

101. Aktivierungsanalytische Gewebeuntersuchungen

Franz Lux*, Rolf Zeisler* und Josef Schuster**

* Institut für Radiochemie der Technischen Universität München

** Chirurgische Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München

Investigation of Biological Tissue by Activation Analysis

Summary. The paper first describes the advantages of the method for the determination of trace elements in tissue. The second part deals with the investigation of metallosis. The process of corrosion of V4A steel implants is explained. Significant differences have been observed in the migration rates of the various components of implant materials, and probable explanations for these differences are presented. Shortly after operation, the essential trace element zinc is found to be rather elevated in the tissue adjacent to the implant, but later the concentration becomes lower than that in normal tissue, falling as the concentration of corrosion products rises. The zinc depletion may cause a change in the enzymatic system, which could contribute to the development of metallosis.

Key words: Activation Analysis — Trace Elements — Metallosis — Metabolism of Metals.

Zusammenfassung. Die Vorteile der Methode für die Spurenelementbestimmung im Gewebe werden beschrieben und entsprechende Beispiele zitiert. Von eigenen Untersuchungen der Metallose wird folgendes berichtet: Der Ablauf der Korrosion von V4A-Stahlimplantaten im Gewebe wurde geklärt. Die Abtransportgeschwindigkeiten der einzelnen abkorrodierten Implantatbestandteile im Gewebe differieren stark. Erklärungsmöglichkeiten werden diskutiert. Die Gehalte des essentiellen Spurenelements Zink sind im implantatnahen Gewebe unmittelbar nach der Operation erhöht, nach Abbau dieser Anreicherung jedoch erniedrigt, und zwar sind sie um so geringer, je höher die Gehalte an Korrosionsprodukten sind. Dadurch bedingte enzymatische Veränderungen können vielleicht zur Metallosebildung beitragen.

Schlüsselwörter: Aktivierungsanalyse — Spurenelemente — Metallose — Metallstoffwechsel.

In der Aktivierungsanalyse wird die zu analysierende Probe z.B. in einem Kernreaktor bestrahlt, wobei die zu bestimmenden Elemente Neutronen einfangen, dadurch künstlich radioaktiv werden und daher nach der Bestrahlung auch noch in sehr geringen Mengen präzise bestimmt werden können (Abb.1).

In der medizinischen Forschung eignet sich die Methode sehr gut zur Spurenelementanalyse im Gewebe [2]. Die Untersuchung der biologischen Wirkung von Spurenelementen erlebt ja bekanntlich zur Zeit eine Renaissance, da die Leistungsfähigkeit aller dafür einsetzbaren Analysenverfahren gestiegen ist. Das sieht man z.B. daran, daß in den letzten 4 Jahren 4 weitere biologische Spurenelemente als essentiell erkannt wurden (Abb.1).

Für solche Spurenelementbestimmungen hat im Vergleich zu anderen Verfahren die Aktivierungsanalyse die besonderen Vorteile, daß man ohne chemische Prozesse, also rein instrumentell, in einer einzigen Probe mit nur einer Messung

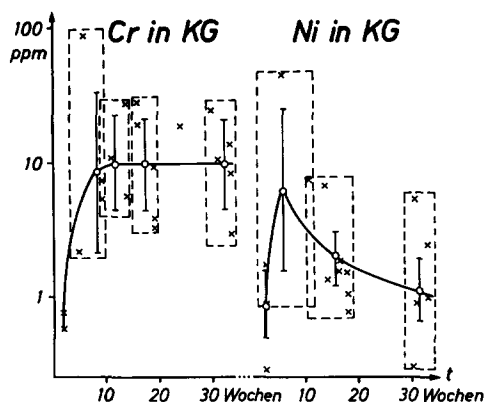


Abb.3. Zeitlicher Verlauf der Gehalte von abkorrodierten V4A-Stahlbestandteilen im Kapselgewebe KG (Bindegewebskapsel um das Implantat). Tierexperimente. t Implantatverweilzeit

Vergleich von Arteriosklerosehäufigkeit und Spurenelementverteilungen in Herz, Aorta und Plasma (WHO-Programm);

Invivo-Bestimmungen von N, Na, P, Cl, Ca, Cd;

Zn- und Mg-Bestimmung zur Stoffwechselkontrolle bei extrakorporaler Hämodialyse.

Wir haben an der Technischen Universität München mit der Methode ein chirurgisches Problem, nämlich die Metallose untersucht. Als Metallose bezeichnet man Gewebeveränderungen in der Nachbarschaft von Metallimplantaten. Es wurden klinische Fälle [3, 6] untersucht und Tierexperimente [4] durchgeführt.

Das *praktische* Ergebnis war, daß V4A-Stahlimplantate im Gewebe nicht ausreichend korrosionsfest sind. Die Entwicklung von besser korrosionsbeständigen Osteosynthesematerialien wäre demnach wünschenswert.

Zum Fragenkomplex der prinzipiellen Klärung der Metallosebildung ergab sich zusammengefaßt folgendes:

Aus Ergebnissen, wie sie in Abb.3 für Chrom und Nickel dargestellt sind, und aus den Analysen von Gewebeproben klinischer Fälle [3, 6] kann man eine erste mechanistische Deutung des Korrosionsablaufes und der Stoffwechselvorgänge im implantatnahen Gewebe ableiten. In den ersten Wochen nach der Implantation korrodiert das Implantat relativ stark. Das abgespaltene Material wird in Form von Mikrokristalliten intracellulär gespeichert [3, 6], so daß alle Metallgehalte stark und etwa gleich ansteigen. Nach etwa 6–10 Wochen hören die Gehaltsanstiege auf, da sich direkt am Implantat eine faser- und grundsatzreiche Schicht gebildet hat, durch die kaum noch korrodierende Gewebsflüssigkeit zum Implantat vordringt. Die in der übrigen Bindegewebskapsel gespeicherten Mikrokristallite werden abgebaut, wobei die einzelnen Metalle mit sehr unterschiedlichen Geschwindigkeiten abtransportiert werden. Zum Beispiel verringerten sich nach Abb.3 in dem auf die Gehaltsanstiege folgenden Versuchszeitraum in der Bindegewebskapsel (KG = Kapselgewebe) die Chromgehalte kaum, die Nickel-

Tabelle 1. Abtransportgeschwindigkeiten von abkorrodierten Implantatbestandteilen in der Bindegewebskapsel um das Implantat

Metall	Abtransportgeschwindigkeit
Fe	gering
Cr, Mo	mittel
Ni, Ag, Ta	groß

gehalte jedoch stark. In den klinischen Untersuchungen ergaben sich unterschiedliche Abtransportraten aus der unterschiedlichen Abnahme der Metallgehalte im KG mit zunehmendem Abstand vom Implantat [3,6]. Auf Grund aller Ergebnisse über Abtransportgeschwindigkeiten kann man die durch Korrosion ins Gewebe gelangten Metalle hinsichtlich ihrer Transportraten in die in Tab.1 angegebenen Gruppen einteilen.

Eine plausible Deutung der differierenden Abtransportraten ist in folgender Weise möglich: Nach Abbau der Mikrokristallite werden zunächst alle Korrosionsprodukte in den Zellen oder an die Faser- und Grundsubstanz chemisch gebunden. Zum Beispiel kann im Falle des Eisens eine Zwischenspeicherung in einer Form erfolgen, die den gut bekannten Eisenspeicherverbindungen Ferritin und Hämosiderin ähnelt [1]. Diese Zwischenspeicherung wird in jedem Fall allmählich wieder abgebaut. Außerdem kann man von Metallen mit geringer Fähigkeit zur biochemischen Verbindungsbildung annehmen, daß sich ihre lockeren Bindungen immer wieder lösen und sie dadurch oft neu beweglich werden. Toxische Metalle können in Abhängigkeit von ihrer Toxizität mehr oder weniger häufig Nekrosen auslösen, in deren Verlauf die geschädigten Zellen abgebaut bzw. die Bindungen an die Faser- und Grundsubstanz gelöst und damit die entsprechenden Elemente ebenfalls unterschiedlich oft immer wieder beweglich werden. Die Summe dieser verschiedenen Vorgänge resultiert in den beobachteten unterschiedlichen Abtransportraten,

Die hohe Toxizität oder anders ausgedrückt Gewebeunverträglichkeit mancher Legierungsbestandteile kann auch einer der Auslösefaktoren der Metallosebildung sein.

Die verschiedenen Abtransportraten kann man als Indikatoren für ein art-spezifisches Stoffwechselverhalten der einzelnen Elemente betrachten. Es gibt jedoch nicht nur diese Unterschiede *zwischen* den Elementen, sondern darüber hinaus kann noch ein und dasselbe Element im Gewebe verschiedene Verhaltensweisen zeigen. So werden z.B. Eisenanreicherungen, die sich aus dem Bluteisen von Hämatomen bilden, innerhalb von etwa 3 Monaten abgebaut, während das Korrosionseisen nach mehr als einem Jahr noch in hohen Konzentrationen im Bindegewebe vorhanden ist.

Sehr interessant verhält sich das essentielle biologische Spurenelement Zink. 20–30 min nach einer Operation ist in dem betroffenen Gewebe der Zinkspiegel stark erhöht (Abb.4). Diese auch von anderen Autoren beschriebene Zinkmobilisation zu Wunden scheint für den Heilungsprozeß wichtig zu sein. Der Zink-

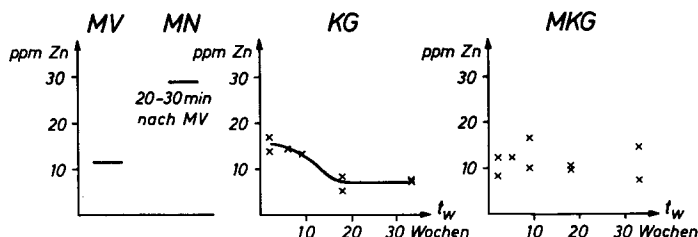


Abb. 4. Zinkgehalte in verschiedenen an V4A-Stahlimplantate angrenzenden Geweben. Tierexperimente. *MV* Muskelgewebe vor Implantation, Mittel aus 20 Analysen; *MN* Muskelgewebe nach Implantation, Mittel aus 8 Analysen; *KG* Kapselgewebe (Bindegewebskapsel um das Implantat); *MKG* Muskelkontaktgewebe (an das KG anschließendes Muskelgewebe); t_w Wartezeit zwischen Implantation und Explantation (keine Zwischenoperationen)

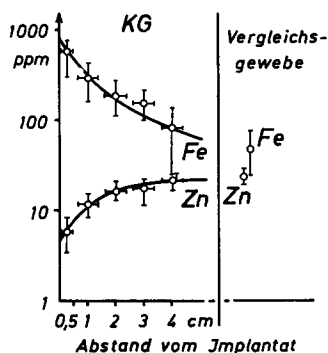


Abb. 5. Eisen- und Zinkgehalte im Kapselgewebe KG (Bindegewebskapseln) von V4A-Stahl-implantaten klinischer Fälle

überschuß wird ebenso wie das Hämatomeisen innerhalb von etwa 3—4 Monaten abgebaut (Abb. 4). Nach diesem Abbau des Zinküberschusses entsteht im Metallosegewebe ein Zinkmangel, und zwar ist der Zinkgehalt um so geringer, je höher die Konzentration der abkorrodierten Implantatbestandteile ist (Abb. 5). Man kann annehmen, daß dieses Zinkdefizit auf einer Verdrängung des enzymgebundenen Zinks durch die ins Gewebe gelangten Metalle beruht. Das kann zu einer Änderung in den enzymatischen Vorgängen führen, und diese Änderungen können vielleicht zur Entwicklung der Metallose beitragen.

Aus diesen skizzierten Resultaten ist zu erkennen, daß mit Hilfe der Aktivierungsanalyse noch weitgehend unbekannte Fragen des Stoffwechselverhaltens der Metalle sowie damit zusammenhängende enzymatische Probleme gelöst werden können. Durch solche Untersuchungen sind in nächster Zeit zwar kaum unmittelbar für Diagnostik oder Therapie auswertbare Resultate zu erwarten. Aber eine weitere prinzipielle Klärung der biologisch wichtigen Funktionen von Stoffen im Mikrobereich, die bisher aus methodischen Gründen nicht möglich war, wird schließlich auch relevant für die medizinische Praxis werden.

Literatur

1. Crichton, R. R.: Structure and bonding, Vol. 17, p. 67. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
2. Lux, F.: Z. analyt. Chem. **243**, 107 (1968)
3. Lux, F., Zeisler, R.: Z. anal. Chem. **261**, 314 (1972)
4. Lux, F., Zeisler, R., Schuster, J.: Vortrag auf der Chemiedozenten-Tagung Stuttgart, 1. bis 4. April 1974. Veröffentlichung in Vorbereitung
5. Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences 1972. STI/PUB/310. International Atomic Energy Agency, Wien 1972
6. Schuster, J., Lux, F., Zeisler, R.: Mschr. Unfallheilk. **76**, 537 (1973)

Prof. Dr. F. Lux
Institut für Radiochemie
d. Techn. Univ. München
D-8046 Garching
Bundesrepublik Deutschland