren dem Silber nicht direkt die toxische Wirkung zuschreiben. Bei Betrachtung der

Ergebnisse muss des Weiteren festgestellt werden, dass die Silberintoxikation mit 50 mg AgCl täglich bei einem geringen Körpergewicht der Ratten (180 bis 200 g) als außerordentlich hoch anzusehen ist. Im Rahmen unserer Untersuchungen betrug die durchschnittliche Silbermasse der eingebrachten Implantate 0,91 g und die maximale Dosis bei dem Patienten Nummer fünf mit drei implantierten silberbeschichteten Tumorprothesen 2,89 g.

In der Literatur werden keine einheitlichen Angaben gemacht, ab welcher Dosis eine Argyrie zu erwarten ist. Hill und Pillsbury gingen davon aus, dass eine Gesamtdosis von 1 bis 8 g eingeatmete Silberstäube in der Lage sind, eine Argyrie auszulösen [31]. Die Gesundheitsbehörden von Kanada und den USA halten eine Argyrie bei einer Gesamtsilberdosis ab 1 g für möglich. Aus einer Untersuchung an 70 Argyrikern von Gaul und Staud (1935) geht hervor, dass die minimale Silberdosis zur Bildung einer Argyrie bei 1,8 g lag [19]. Andere Autoren gehen davon aus, dass eine Argyrie zwischen 4 bis 6 g Silber auftreten kann [53, 65, 9]. Grundsätzlich ist daher festzuhalten, dass in der Regel die Dosis elementaren Silbers – ginge es vollständig in Lösung – die oben genannten Werte in dieser Studie nicht überschreitet. Dennoch ist – wie die postmortem Analyse zeigt – über mehrere Jahre eine Akkumulation im Gewebe zu erwarten, so dass eine Argyrose aufgrund der nicht eindeutigen Grenzwerte nach Ablauf einer unbekanntem Zeit nicht vollständig auszuschließen sein wird. Eine gänzliche Lösung des Silbers von der Prothesenoberfläche ist jedoch als sehr unwahrscheinlich anzusehen, da elementares Silber mit anderen potentiellen Reaktionspartnern nur in geringem Maße reagiert (inert) und nur langsam im Organismus ionisiert wird [53, 9]. Das Silber geht hierbei im Rahmen des bereits erwähnten oligodynamischen Effekts in Lösung [51].

Silber ist das wirksamste und am meisten benutzte Metall, welches in der Lage ist, oligodynamisch zu wirken. Aber auch andere Metalle wie Gold, Molybdän, Kupfer und Thallium können oligodynamisch wirken [20]. Aus Metallen und Metalllösungen (insbesondere kolloidalen) spalten sich freie Ionen ab, abhängig von verschiedenen Faktoren. Zu diesen beeinflussenden Größen gehören Temperatur, die Oberfläche und Reinheit des Metalls, seine Lösungstendenz, die in der Lösung befindlichen Elektrolyten, der pH-Wert (Wasserstoffionenkonzentration) und der Anteil an gelöstem Sauerstoff. Im Organismus kommt es im Rahmen einer Ischämie oder Entzündung zu einem Abfall des pH-Wertes und der Sauerstoffkonzentration. Kommt es also bei einer implantierten Prothese im umgebenden Gewebe zu einer Entzündung, so können prinzipiell mehr Silberionen die Prothesenoberfläche verlassen.

Aufgrund der Nutzung physikalischer Effekte kann aber niemals eine ähnlich hohe Freisetzung wie bei dem chemischen Zerfall von Silbersalzen (selbst bei Nutzung von Nanopartikeln) erreicht werden. Im Rahmen des raschen chemischen Zerfalls gehen alle Silberionen komplett in Lösung, so dass eine größere Menge der toxisch wirkenden aktiven Silberionen entsteht.

Viele Applikationen von Silbersalzen sind in der Literatur beschrieben, wobei das Silber-Sulfadiazine (AgSD) insbesondere bei Brandwunden einen häufigen Einsatz fand [37, 38]. Aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung wurden über einen längeren Zeitraum zum Teil sehr große Mengen des Silber-Sulfonamidantibiotikums über die Haut aufgenommen, da dieses in komplett dissoziierter und damit löslicher Form vorlag. Gleichermaßen kamen und kommen Silbersalzverbindungen (z.B. AgNO₃) zum Einsatz. Kolloidale Lösungen werden sowohl lokal, als auch systemisch oral appliziert. Diese enthalten inertes metallisches Silber, welches je nach Partikelgröße (bis nm) sehr

große Oberflächen erreicht und über die aktive Silberionen freigesetzt werden. Diese Freisetzung erreicht ähnliche Konzentrationen wie eine komplette Degradation eines Salzes, allerdings über einen wesentlich längeren Zeitraum. Über eine ausgedehntere Phase appliziert können solche Silberaufnahmen ab 4g systemisch zur Argyrie führen [9]. Ebenso wurde über eine Inhibition von Bindegewebszellen (Keratinocyten und Fibroblasten) nur bei Verwendung von Silberverbindungen (Silbersulfadiazin) berichtet [47, 39, 46].

Basierend auf den Ergebnissen dieser klinischen Studie kann festgestellt werden, dass eine ausreichende bakterizide Silberkonzentration im periprothetischen Gewebe vorliegt. Hinweise auf eine lokale oder systemische Argyrose, Funktionseinschränkungen der Leber- und Nierenfunktion oder eine Neurotoxizität zeigten sich trotz hoher Silberkonzentrationen in den betreffenden Organen nicht. Es muss jedoch betont werden, dass in der Literatur keine Grenzwerte für die Silberkonzentration in Organen vorliegt. Bei allen Literaturangaben über eine Argyrose nach iatrogener Silbereinnahme oder aufgrund einer Silberexposition am Arbeitsplatz wurden keine Silberkonzentrationen in Organen bestimmt. Somit können Konzentrationsvergleiche mit der Literatur nur anhand der Silberserumkonzentration vorgenommen werden. Hierbei lagen sämtliche Werte in dieser Studie unter den publizierten Richtwerten [9]. Diese Richtwerte entsprechen jedoch auch keinem klassischen Grenzwert, da eine Korrelation zwischen der Silberkonzentration im Blut und Funktionseinschränkungen der Organe in keiner prospektiven Studie erfolgte, lediglich auf Fallberichten basiert [42].

Zusammenfassend lagen die in dieser Studie dokumentierten Silberkonzentrationen im Blut mit wenigstens 0,3 ppb und höchstens 56,4 ppb bei einer eingebrachten

Silbermasse von maximal 2,89 g unter den in der Literatur als toxisch bezeichneten Konzentrationen. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes zeigten sich keine Nebenwirkungen hinsichtlich Hautveränderungen und Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen. Ferner konnte ein Abplatzen oder Korrosionserscheinungen der Silberbeschichtung nicht festgestellt werden. Auch bei nachgewiesener erhöhter Silberkonzentrationen in verschiedenen Organen und Geweben bei der postmortem Untersuchung und den Analysen nach Revisionsoperation, konnte histologisch kein Hinweis auf eine entzündliche Reaktion oder Fremdkörpergranulome nachgewiesen werden.

Aufgrund der im Vorfeld bestätigten antiinfektiösen Eigenschaften der silberbeschichteten Prothese im Tierversuch [21] und dem Ausbleiben von Nebenwirkungen in diesen Untersuchungen müssen kommende Studien die antiinfektiöse Funktion nun beim menschlichen Organismus dokumentiert werden.

Hierzu werden in einer folgenden prospektiven Studie weitere 230 Patienten mit einer silberbeschichteten Prothese versorgt und anschließend die Ergebnisse mit denen einer Kontrollgruppe mit herkömmlichen Titanprothesen verglichen.

5 Literatur

1. Abdel-Aal A. Ilizarov bone transport for massive tibial bone defects. *Orthopaedics*. Jan 2006;29(1):70-4.
2. Alt V BT, Steinrucke P, Wagener M, Seidel P, Dingeldein E, Scheddin D, Domann E, Schnettler R. Nanoparticulate silver. A new antimicrobial substance for bone cement. *Orthopaede*. 2004;33(8):885-92.
3. Bambauer R, Mestres P, Schiel R, Bambauer S, Sioshansi P, Latza R. Long-term catheters for apheresis and dialysis with surface treatment with infection resistance and low thrombogenicity. *Therap Apher Dial*. 2003 Apr;7(2):225-31.
4. Bambauer R, Mestres P, Schiel R, Klinkmann J, Sioshansi P. Surface-treated catheters with ion beam-based process evaluation in rats. *Artif Organs*. 1997 Sep;21(9):1039-41.
5. Blaker J BA, Pratten J, Nazhat SN Development and characterisation of silver doped bioactive glass coated sutures for tissue engineering and wound healing applications. *Biomaterials*. 2004;25:1319-29.
6. Boosalis MG, McCall JT, Ahrenholz DH, Solem LD, McClain CJ. Serum and urinary silver levels in thermal injury patients. *Surgery*. 1987 Jan;101(1):40-3.
7. Bosetti M, Masse A, Tobin E, Cannas M. Silver coated materials for external fixation devices: in vitro biocompatibility and genotoxicity. *Biomaterials*. 2002 Feb;23(3):887-92.
8. Bragg PD, Rainnie DJ. The effect of silver ions on the respiratory chain of *Escherichia coli*. *Can J Microbiol*. 1974 Jun;20(6):883-9.
9. Brutel de la Riviere A, Dossche KM, Birnbaum DE, Hacker R. First clinical experience with a mechanical valve with silver coating. *J Heart Valve Dis*. 2000 Jan;9(1):123-9; discussion 9-30.
10. Capanna R, Morris HG, Campanacci D, Del Ben M, Campanacci M. Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur. *J Bone Joint Surg Br*. 1994 Mar;76(2):178-86.

11. Chambers C, Proctor C, Kabler P. Bactericidal effects of low concentrations of silver. *Journal of American Waterworks Association*. 1962;206-16.
12. Collinge CA, Goll G, Seligson D, Easley KJ. Pin tract infections: silver vs uncoated pins. *Orthopedics*. 1994 May;17(5):445-8.
13. D.A. Skoog AAL. *Instrumentelle Analytik* Berlin: Springer; 1996.
14. Danscher G, Rungby J. Differentiation of histochemically visualized mercury and silver. *Histochem J*. 1986 Feb-Mar;18(2-3):109-14.
15. Dempsey EW WG. An electron-microscopic study of the blood brain barrier in the rat, employing silver nitrate as a vital stain. *J Biophys Biochem Cytol*. 1955;1:245-56.
16. Dietl HW AA, Mehraein P. Brain involvement in generalized argyria. *Clin Neuropathol*. 1984;3(1):32-6.
17. Gamradt SC LJ. Bone graft for revision hip arthroplasty: biology and future applications. *Clin Orthop Relat Res*. Dec 2003;417:183-94.
18. Gaul EL, Staud AH. *Clinical Spectroscopy*, *J A M A*. 1935;104:1387.
19. Gaul LE SA. *Clinical spectroscopy*. Seventy cases of generalized argyrosis following organic and colloidal silver medication. *J Am Med Assoc*. 1935;104:1387-90.
20. Golubovich VN. [Toxic effect of silver ions on different groups of microorganisms]. *Mikrobiologiya*. 1974 Sep-Oct;43(5):922-4.
21. Gosheger G HJ, Ahrens H, Streitbueger A, Bueger H, Erren M, Guensel A, Kemper FH, Winkelmann W, Von Eiff C. Silver coated megaendoprotheses in a rabbit model - an analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials*. 2004;25(24):5547-56.
22. Greene RM SW. *Argyria*. *Am Fam Physician*. 1987;36(6):151-1154.

23. Greil J, Spies T, Boswald M, Bechert T, Lugauer S, Regenfus A, et al. Analysis of the acute cytotoxicity of the Erlanger silver catheter. *Infection*. 1999;27 Suppl 1:S34-7.
24. Grier N. Silver and its compounds. In: Block SS, editor. *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1997.
25. Grier n. Silver and its compounds. In Block SS (ed.). *Disinfection, Sterilization and Preservation*. 2nd Edition ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1997.
26. Ham SJ, Schraffordt Koops H, Veth RP, van Horn JR, Molenaar WM, Hoekstra HJ. Limb salvage surgery for primary bone sarcoma of the lower extremities: long-term consequences of endoprosthetic reconstructions. *Ann Surg Oncol*. 1998 Jul-Aug;5(5):423-36.
27. Hamilton EI, Minski MJ, Cleary JJ. The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from Unitettd Kingdom. *The Science of the total Environment*. 1972;8:341-7.
28. Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis*. New York; 2003.
29. Harvey S. Antiseptics and disinfectants; fungicides; ectoparasiticides. In: Gillman A, Goodman L, Rall T, Furad F, editors. *Goodman and Gillman's The pharmacological basis of therapeutics*. New York: Macmillan; 1980. p. 966-81.
30. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Herold; 2003.
31. Hill VVR PD. *Argyria: The Pharmacology of Silver*. Baltimore; 1939.
32. Hollinger MA. Toxicological aspects of topical silver pharmaceuticals. *Crit Rev Toxicol*. 1996 May;26(3):255-60.
33. Horner HC RB, Smith RP, English JP. Acute toxicity of some silver salts of sulfonamides in mice and efficacy of pennicillamine in silver. *Drug chem Toxicol*. 1983;6(3):267-77.
34. Illingworth BL, Tweden K, Schroeder RF, Cameron JD. In vivo efficacy of silver-coated (Silzone) infection-resistant polyester fabric against a biofilm-

-
- producing bacteria, *Staphylococcus epidermidis*. *J Heart Valve Dis*. 1998 Sep;7(5):524-30.
35. Jansen B, Rinck M, Wolbring P, Strohmeier A, Jahns T. In vitro evaluation of the antimicrobial efficacy and biocompatibility of a silver-coated central venous catheter. *J Biomater Appl*. 1994 Jul;9(1):55-70.
36. Jongeneelen FJ, Jongerius O. Criteria document for metallic silver. TA:CEC Occupational exposure limits PG. 1992;30:14314.
37. Klasen HJ. A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns*. 2000 Mar;26(2):131-8.
38. Koller J. Topical treatment of partial thickness burns by silver sulfadiazine plus hyaluronic acid compared to silver sulfadiazine alone: A double-blind clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(5-6):183-90.
39. Kuroyanagi Y, Kim E, Shioya N. Evaluation of a synthetic wound dressing capable of releasing silver sulfadiazine. *J Burn Care Rehabil*. 1991 Mar-Apr;12(2):106-15.
40. Lansdown AB SB, Laupattarakasem P, Vuttivirojana A. Silver aids healing in the sterile skin wound: experimental studies in the laboratory rat. *Br J Dermatol*. 1971;137(5):728-35.
41. Lee SM, Lee SH. Generalized argyria after habitual use of AgNO₃. *J Dermatol*. 1994 Jan;21(1):50-3.
42. Maitre S, Jaber K, Perrot JL, Guy C, Cambazard F. [Increased serum and urinary levels of silver during treatment with topical silver sulfadiazine]. *Ann Dermatol Venereol*. 2002 Feb;129(2):217-9.
43. Malawer MM, Chou LB. Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Aug;77(8):1154-65.
44. Marshall JP, 2nd, Schneider RP. Systemic argyria secondary to topical silver nitrate. *Arch Dermatol*. 1977 Aug;113(8):1077-9.

-
45. Matuk Y, Ghosh M, McCulloch C. Distribution of silver in the eyes and plasma proteins of the albino rat. *Can J Ophthalmol*. 1981 Jul;16(3):145-50.
 46. McCauley RL, Li YY, Poole B, Evans MJ, Robson MC, Heggors JP, et al. Differential inhibition of human basal keratinocyte growth to silver sulfadiazine and mafenide acetate. *J Surg Res*. 1992 Mar;52(3):276-85.
 47. McCauley RL, Linares HA, Pelligrini V, Herndon DN, Robson MC, Heggors JP. In vitro toxicity of topical antimicrobial agents to human fibroblasts. *J Surg Res*. 1989 Mar;46(3):267-74.
 48. Mekhail AO AE, Gruber B, Gonzales M. Bone transport in the management of posttraumatic bone defects in the lower extremity. *J Trauma*. Feb 2004 Feb;56(2):368-78.
 49. Miller W. Mikroorganismen der Mundhöhle. *Verh dtschodont Ges*. 1889;1(H. 2).
 50. Mittermayer F, Krepler P, Dominkus M, Schwameis E, Sluga M, Heinzl H, et al. Long-term followup of uncemented tumor endoprotheses for the lower extremity. *Clin Orthop*. 2001 Jul(388):167-77.
 51. Nägeli Cv. *Neue Denkschr allg schweiz Ges Naturw*. 1893;33(I).
 52. Olson ME, Harmon BG, Kollef MH. Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs. *Chest*. 2002 Mar;121(3):863-70.
 53. Perrelli G, Piolatto G. Tentative reference values for gold, silver and platinum: literature data analysis. *Sci Total Environ*. 1992 Jun 9;120(1-2):93-6.
 54. Rosenman KD, Moss A, Kon S. Argyria: clinical implications of exposure to silver nitrate and silver oxide. *J Occup Med*. 1979 Jun;21(6):430-5.
 55. Rungby. Experimental argyrosis: ultrastructural localization of silver in rat eye. *Exp Mol Pathol*. 1986;45(1):22-30.

56. Rungby J. Exogenous silver in dorsal root ganglia, peripheral nerve, enteric ganglia, and adrenal medulla. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1986;69(1-2):45-53.
57. Rungby J. Experimental argyrosis: ultrastructural localization of silver in rat eye. *Exp Mol Pathol*. 1986 Aug;45(1):22-30.
58. Schierholz JM, Lucas LJ, Rump A, Pulverer G. Efficacy of silver-coated medical devices. *J Hosp Infect*. 1998 Dec;40(4):257-62.
59. Scott KG, Hamilton JG. The metabolism of silver in the rat with radio-silver used as an indicator. *University of California Publications in Pharmacology*. 1950;2:241-62.
60. Scott T NP. Silver deposition in arteriolar basal laminae in the cerebral cortex of argyric rats. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1980;52:243-6.
61. Shavlovski MM, Chebotar NA, Konopistseva LA, Zakharova ET, Kachourin AM, Vassiliev VB, et al. Embryotoxicity of silver ions is diminished by ceruloplasmin--further evidence for its role in the transport of copper. *Biometals*. 1995 Apr;8(2):122-8.
62. Sudmann E, Vik H, Rait M, Todnem K, Andersen KJ, Julsham K, et al. Systemic and local silver accumulation after total hip replacement using silver-impregnated bone cement. *Med Prog Technol*. 1994;20(3-4):179-84.
63. Thiele H, Wolf K. *Arch Hyg*. 1899;34(43).
64. Tweden KS, Cameron JD, Razzouk AJ, Bianco RW, Holmberg WR, Bricault RJ, et al. Silver modification of polyethylene terephthalate textiles for antimicrobial protection. *Asaio J*. 1997 Sep-Oct;43(5):M475-81.
65. Tweden KS, Cameron JD, Razzouk AJ, Holmberg WR, Kelly SJ. Biocompatibility of silver-modified polyester for antimicrobial protection of prosthetic valves. *J Heart Valve Dis*. 1997 Sep;6(5):553-61.
66. Ueberrueck T ZR, Tautenhahn J, Gastinger I, Lippert H, Wahlers T. Vascular graft infections: in vitro and in vivo investigations of a new vascular graft with long term protection. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005;74(1):6001-7.

67. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov;2(11):677-85.
68. von Eiff C, Proctor RA, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Pathogens have major role in nosocomial infections. *Postgrad Med*. 2001 Oct;110(4):63-4, 9-70, 3-6.
69. Walker F. Basement-membrane turnover in man. *J Pathol*. 1972;107:123-6.
70. Wan AT, Conyers RA, Coombs CJ, Masterton JP. Determination of silver in blood, urine, and tissues of volunteers and burn patients. *Clin Chem*. 1991 Oct;37(10 Pt 1):1683-7.
71. Welz B, Sperling M. *Atomabsorptionsspektrometrie*. Weinheim: Wiley-VCH; 1997.
72. Westhofen M SI. Generalized argyrosis in man: neurotological, ultrastructural and X-ray microanalytical findings. *Arch Otorhinolaryngol* 1986;243:260-4.
73. White JM, Powell AM, Brady K, Russell-Jones R. Severe generalized argyria secondary to ingestion of colloidal silver protein. *Clin Exp Dermatol*. 2003 May;28(3):254-6.
74. WHO. WHO Guidelines Drinking water. 1984 [cited; Available from:
75. Williams N, Gardner I. Absence of symptoms in silver refiners with raised blood silver levels. *Occup Med (Lond)*. 1995 Aug;45(4):205-8.
76. Wirganowicz PZ, Eckardt JJ, Dorey FJ, Eilber FR, Kabo JM. Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clin Orthop*. 1999 Jan(358):64-74.
77. Zapata-Sirvent RL, Hansbrough JF. Cytotoxicity to human leukocytes by topical antimicrobial agents used for burn care. *J Burn Care Rehabil*. 1993 Mar-Apr;14(2 Pt 1):132-40.

6 Danksagung

Mein Dank gilt denjenigen, die mich direkt und indirekt bei der Durchführung und Vollendung meiner Arbeit unterstützt haben. Dies waren in erster Linie:

Herr Prof. Dr. W. Winkelmann, der mir die Möglichkeit gab diese Arbeit in seiner Klinik schreiben zu können.

Herr Priv.-Doz. Dr. med Gosheger, dem ich für die Bereitstellung des Themas und seine Förderung danke.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med H. Ahrens, dem ich für die Betreuung, Unterstützung und die kritische Durchsicht meiner Arbeit danke.

Herr Dr. med J. Harges, dem ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit danke.

Herr Dr. med B. Schulte, dem ich für die Hilfe bei der Aufarbeitung und Auswertung der histologischen Ergebnisse danke.

Herr Dipl. Chem.-Ing. A. Guensel, dem ich für die Hilfe der Messung und Auswertung der Silberionenkonzentration danke.

Frau Dr. N. Osada, der ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke.

Besonders bedanke ich mich bei meinem Freund Herrn Jan Rickert, der mir in allen technischen Fragen hilfreich zur Seite stand und mich immer motivierte sowie moralisch unterstützte.

7 Lebenslauf

Carolin Schmidt

Geboren am 22. März 1977 in Hamm
 Familienstand: Ledig
 Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schule / Ausbildung

08/1983 - 06/1987

Grundschule

08/1987 - 06/1996

Gymnasium Hammonense - Abitur

10/1996 - 09/1999

Timmermeister-Schule, Münster
 Lehranstalt für Physiotherapie

Studium

10/1999 - 05/2006

Medizin

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

- September 2001 Physikum
- September 2002 Erstes Staatsexamen
- April 2005 Zweites Staatsexamen
- Mai 2006 Drittes Staatsexamen

Praktisches Jahr

04/2005 - 08/2005

Hospital Clinico Valencia, Spanien

- Innere Medizin

08/2005 - 11/2005

Kantonales Spital Heiden, Schweiz

- Chirurgie

11/2005 - 03/2006

Universitätsklinikum Münster

- Orthopädie

Beruflicher Werdegang

08/2006 - Heute

Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik
 für Allgemeine Orthopädie des
 Universitätsklinikums Münster

Münster, 12. Dezember 2006

Carolin Schmidt

+49 251 8355339 Westfalen-Lippe
Ärztekammer
 Körperschaft des öffentlichen Rechts



Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe
 und der Medizinischen Fakultät der WWU Münster

Herrn Prof. Dr. med. W. Winkelmann
 Herrn Dr. med. G. Gosheger
 Klinik und Poliklinik f. Allgemeine Orthopädie
 Albert-Schweitzer-Str. 33
 Hier

D-48129 Münster, 01.07.2002

Geschäftsstelle: Prof. Hu/wei
 Waldeyerstraße 27
 D-48149 Münster

Vermittlung: ++49 (0) 251 83 - 0

Durchwahl: ++49 (0) 251 83-55290
 Fax: ++49 (0) 251 83-55339
 E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de

Reg.Nr.: 2Vwin2 (Beim Schriftwechsel bitte stets angeben.)

Betr.: Beurteilung eines biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
 Hier: Ihr Antrag vom 01.04.2002: „Implantation von silberbeschichteten Megaendprothesen zur Prophylaxe von Früh- und Spätinfekten.“
 Folgende Unterlagen haben uns vorgelegen: Der Antrag vom 01.04.2002, die Patientenaufklärung und das Einwilligungsförmular und die Dokumentationsbögen (CRF).

Sehr geehrter Herr Kollege Winkelmann,
 sehr geehrter Herr Kollege Gosheger,

vielen Dank für Ihr Fax vom 18.06.2002 (Eingang), mit dem Sie uns zur o.g. Studie folgendes Dokument senden:

Den erbetenen Versicherungsnachweis Gerling G&A Versicherungs AG; VNr.: 9H-08911271/FISB.

Wir bestätigen Ihnen gerne, dass seitens der Kommission nunmehr weder ethische noch juristische Bedenken gegen die Durchführung Ihres Forschungsvorhabens bestehen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich
 Stellvertretender Vorsitzender der Ethikkommission