

**Entwicklung und Validierung eines Impaktierungsverfahrens als Vergleichsstudie
zwischen nativ belassenen und thermodesinfizierten Knochenchips
zur Verbesserung der Stabilität und Integration von Endoprothesen in der
umliegenden Knochenmatrix**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Groß, Alexandra

aus Lich

Gießen 2020

Klinik und Poliklinik
für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. M. Rickert
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. Christian Fölsch

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Heiß

Tag der Disputation: 25.02.2021

Sperrvermerk

Diese Arbeit wurde im Labor für Biomechanik der Justus-Liebig-Universität in Gießen

unter der Aufsicht und Betreuung von

PD Dr. Christian Fölsch

Klinik und Poliklinik für
Orthopädie und orthopädische Chirurgie

Universitätsklinikum Gießen

und

Dr. Dipl.-Ing. (FH) Alexander Jahnke

Technischer Laborleiter Labor für Biomechanik

Klinik für Orthopädie

Universitätsklinikum Gießen

durchgeführt.

Das Labor ist eine Forschungseinheit der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und
Orthopädischen Chirurgie des UKGM.



Die Arbeit ist nur mit Genehmigung des Labors für Biomechanik Gießen zur Leihgabe,
Einsicht und Veröffentlichung freigegeben.

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
1 EINLEITUNG	1
1.1 HINTERGRUND.....	1
1.2 STAND DER FORSCHUNG	3
2 AUFGABENSTELLUNG.....	5
3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	6
3.1 ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES HUMANEN KNOCHENS	6
3.1.1 Makroskopischer Aufbau des Knochens.....	6
3.1.2 Mikroskopischer Aufbau des Knochens.....	7
3.1.3 Physiologie des Knochenumbaus	9
3.1.4 Ossäre Defektheilung	10
3.1.4.1 Primäre Frakturheilung.....	10
3.1.4.2 Sekundäre/Natürliche Frakturheilung	11
3.2 KLINISCHER EINSATZ VON GELENKENDOPROTHESEN	12
3.2.1 Primäre Implantation von Gelenkendoprothesen.....	12
3.2.1.1 Ursachen und Bedeutung.....	12
3.2.2 Revision von Gelenkendoprothesen.....	14
3.2.2.1 Ursachen und Bedeutung	14
3.2.2.2 Einsatz des femoralen Impaktierungsverfahrens.....	17
3.2.2.2.1 Entwicklung des Impaction Bone Graftings	17
3.2.2.2.2 Biologische Aspekte des Impaction-Bone-Graftings	19
3.2.2.2.3 Biomechanische Aspekte des Impaction-Bone-Graftings	20
3.3 AUFBEREITUNG DURCH THERMODESINFEKTION.....	21
4 VORVERSUCHSREIHE: VERGLEICH UND AUSWAHL DER OPTIMALEN IMPAKTIERUNGSMETHODE	23
4.1 MATERIAL UND METHODEN	23
4.1.1 Herstellung der Knochenchips	23
4.1.2 Versuchsdurchführung der Impaktierungsverfahren.....	27
4.1.3 Radiologische Untersuchung	29
4.1.4 Bestimmung der Dichteverteilung	30
4.1.5 Statistische Methoden.....	31
4.2 ERGEBNISSE	33
4.2.1 Deskriptive Statistik	33
4.2.2 Vergleich und Auswahl der Impaktierungsverfahren.....	34

5	HAUPTVERSUCHSREIHE: VERGLEICH DER ZEMENTPENETRATION ZWISCHEN NATIV UND THERMODESINFIZIERT	40
5.1	MATERIAL UND METHODIK	40
5.1.1	<i>Versuchsdurchführung und Einzementierung</i>	<i>40</i>
5.1.2	<i>Bestimmung der Zementpenetration.....</i>	<i>41</i>
5.1.3	<i>Statistische Methoden.....</i>	<i>42</i>
5.2	ERGEBNISSE	44
5.2.1	<i>Vergleich des Gesamtzementvolumens.....</i>	<i>44</i>
5.2.2	<i>Vergleich der Zementpenetrationsflächen.....</i>	<i>44</i>
5.2.3	<i>Vergleich des BIC</i>	<i>45</i>
6	DISKUSSION	48
6.1	DISKUSSION DER METHODEN UND ERGEBNISSE	48
6.2	LIMITATIONEN UND AUSBLICK.....	58
7	ZUSAMMENFASSUNG.....	60
8	ABSTRACT	61
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	I
	TABELLENVERZEICHNIS	II
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	III
	LITERATURVERZEICHNIS	V
	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	VIX
	ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	A
	DANKSAGUNG.....	B

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Hüfttotalendoprothetik gilt als eine der erfolgreichsten Operationsverfahren weltweit und wurde von Learmonth et al. als „Operation des Jahrhunderts“ bezeichnet [40]. In Anbetracht der steigenden Anzahl an Eingriffen, sowohl aufgrund des demographischen Wandels als auch der Erweiterung der Operationsindikationen mit immer jünger werdendem Patientenkollektiv, nimmt ebenso die Zahl an Revisionseingriffen zu [16, 30, 37, 47, 51]. Vor allem für junge Patienten, die sich im Laufe des Lebens mit hoher Wahrscheinlichkeit weiteren Prothesenwechseln aussetzen müssen, gewinnt die Rekonstruktion knöcherner Defekte an zunehmender Bedeutung [27]. Jeder Revisionseingriff geht mit einem weiteren Knochensubstanzverlust einher und insbesondere die Entfernung von Knochenzement führt häufig zu erheblichen knöchernen Defekten.

Die Beeinträchtigung des knöchernen Lagers mit resultierender Protheseninstabilität erfordert den Wiederaufbau einer stabilen Verankerung für die Revisionsprothese. Verschiedene Verfahren konzentrieren sich primär auf das einfache Auffüllen und Ersetzen des knöchernen Defekts mit Zement. Hiermit lässt sich häufig nur ein langfristig unbefriedigendes Ergebnis erzielen. Der fehlende knöcherne Wiederaufbau des Implantatlagers kann frühzeitige Komplikationen nach sich ziehen [63, 70]. Der Wiederaufbau des knöchernen Lagers mittels vitaler Knochentransplantate im Rahmen des femoralen Impaktierungsverfahrens, dem sogenannten *Impaction-Bone-Grafting*, erscheint hingegen langfristig gegenüber anderen Verfahren vorteilhaft zu sein. Bereits in den ersten Studien ließ sich ein Ausbau des defekten Knochens durch Bildung neuer Knochensubstanz nachweisen, wodurch dem fortschreitenden Knochenverlust entgegengewirkt werden kann [27, 63, 75, 76].

Das femorale Impaktierungsverfahren wurde 1987 in Exeter etabliert und seitdem weiterentwickelt [28, 75]. Begrenzten Einsatz zeigt seine Anwendung bei ausgeprägten ossären Defekten sowie bei älteren Patienten [31, 32, 34]. Gute kurz- und mittelfristige Ergebnisse von Revisionseingriffen mittels einzementierter Knochenchips wurden

publiziert; gute Langzeitergebnisse führten bisher lediglich die Entwickler der Technik auf [27, 34].

Die klinisch und experimentell am häufigsten diskutierte Problemstellung bleibt hierbei das Vermeiden der intra- und postoperativen Frakturen sowie das Verhindern der Migration und der Senkung der Prothese, welche häufig innerhalb der ersten drei Monate nach Eingriff nachzuweisen ist [2, 31, 34]. Der dazu notwendige Grad an primärer Stabilität des Prothesen-Transplantat-Konstruktes sowie die Rate des durch *Remodeling* umgebauten Knochens sind dabei von verschiedenen Faktoren abhängig [2, 19–22, 26, 27, 36, 49, 52, 53, 57]. Diese werden wiederum durch die Aufbereitungstechnik zur Desinfektion der allogenen bzw. xenogenen Knochentransplantate beeinflusst [13, 20–22, 48, 59]. Zu genannten Faktoren zählen unter anderem die Morphologie der Knochenchips, der Grad der Impaktion, die Relation zwischen Feststoff-, Wasser- und Fettanteil sowie damit einhergehend die Porosität und Steifigkeit des Knochens [5, 13, 20–22, 48, 59, 72, 75]. Ihr Einfluss wurde zwar in zahlreichen Studien untersucht, dennoch finden sich bis heute keine einheitlichen und validierten Angaben für die Einführung eines Standards in der optimalen klinischen Anwendung.

Ein weiteres häufiges Problem bei der Transplantation sowohl von allogenem als auch von xenogenem Knochenmaterial ist die Übertragung von Infektionen. Ein wichtiger Schritt ist daher die vorherige Desinfektion mittels eines geeigneten Verfahrens, welches die biologischen und biomechanischen Eigenschaften der Chips möglichst geringfügig verändern soll. Häufig kommen native kryokonservierte, gefriergetrocknete und gammasterilisierte allogene Knochenchips sowie synthetische Substanzen zur Anwendung [32, 57–59], allerdings ergeben sich auch Vorteile durch thermodesinfizierten Knochen [17, 18]. Das Verhalten von thermodesinfizierten Knochenchips wurde bisher noch nicht im Zusammenhang mit dem *Impaction-Bone-Grafting* untersucht.

1.2 Stand der Forschung

Die Impaktion des Knochens zeigte sich in bisherigen Studien von den operativen Techniken und der variablen Qualität und Geometrie der Transplantate beeinflusst [2, 19–22, 26, 27, 36, 49, 52, 53, 57]. Die Größe der Knochenchips hatte zudem Auswirkungen auf das Impaktionsverhalten [20–22, 59] und die Oberflächenbeschaffenheit zeigte Auswirkungen auf die Kohäsion der Partikel zueinander [48, 72]. In einigen Studien kommt es zur alleinigen Anwendung von nativer kryokonservierter Spongiosa [57–59]. Es konnte jedoch bereits festgestellt werden, dass ein größerer Anteil an kortikalen Chips durch deren erhöhte Steifigkeit innerhalb eines Spongiosa-Kompakta-Gemisches insgesamt zu einer geringeren Senkung des Implantats führt [36]. Weiterhin scheint das Durchsetzen großer Chips mit Chips kleinerer Größe förderlich für die Impaktion sowie die primäre Stabilität zu sein [20–22, 59]. Nichtsdestotrotz sollten weder zu große noch zu kleine Chips gewählt werden, um sowohl einen Zusammenbruch des implantierten Konstrukts als auch ein Erschweren des *Remodelings* zu großer Partikel zu vermeiden [34, 63]. In vorangegangenen Studien wurde eine Größenverteilung der Knochenchips zwischen größer 2 mm und bis maximal 8-15 mm empfohlen [58, 63]. Jedoch wurden bisher noch keine validierten Methoden bezüglich des genauen Mischungsverhältnisses der Transplantatchips zur Anwendung im klinischen Alltag veröffentlicht. Die Größe sowie das Mischungsverhältnis der Knochenchips beeinflussen ebenfalls den Grad der Impaktierung. Dieser steht außerdem in linearem Zusammenhang mit der Anzahl der Impaktierungsschläge und der damit verbundenen Dauer der zugeführten Krafteinwirkung [2, 34, 58, 63]. Auch hier konnte bisher keine optimale Krafteinleitung für den klinischen Einsatz definiert werden.

Aufbereitungstechniken und Knochenbankprozeduren können die mechanischen und biologischen Eigenschaften der allogenen Transplantate zudem ebenfalls verändern [13, 20–22, 48, 59]. Es existieren kontroverse Angaben zum Einfluss des Wassergehalts und der Fettbestandteile auf die Adhäsionseigenschaften und damit das Impaktionsverhalten der Knochenpartikel [5, 13, 20–22, 48, 59, 72, 75]. Flüssigkeit und andere Bestandteile der Matrix können die Mobilität und die Kohäsion der impaktierten Substanzen verbessern, aber auch eine Beeinträchtigung der Impaktion wurde beschrieben [21, 74]. Prozessierter Knochen mit einem geringeren Anteil an Fett und Flüssigkeit wies einen höheren Impaktionsgrad auf [20–22, 48, 59] und nativer allogener Knochen zeigte ein

langsamerer Impaktionsverhalten als lyophilisierter Knochen [13]. Dieser Diskussion folgend beschrieben verschiedene Studien Auswirkungen der Thermodesinfektion auf die mechanischen Eigenschaften spongiösen Knochens [17, 18]. Die Veränderung mechanischer Parameter durch die Thermodesinfektion lässt entsprechende Auswirkungen auf das Deformationsverhalten bei der Impaktion erwarten. Entsprechende Studien wurden bisher noch nicht durchgeführt.

Ein weiterer wichtiger Parameter des femoralen Impaktierungsverfahrens ist der Einfluss genannter Faktoren auf die Penetration des eingebrachten Zements in das umliegende Transplantat. Bisher wurden nur wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt und die Bedeutung der verschiedenen einwirkenden Faktoren erscheint noch nicht vollständig geklärt [19–22, 26, 61]. Bei Primärimplantationen von Hüftendoprothesen konnte eine positive Korrelation zwischen der Scherfestigkeit innerhalb der Zement-Knochen-Oberfläche und der Menge des penetrierenden Zements in das trabekuläre Knochengrundgerüst nachgewiesen werden [25]. Obwohl ein ausreichender Zementmantel ebenso relevant für die Stabilität des impaktierten Transplantats zu sein scheint [61], gibt es aktuell noch keine beschriebenen Methoden und genaue Angaben zur Erzielung der optimalen Zementverteilung. In verschiedenen Studien zeigten die Zementkontaktfläche mit dem impaktierten Knochen sowie die Penetrationstiefe entlang des Schaftes hohe Variabilität [22–26, 32, 36]. Es wurden unterschiedliche Zementverteilungen an der Oberfläche von implantierten Femurschäften gezeigt und auch in Abhängigkeit von den Kohäsionseigenschaften gedeutet [23–26]. Somit können auch hier Unterschiede zwischen dem Modell des thermodesinfizierten Knochenmaterials und dem der nativ belassenen Chips erwartet werden.

Der bisher eher willkürliche und stark von der Erfahrung des Operateurs abhängige Umgang mit den das *Impaction-Bone-Grafting* beeinflussenden Faktoren weist auf den erhöhten Bedarf eines standardisierten Verfahrens hin, um zukünftig möglichst einheitliche und optimale Ergebnisse im klinischen Alltag erzielen zu können.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit soll ein Impaktierungsverfahren mittels porciner Knochenchips entwickelt und validiert werden, welches zur Verbesserung der Stabilität und Integration von Endoprothesen in der umliegenden Knochenmatrix insbesondere bei Revisionseingriffen mit erhöhtem Knochenverlust beitragen soll. Das Verhalten von thermodesinfizierten Knochen wurde bisher noch nicht im Zusammenhang mit dem *Impaction-Bone-Grafting* untersucht. In dieser Studie findet somit gleichzeitig ein Vergleich zwischen nativ belassenen und thermodesinfizierten Xenografts statt. Da bei Letzteren ein Einfluss auf die mechanischen Materialeigenschaften des Knochens durch das Verfahren der Thermodesinfektion anzunehmen ist [17, 18], ergibt sich die Fragestellung, ob sich gegebenenfalls auch die Impaktierungsmethoden in Bezug auf nativen und thermodesinfizierten Knochen hinsichtlich der Dichte und Integration unterscheiden. Um detektieren zu können, welche Kombination letztendlich nach Einzementierung das optimale Ergebnis aufweist, sollen vor allem die Verteilung des Zements und dessen Kontaktfläche zum Knochen untersucht werden, da der entsprechende Vernetzungsgrad mit der mechanischen Stabilität des Konstrukts korreliert [24, 25]. Sowohl die von Größe und Mischungsverhältnis der Knochenchips abhängige Verdichtung als auch die Zementverteilung mit resultierender Kontaktfläche zum Knochen ergeben wichtige Anhaltspunkte für eine optimierte intraoperative Anwendung.

Folgenden Fragestellungen sollen in diesem Zusammenhang also gleichzeitig geklärt werden:

1. Ergeben sich innerhalb derselben Behandlung signifikante Unterschiede bezüglich der Dichte im Vergleich der erarbeiteten Impaktierungsmethoden?
2. Ergeben sich für nativ belassene und thermodesinfizierte Knochenchips unterschiedliche Impaktierungsmethoden hinsichtlich der maximalen Dichte?
3. Ergeben sich im Vergleich der für die jeweilige Behandlung ausgewählten, optimierten Impaktierungsverfahren signifikante Unterschiede bezüglich der Zementverteilung und der Zement-Knochen-Kontaktfläche?
4. Weisen die verschiedenen Materialien zudem in Abhängigkeit von der Lokalisation im Schaftbereich unterschiedliche Einflüsse sowohl auf die Dichte als auch auf die Zementierungsqualität auf?

3 Theoretische Grundlagen

In den nachfolgenden Kapiteln werden die theoretischen Grundlagen des Knochenaufbaus sowie -umbaus beschrieben. Weiterhin wird auf den klinischen Einsatz von Hüftendoprothesen sowie deren Revisionen mit entsprechenden Verfahrenstechniken eingegangen. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Entwicklung des femoralen Impaktierungsverfahrens sowie dem Aufbereitungsprozess durch Thermodesinfektion zu.

3.1 Anatomische und physiologische Grundlagen des humanen Knochens

3.1.1 Makroskopischer Aufbau des Knochens

Rein morphologisch lassen sich humane Knochen grob in *Ossa longa* (lange Knochen), zu welchen die Röhrenknochen der Extremitäten zählen, *Ossa brevia* (kurze Knochen) und *Ossa plana* (flächenhafte Knochen) einteilen [65].

An den langen Knochen werden *Diaphyse*, *Metaphyse* und *Epiphyse* unterschieden. Die Diaphyse liegt als Schaft zwischen den distal und proximal am Ende des Knochens liegenden Epiphysen. Im wachsenden Knochen sind Dia- und Epiphyse durch die knorpelige Wachstumsplatte (Epiphysenfuge) getrennt. Die Metaphyse stellt hier die trichterförmige Erweiterung des Schaftes in unmittelbarer Nachbarschaft zur Wachstumsplatte dar [42, 65].

Das Knochengestüt weist makroskopisch zwei Bauformen auf, die *Spongiosa* und die *Kompakta*. Die Spongiosa liegt im Inneren des Knochens und ist durch dünne Platten und Bälkchen (*Trabekel*) gitterartig aufgebaut. Trotz minimalem Materialaufwand sorgt die trajektorielle Ausrichtung der Trabekel für maximale Stabilität des Knochens gegenüber Druck- und Zugkräften. Die Zwischenräume innerhalb der Spongiosa sind mit Knochenmark ausgefüllt [42]. Hierin findet im roten Mark aller Knochen die *Hämatopoese*, also die Bildung der Blutzellen, bis zum ersten Lebensjahr statt. Im weiteren Lebensverlauf wird das rote Mark in den langen Knochen schrittweise durch Fettmark ersetzt und die Hämatopoese findet folgend nur noch in den kurzen und platten

Knochen statt [43]. Die Kompakta bildet die homogen erscheinende Rindenschicht (*Corticalis*) des Knochens aus [42].

3.1.2 Mikroskopischer Aufbau des Knochens

Mikroskopisch finden sich in der Extrazellulärmatrix des Knochens vor allem Kollagenfibrillen sowie Hydroxyapatit-Kristalle. Im Verhältnis setzt sich die Knochengrundsubstanz zu ca. 45% aus anorganischen, zu ca. 30% aus organischen Komponenten und zu ca. 25% aus Wasser zusammen. Der anorganische Anteil besteht nahezu vollständig aus Calciumphosphaten und Calciumcarbonaten. Der organische Anteil besteht zu ca. 90% aus Kollagen Typ 1 und ca. 10% aus Proteoglykanen und Glykoproteinen [42, 43].

Die longitudinale Ausrichtung der Kristalle an der Oberfläche oder im Inneren der Fibrillen wird durch die Affinität zu den Kollagenmolekülen bestimmt. Durch die so entstehende Verbundstruktur aus druckfesten Mineralkristallen und zugfesten Kollagenfibrillen erhält der Knochen seine Biegefestigkeit.

Im Rahmen der Osteogenese kann im Knochengewebe der bei raschem Wachstum wie beispielsweise in der Entwicklung oder im Rahmen der Frakturheilung gebildete Geflechtknochen vom biomechanisch hochwertigeren Lamellenknochen unterschieden werden. Die im Geflechtknochen in Bündeln miteinander verflochtenen Kollagenfibrillen werden durch natürliche Umbauprozesse im Laufe der Zeit in Lamellen, also in dünnen Scheiben, nahezu parallel angeordnet [42]. Dies sorgt für die Druck- und Zugbelastbarkeit des Knochens. Das weitere Wachstum erfolgt dann entlang der Kraftlinien, welche durch mechanisch wirkende Kräfte beeinflusst werden [43].

Zwischen zwei Lamellen, welche eine entgegengesetzte Verlaufsrichtung der Kollagenfibrillen zueinander aufweisen, liegt jeweils eine Lage aus *Osteozyten*. Osteozyten sind von mineralisierter Knochenmatrix umschlossene, ehemalige *Osteoblasten*, welche sich wiederum von mesenchymalen Stammzellen ableiten und als *Osteoprogenitor-Zellen* sowohl durch Kollagensynthese und Steuerung der Mineralisation direkt für den Knochenaufbau zuständig sind als auch indirekt den Knochenabbau durch Überwachung des *Osteoklasten*-Haushalts überwachen.

Das durch Osteoblasten gebildete *Osteoid*, bestehend aus noch nicht mineralisierten Kollagenfibrillen, wird der bereits bestehenden mineralisierten Knochenmatrix Schicht für Schicht aufgelagert, sodass bei jeder folgenden Knochenlamelle die vorherige Osteoblastengeneration nach Mineralisation des Osteoids eingemauert wird und sich zu Osteozyten umwandelt. Die Mineralisation erfolgt im Verlauf mit Hilfe der alkalischen Phosphatase, welche sich an der Plasmamembranaußenseite von Osteoblastenausläufern abgeschnürten Matrixvesikeln befindet [42]. Sie dauert beim Menschen in der *Substantia spongiosa* ca. 25 Tage und in der *Substantia compacta* ca. 35 Tage [43]. Osteoblasten liegen somit immer der freien äußeren und inneren als *Periost* und *Endost* bezeichneten knöchernen Oberfläche an. Ihre Differenzierung aus dem Stammzellvorrat unterliegt dem Einfluss lokal entstehender Wachstumsfaktoren wie dem *bone morphogenetic protein 2* (BMP-2) sowie den Knochenumbau beeinflussender Hormone.

Die zwischen den Lamellen liegenden Osteozyten bilden in der gesamten mineralisierten Matrix des Knochens ein Hohlraumssystem bestehend aus Lakunen (Höhlen) mit den darin liegenden Zelleibern sowie zahlreichen Knochenkanälchen (*Canaliculi*), durch welche die Zellausläufer ziehen. In diesem Labyrinth erfolgt durch Diffusion der ständige Informationsaustausch über *Gap junctions* zwischen den Osteozyten, was für den Erhalt des Knochens durch Hemmung der Osteoklasten und für den Umbau des Knochens entsprechend der mechanischen Belastung von elementarer Bedeutung ist. Sie dienen hierbei als „Mechanosensoren“.

Osteoklasten sind durch Fusion entstehende große (50-100 µm), mehrkernige Zellen und entstehen im Gegensatz zu den anderen Knochenzellen aus hämatopoetischen Vorläuferzellen, aus welchen sich auch Blutmonozyten und Makrophagen ausdifferenzieren können. Dementsprechend ist ihre Arbeitsweise zum Knochenabbau durch lysosomale Zersetzung und folgender Endozytose der Matrixfragmente gekennzeichnet [42]. Dabei fressen sie als Trupp einen Resorptionskanal in die Knochenmatrix, welcher dann durch Gefäße, marklose Nervenfasern und durch von eingewanderten Osteoblasten neu gebildeten Lamellenknochen aufgefüllt wird. Ein Osteoklast baut dieselbe Menge an Knochen ab, die 100 bis 150 Osteoblasten im selben Zeitraum herstellen [43].

Die Extrazellulärmatrix zeigt sowohl in der Spongiosa als auch in der Kompakta ihren typischen lamellären Aufbau, welcher sich lediglich in seiner Geometrie unterscheidet.

Im Gegensatz zur Spongiosa, in der die Lamellen in Schichten parallel zur Trabekeloberfläche verlaufen und ein Trabekel höchstens 300-400 µm dick ist, ist die Kompakta in sogenannten *Osteonen* bzw. *Havers-Systemen* organisiert, welche aus etwa 5-20 konzentrisch um einen Havers-Kanal angeordneten Knochenlamellen bestehen. Innerhalb eines Havers-Kanals verlaufen aus dem Markraum stammende, die Kompakta speisende Mikrogefäße. Die gefäßlosen Spongiosa-Bälkchen werden hingegen lediglich durch Diffusion aus dem Markraum versorgt.

Das Innere des Havers-Kanals ist mit Endost, also nicht-mineralisierter Knochenmatrix, ausgekleidet und enthält alle für den Knochenumbau relevanten Zellen: mesenchymale Stammzellen, Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Osteoklasten.

Da der Knochen einem ständigen Umbau unterliegt und um die Kortikalis als kompaktes Konstrukt zu erhalten, sind die Lücken zwischen den Osteonen mit Schaltlamellen gefüllt. Schaltlamellen sind Reste alter Osteone, welche durch Osteoklasten teilweise abgebaut und durch Osteoblasten mit neuen Knochenlamellen ausgefüllt wurden. Der äußere Ring der Kortikalis hingegen ist nicht in Osteonen organisiert, sondern wird von sogenannten „äußeren Generallamellen“ umschlossen. Diesen wiederum liegt als äußerste Zirkumferenz des Knochens das Periost an. Es besteht aus dem äußeren *Stratum fibrosum* und inneren *Stratum osteogenicum*. Während die ausstrahlenden Sharpey-Fasern aus dem *Stratum fibrosum* für die Verankerung zwischen Periost und Kortikalis sorgen, beinhaltet das *Stratum osteogenicum* die gleichen Zellen wie das Endost und liefert somit alle nötigen Bausteine für die fortlaufenden Umbau- und Reparaturmaßnahmen [42].

3.1.3 Physiologie des Knochenumbaus

Der Knochen erfüllt folgende Aufgaben: die Struktur-, Stütz- und Schutzfunktion, die Kraftübertragung und -weiterleitung innerhalb jeglicher Bewegungsabläufe und den Erhalt der Calciumhomöostase. Um diese Funktionen aufrecht zu erhalten, befindet sich der Knochen im ständigen *Modeling* und *Remodeling*.

Das *Modeling*, also der Anbau von neuer Knochensubstanz, sorgt vor allem während der Ausreifung des Skeletts für das Breitenwachstum des Knochens und dient dessen

Fähigkeit, auf mechanische Erfordernisse durch gezielte Formveränderungen zu reagieren.

Das *Remodeling* beschreibt hingegen kontinuierliche Umbauprozesse des Knochens, also den Abbau bereits bestehenden Gewebes mit folgendem Wiederaufbau. Hier kommt es jedoch nicht zur Zunahme der Knochenmasse, sondern zu dessen Erhalt. Sowohl während des Knochenwachstums als auch bei der natürlichen Frakturheilung erfolgt durch *Remodeling* der Ersatz des Geflechtknochens durch Lamellenknochen. Im ausgewachsenen Skelett dient der fortwährende Umbau vor allem der Reparatur von Mikroschäden, der Vorbeugung von Materialermüdung, der funktionellen Anpassung an mechanische Beanspruchung und der Bereitstellung rasch verfügbaren Calciums. Vor allem bei der funktionellen Anpassung spielen die Osteozyten als Mechanosensoren eine wichtige Rolle. Die Spongiosa wird jährlich zu etwa 28% erneuert, die Kompakta zu etwa 4%, was in Relation einen durchschnittlichen Umbau des Knochens von etwa 10% pro Jahr ergibt. Den Umbau führen Osteoklasten und -blasten als *bone multicellular unit* (MBU) zeitlich und räumlich koordiniert durch, wobei Ab- und Aufbau im Gleichgewicht stehen. Die Entstehung eines neuen Osteons nimmt dabei mehrere Monate in Anspruch [42].

Aufgrund der höheren Umbaurate innerhalb der Spongiosa treten osteoporotisch bedingte Frakturen, die durch eine negative Knochenumsatzbilanz zu Seiten der Osteoklasten herbeigeführt werden, vor allem in spongiösen Knochen wie Femur und Wirbelkörper auf [42].

3.1.4 Ossäre Defektheilung

3.1.4.1 Primäre Frakturheilung

Diese Art der Gewebserneuerung mit Ausbleiben eines chondralen Zwischenstadiums kann nur zwingend durch operative Osteosynthese wie Schrauben und Platten sowie bei stabiler Fixation der gut durchbluteten Frakturrenden erreicht werden. Hierbei unterscheidet man zwischen Kontaktheilung und Spaltheilung.

Zu einer direkten Ossifikation mittels Kontaktheilung kommt es, wenn die Frakturfragmente sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch ohne erkennbaren Zwischenraum miteinander in Kontakt stehen, sodass die aussprossenden Osteone

unmittelbar von einem Fragment in das andere wachsen können [9]. Dabei bohren Osteoklasten Resorptionslakunen in die Längsrichtung des Knochens. Gleichzeitig füllen Osteoblasten schichtweise die vorgeformten Kanäle mit neuem Knochen auf. Somit kommt es zu einer Verzahnung beider Frakturrenden ineinander. Hierbei bildet sich nicht erst Geflechtknochen aus, sondern es entsteht ohne Umwege Lamellenknochen [42].

Bleibt zwischen den Frakturrenden ein mikroskopisch sichtbarer Spalt bestehen, erfolgt bei der Spaltheilung die Auffüllung des Zwischenraums hingegen über drei Schritte [9]. Aus mit Kapillaren einsprossenden Bindegewebszellen differenzieren sich Osteoblasten, welche primär Geflechtknochen bilden. Dieser wird daraufhin durch *Remodeling* zu Lamellenknochen umgebaut. Die Lamellen sind zunächst in Richtung des Frakturspalts orientiert und ordnen sich erst im späteren Verlauf durch Zusammenwirken von Osteoklasten und –blasten in Richtung der Knochenlängsachse an.

3.1.4.2 Sekundäre/Natürliche Frakturheilung

Die sekundäre oder auch natürliche Frakturheilung verläuft indirekt über die primäre Ausbildung eines chondralen Kallus, also einer Narbe aus Binde- und Knorpelgewebe. Sie ist der direkten Knochenheilung gleichwertig und setzt bei spontaner Bruchheilung, bei funktionell oder konservativ behandelten Frakturen und nach bestimmten Osteosynthesarten wie zum Beispiel der Marknagelung ein [9].

Der Heilungsverlauf kann in fünf Phasen eingeteilt werden. Zu Beginn steht die *Verletzungsphase*, welche die Phase der Krafteinwirkung mit Kontinuitätsunterbrechung der knöchernen Strukturen beschreibt. Im gleichen Zuge kommt es durch Ruptur der in Kortikalis, Spongiosa und Periost verlaufenden Gefäße zur Bildung eines Frakturhämatoms. Anschließend kommt es während der *Entzündungsphase* zur Einwanderung von Granulozyten, Monozyten und Mastzellen. Diese setzen ein Zahnrad aus mastzellinduzierter Histaminausschüttung und Aktivierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren mit folgender Gefäßeinsprossung und Phagozytose des Frakturhämatoms in Gang. Die gesteigerte periostale Durchblutung führt weiterhin zur Aktivierung von Fibroblasten und induziert die Ausdifferenzierung der mesenchymalen Stammzellen bzw. der Osteoprogenitorzellen zu Osteoblasten. Diese Phase hält etwa 3 bis 4 Wochen an. Die überlappend nach der ersten Woche beginnende *Granulationsphase* beinhaltet die Bildung eines „weichen“ Fixationskallus, der aus Fibroblasten proliferierter

Kollagen-Typ I-Matrix besteht und als Stützgerüst für die Mineraldepots der Osteoblasten dient. Die Überbauung erfolgt von peripher nach zentral. Das bedeutet, dass sich erst eine Brücke zwischen dem distal und proximal der Fraktur gebildeten Kallus bildet und es erst im Anschluss zur Durchbauung der Kortikalis kommt. Bis zur *Phase der Kallushärtung* lassen die weichen Gewebsbrücken zwischen den Fragmenten Mikrobewegungen zu, welche bei der Knochenheilung generell fördernd wirken und die Osteoblastenaktivität steigern. Durch zunehmende Mineralisation kommt es zur Aushärtung des Kallus mit Entstehung von Geflechtknochen, was etwa drei bis vier Monate in Anspruch nimmt. Den letzten Schritt stellt die *Phase des Umbaus*, also des *Remodelings*, dar. Das Kallusgewebe bildet sich schrittweise zurück und aus dem Geflechtknochen entsteht entsprechend des Vektors der Belastungszonen ausgerichteter Lamellenknochen. Der komplette Prozess des Umbaus benötigt etwa 6 bis 24 Monate [77].

Bei Instabilität, mangelnder Durchblutung und Auseinanderstehen der Fragmente über 5 mm kann es sowohl bei der direkten als auch indirekten Knochenheilung nur schwer zu einer Ausheilung kommen. Als Folge kann es neben Fehlstellungen ebenfalls zur Entstehung einer Pseudarthrose führen [38].

3.2 Klinischer Einsatz von Gelenkendoprothesen

3.2.1 Primäre Implantation von Gelenkendoprothesen

3.2.1.1 Ursachen und Bedeutung

Krankheiten des Bewegungsapparates führen sowohl akut als auch durch meist chronischen Verlauf zu Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Sie sind eine der häufigsten Ursachen für Gesundheitseinschränkungen mit vorzeitiger Berentung und gehören zu den Top 10 der *disability adjusted life-years* (DALY) beeinflussenden Krankheiten innerhalb Europas. Zu ihnen zählen neben angeborenen Fehlbildungen entzündliche, degenerative und traumatische Erkrankungen der Knochen und Gelenke. Etwa ein Viertel der erwachsenen europäischen Bevölkerung leidet unter Formen der Osteoarthritis, also Arthrose, oder der rheumatoiden Arthritis [16]. Die Arthrose stellt hierbei die mit Abstand am häufigsten vorkommende Gelenkerkrankung dar, deren Anzahl an Hospitalisationen die der rheumatoiden Arthritis übertrifft und somit erhebliche Kosten verursacht. Statistisch ist sie die fünft häufigste Ursache für *years lived*

with disability (YLD) in Industriestaaten. Bei der Mehrzahl der 65-jährigen sowie bei 80% der über 75-jährigen lassen sich radiologisch degenerative Anzeichen der Arthrose nachweisen, welche klinisch jedoch nicht apparent sein muss [3].

Die Arthrose wird als ein Knorpel- bzw. Gelenkverschleiß definiert, der über das normale Maß des Alterungsprozesses hinausgeht und zur vollständigen Zerstörung der Gelenkoberfläche führt. Risikofaktoren stellen unter anderem das Alter sowie das Geschlecht dar, wobei Frauen nach der Menopause vermehrt an degenerativen Gelenkerkrankungen leiden. Bei der generalisierten Arthrose spielt ebenso die Genetik eine Rolle. Neben systemischen Erkrankungen und Gelenkerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis sind vor allem die mechanische Überlastung sowie die gestörte Krafteinleitung, z.B. durch Übergewicht, akute oder chronische Gelenkschädigung oder durch angeborene bzw. traumatisch bedingte Fehlstellungen, als Ursache zu nennen. Sie spielen bei der Entstehung von Kox- und Gonarthrosen eine entscheidende Rolle [77].

Etwa 5% der gesamten Bevölkerung leiden an einer Koxarthrose, also an einem Verschleiß des Hüftgelenks. Doppelt so häufig kommt es mit 10% weltweit zur Erkrankung des Kniegelenks, der Gonarthrose. In Deutschland lässt sich radiologisch bei 10-20% der über 60-jährigen Bevölkerung Hüft- bzw. Kniegelenksarthrose nachweisen; etwa die Hälfte der Betroffenen zeigt sich klinisch symptomatisch [77].

Versagt die zur Symptomlinderung angewandte konservative Therapie, welche aus Reduktion der Risikofaktoren, Physiotherapie und pharmakologischer Therapie besteht, kann der operative Gelenkersatz mittels Endoprothese in Erwägung gezogen werden. Laut des Robert Koch Instituts gehen annähernd 80% der Krankenhausaufenthalte in Deutschland, die auf der Diagnose Arthrose beruhen, mit einer Operation einher. Vor allem im Bereich der Hüfte sind neben der Arthrose als weitere Indikationen des Gelenkersatzes die Hüftkopfnekrose, Frakturen wie die Schenkelhalsfraktur sowie die Osteoporose und Knochenmetastasen zu nennen. Nach DRG-Statistik wurden im Jahr 2018 239.204 TEP-Erstimplantationen am Hüftgelenk und 190.427 TEP-Erstimplantationen am Kniegelenk vorgenommen und zählten somit zu den 6 bzw. 14 häufigsten als Routineeingriff durchgeführten Operationen in deutschen Krankenhäusern [60, 67]. Ersteingriffe zeigen in Anbetracht der Krankheitsbilder eine deutliche Korrelation mit dem Alter der Patienten: Laut Statistischem Bundesamt fielen 2018 rund 34 % der in Deutschland dokumentierten endoprothetischen Hüft- oder Knieersteinriffe

in die Altersgruppe 70–79 Jahre [68]. Das Durchschnittsalter bei Erstoperationen einer Hüft- oder Knie-TEP betrug 69,7 bzw. 69,2 Jahre [6]. Unter Berücksichtigung des demografischen Wandels zeigte sich zwischen 2003 und 2009 ein Anstieg der Hüft-TEP-Eingriffe um 18% sowie für das Knie um 52% [60]. In den darauffolgenden Jahren kam es bis 2013 nach 2-jähriger Plateauphase zu einem leichten Rückgang der Primärimplantationen [6]. Ein weiterer Anstieg konnte bis zum Jahr 2018 festgestellt werden [68]. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Anzahl der eingesetzten Prothesen im Jahr 2025 gegenüber 1999 weltweit verdoppelt haben wird [37]. Ursache hierfür ist vor allem die alternde Bevölkerung mit immer höher werdender Lebenserwartung [16]. Ebenso sind aber auch Veränderungen in der jüngeren Bevölkerung zu verzeichnen. In der Studie von Nemes, Gordon et al zeigte sich ein Anstieg der primären Hüft-TEP-Implantation bereits bei Patienten ab 40 [47]. Laut DRG-Statistik ließen sich ebenfalls etwa 56% der durchgeführten Erstimplantationen von künstlichen Hüft- und Knieersatz dem unter 70-jährigen Patientenkollektiv zuordnen. Eine höhere Anzahl war auch hier ab einem Alter von 35-40 Jahren zu verzeichnen [68]. Als möglicher Faktor wird hier sowohl einerseits die Zunahme von Übergewicht als auch dem gegenüberstehend die erhöhte körperliche Aktivität der jüngeren Bevölkerung diskutiert [16, 30].

In Anbetracht der limitierten Überlebenszeit von Endoprothesen und der gewachsenen Anzahl an zu versorgenden Patienten und deren erhöhter Lebenserwartung wird ebenfalls von einer Zunahme der Revisionsoperationen ausgegangen. Somit ergibt sich eine zunehmende Relevanz für die Verbesserung des knöchernen Implantatlagers für Endoprothesen.

3.2.2 Revision von Gelenkendoprothesen

3.2.2.1 Ursachen und Bedeutung

Obwohl die Standzeit der heutzutage implantierbaren Endoprothesen nach 10 Jahren immer noch bei über 90% liegt, stellt das Versagen des Gelenkersatzes mit anschließend notwendiger Revision weiterhin ein kostspieliges und mit Komplikationen verbundenes Problem dar [11]. Entsprechend der untersuchten Patientenkollektive können die Standzeiten abweichen.

Nach der Studie von Ulrich, Seyler et al. lag der Durchschnitt der durchgeführten Prothesenrevisionen bei etwa 83 Monaten nach primärer Implantation (Zeitspanne: 0 – 360 Monate) [71]. In Übereinstimmung mit weiteren Studien ließen sich als Hauptursachen für Implantatversagen die aseptische Lockerung, Infektionen und Instabilität mit Dislokationen detektieren, weitere Komplikationen sind beispielsweise Schmerzen, periprothetische Frakturen und Implantatbruch [8, 11, 71]. Für Frührevisionen schienen hierbei vor allem die Instabilität sowie Infektion verantwortlich. Die primäre Revisionsursache bei Spätversagen, meist definiert als über 5 Jahre nach Primärimplantation, stellte die aseptische Lockerung dar [71]. Hierbei ist wichtig zu unterscheiden, in welchem Kompartiment die Pathologie vorzufinden ist. Instabilität und Dislokation waren die häufigsten Ursachen für Revision des Acetabulumersatzes, wohingegen mechanische Lockerung zum Wechsel der gesamten Prothese oder der femoralen Komponente allein führte [8]. Zur genaueren Beschreibung der Lokalisation der Pathologie erfolgt die Einteilung des Femurs mit implantierter Prothese in sogenannte Gruen-Zonen (Abb. 1).



Abbildung 1: Zoneneinteilung des Femurschaftes nach Gruen
(Abb. verändert nach Ahmed et al. 2018 [1])

Durch mechanischen Abrieb sowie durch sogenanntes *Stress Shielding*, also einer Unterbelastung des durch die Prothese abgeschirmten Knochenanteils, kann es zu Osteolysen im periprothetischen Knochen kommen (Abb. 2). Eine Implantatlockerung mit vermehrten Knochensubstanzverlust ist die Folge [30]. Um ein Fortschreiten des Knochendefektes und eine drohende Fraktur zu vermeiden, ist eine frühzeitige Diagnose der Lockerung wichtig [10]. Bei ausgedehnten ossären Schäden könnte sonst eine immer komplexer werdende Revisionsoperation, welche wiederum selbst mit weiterem Abbau des knöchernen Lagers durch Entfernung des zementierten oder auch unzementierten alten Implantats verbunden ist, notwendig werden.



Abbildung 2: ausgeprägte Osteolysen des Femurs und des Acetabulums
(Abb. verändert nach Ahmed et al. 2018 [1])

Laut Statistischem Bundesamt wurden in Deutschland 2018 insgesamt 35.724 und in 2013 insgesamt 31.067 Hüftwechseleingriffe inklusive Revisionen ohne Wechsel durchgeführt [6, 68]. In Nordamerika wird eine Zunahme der Hüft-TEP-Revisionen von 137% im Zeitraum von 2005 bis 2030 angenommen [39]. Ähnliche Entwicklungen zeigen sich in England, Neuseeland und in Schweden [51].

Neben dem demographischen Wandel mit vermehrten Primärimplantationen und der erhöhten Lebenserwartung der Patienten werden weitere Ursachen für die steigenden Zahlen an Wechsel- und Revisionseingriffen diskutiert. Angenommen wird unter anderem ein erhöhtes Aktivitätslevel der sowohl jungen als auch älteren Patienten nach erfolgter Implantation. Ebenso wird auch die erhöhte Rate an Übergewichtigen aufgeführt. Ein weiterer wichtiger Faktor ist das durch Erweiterung der Operationsindikationen immer jünger werdende Patientenkollektiv mit kongenitalen Fehlbildungen oder rheumatoider Arthritis [51]. Hier wird deutlich, dass vor allem für jüngere Patienten, welche sich im Verlauf höchst wahrscheinlich weiteren Revisionseingriffen unterziehen lassen müssen, die Entwicklung eines geeigneten Ersatzverfahrens zur Wiederherstellung des im Verlauf fortschreitenden Knochendefekts von größter Relevanz ist.

3.2.2.2 Einsatz des femoralen Impaktierungsverfahrens

3.2.2.2.1 Entwicklung des Impaction Bone Graftings

Der zunehmende Abbau des knöchernen Lagers sowie der Verlust der Prothesenstabilität führen zu einem enormen Problem für den Chirurgen während des Revisionseingriffes. Nach Entfernung des lockeren Implantats und des umgebenden fibrozellulären Ersatzgewebes stellt zudem die zu glatte Endostoberfläche eine nur noch unzureichende Möglichkeit der Verankerung zwischen Zement und Knochen dar. Über die Jahre wurden mehrere Verfahren erarbeitet, um den Substanz- und Stabilitätsverlust auszugleichen.

Hierzu zählen beispielsweise die einfache Auffüllung mittels Zement oder das Einbringen langer Endoprothesenschäfte. Die kostenintensivere Variante ist der Einsatz spezieller modulärer Endoprothesen oder auch individuell angepasster Implantate [70]. Diese Verfahren konzentrieren sich jedoch primär darauf, das zerstörte Knochenlager durch permanente Implantate zu ersetzen und dies hat wiederum einen Verlust der Struktur und Funktionalität zur Folge. Ebenso wirken sie dem fortlaufenden Teufelskreis an Knochenverlust nicht entgegen, da auch hier Komplikationen wie Osteolyse, Stress Shielding, Instabilität und/oder Infektion erneut auftreten können, die eine weitere Revision erforderlich machen [63]. Bei vorheriger Einzementierung steigt zudem die Masse des zu entfernenden Materials während des Revisionseingriffes.

Als geeignete Alternative hat sich daher das sogenannte *Impaction-Bone-Grafting* etabliert. Hier erfolgt die dauerhafte Rekonstruktion des Knochenlagers mittels Knochentransplantaten. Das bestehende Materialdefizit wird also wieder aufgefüllt und die Grundlage für eine stabile Verankerung der neuen Prothese gesetzt.

Eine dem *Impaction-Bone-Grafting* ähnliche Methode wurde erstmals 1975 von Hastings und Parker für azetabuläre Defekte beschrieben. Ihr Bestreben bestand darin, dem Knochenschwund im Rahmen der operativen Behandlung der *Protrusio acetabuli* entgegenzuwirken [33]. Drei Jahre später zeigten McCollum und Nunley das Potential in der Verwendung von allogenen Knochenchips, um azetabuläre Rekonstruktionen vorzunehmen [44]. 1983 veröffentlichten Roffman et al. als Ergebnis ihrer Studien das Überleben der Knochentransplantate unter der Verwendung von Zement. Im Rahmen von Tierversuchen zeigten sich die Knochenchips unter der Zementschicht lebensfähig und neuer Knochen bildete sich entlang der Zementoberfläche [62]. Mendes et al. entwickelten daraufhin eine Technik für die Einzementierung von Knochenchips sowie eines Netzes bei primärer Hüftarthroplastie zur Behandlung der *Protrusio acetabuli*. Acht Patienten wurden nach Eingriff sechs Jahre lang im Rahmen der Studie begleitet, wobei keine erneuten Revisionen erforderlich waren und sich histologisch eine Integration des Spenderknochens nachweisen ließ [45].

Im Jahre 1984 modifizierten Slooff et al. in Exeter, England, diese Technik und beschrieben sie erstmals als *Impaction-Bone-Grafting*. Der Knochendefekt wurde mit einem Netz ausgelegt und daraufhin mit Knochentransplantaten befüllt und verdichtet. Die Pfanne wurde anschließend unter Druck einzementiert [66]. In Zusammenarbeit mit seiner Forschungsgruppe standardisierte Sloof das Verfahren und entwickelte spezielle Operationsinstrumentarien zur Verbesserung der Impaktierungsergebnisse.

Die Exeter Gruppe verfolgte ihre Studien weiter und übertrug 1987 das Impaktierungsverfahren auf femorale Defekte mittels einzementierter speziell geformter, sich verjüngender Prothesenschäften in Verbindung mit nativen kryokonservierten Knochenchips. Hier etablierte sich das femorale *Impaction-Bone-Grafting* und wurde zu einem Standard für Revisionseingriffe. Sie nutzten anfänglich lange Stäbe, um die Knochenchips zu verdichten. Hierbei kam es jedoch häufig zu Varusfehlstellungen der Femurkomponente. 1991 entwickelten Gie, Ling et al. gemeinsam mit Experten aus Nijmegen, Niederlande, das *X-change Revisions System*. Das Verfahren des *Impaction-*

Bone-Graftings unterliegt der fortwährenden Weiterentwicklung und ist weltweit Inhalt vieler Studien, die sowohl nach kurzer als auch langer Laufzeit positive klinische, histologische und radiografische Ergebnisse detektieren konnten [64]. Sein klinischer Einsatz findet sich in der Rekonstruktion von Gelenkflächen, der Reparatur kongenitaler Fehlbildungen des Skeletts sowie rekonstruktiven Eingriffen nach Traumata und knöchernen Erkrankungen [59]. Im Jahr 2002 wurden ca. 25% der Revisionseingriffe bei Hüftendoprothesen mit Hilfe des *Impaction-Bone-Grafting* in einzementierter Technik durchgeführt [19].

3.2.2.2 Biologische Aspekte des Impaction-Bone-Graftings

Wie bereits in den ersten Studien beschrieben, zeigten sich die Knochentransplantate vital und ein Ausbau des defekten Knochens mit neuer Knochensubstanz ließ sich nachweisen [45, 62]. Das Einwachsen neuer Osteone und die damit einhergehende Integration der allogenen Knochenchips lässt sich über drei mögliche Mechanismen erklären: *Osteokonduktion*, *Osteoinduktion* und *mechanische Stimulation* [70].

Ersteres definiert sich darüber, dass das poröse Gerüst aus komprimierten Knochenchips neu einwandernden Blutgefäßen als Leitstruktur dient und die damit einschwemmenden knochenaufbauenden Zellen in den Zwischenräumen neues Knochengewebe ablagern können. Weiterhin sorgt die Fragmentierung des allogenen Knochens für eine vergrößerte Oberfläche an freiliegender Knochenmatrix, die wiederum wichtige Wachstumsfaktoren wie *Bone morphogenetic proteins* (BMP) und andere Zytokine freisetzt. Somit kommt es zur Osteoinduktion mit Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen und monozytären Zellen aus dem Empfängerknochen [63, 71]. Diese biologischen Faktoren sind sowohl von der Vaskularisierung des Empfängerknochens als auch von der Qualität und Nachbehandlung der Knochenchips abhängig [70]. Weiterhin konnte in weiteren Studien festgestellt werden, dass die frühe mechanische Belastung ebenfalls fördernd auf den physiologischen Vorgang des Knochenumbaus wirkt. Durch leichtgradige mechanische Stimulation konnte insgesamt eine bessere Integration der Knochentransplantate nachgewiesen werden [70]. In der Studie von Ling et al. zeigte sich histologisch, dass durch *Remodeling* bei über 90% des untersuchten Gewebes der allogene Knochenersatz zu neuem Knochen umgebaut wurde. Die Knochen-Zement-Oberfläche war ähnlich der nach primärer Prothesenimplantation, zeigte aber auch direkten Osteoid-Zement-Kontakt sowie Regionen mit fremdkörpervermittelter Riesenzellreaktion [41]. Trotz des nicht

vollständigen Umbaus ist die Formatierung aus allogenen Knochentransplantaten und einwachsendem Empfängerknochen dazu in der Lage, eine permanente und stabile Fixation des neuen Implantats zu garantieren [63].

Neben den durch den Operateur kaum beeinflussbaren biologischen Faktoren wie Vaskularisierung und der Kapazität des Empfängerknochens, osteogenetisch aktiv zu sein, ist das Verständnis biomechanischer Prinzipien für ein optimales klinisches Ergebnis von größter Relevanz.

3.2.2.2.3 Biomechanische Aspekte des Impaction-Bone-Graftings

Unter Berücksichtigung bestimmter Aspekte kann der Chirurg sowohl Einfluss auf die primäre Stabilität des Konstrukts als auch auf den Anteil des durch *Remodeling* umgebauten Knochens nehmen. Zu den Hauptfaktoren zählen zum einen die vom Patienten mitgebrachten Bedingungen und zum anderen die Operationstechnik mit entsprechenden Materialien. Ungünstige Verläufe wurden vor allem von Patienten mit schlechter Knochenqualität berichtet. Hierunter fallen zum größten Teil ältere, osteoporotisch vorerkrankte Patienten und Patienten mit ausgedehnten ossären Defekten des Femurs [31, 32, 34].

Die häufigsten Komplikationen des *Impaction-Bone-Graftings* stellen die intra- und postoperativen Frakturen sowie in der frühen postoperativen Phase die Prothesensenkung dar [34]. Letztere kann sowohl an der Schnittstelle zwischen Zement und Prothesenschaft, zwischen Zement und impaktierten Knochentransplantat, zwischen Empfängerknochen und Transplantat als auch innerhalb des Knochenchipkompartiments vonstattengehen [31]. Als dafür ursächlich wird das viskoelastische Verhalten des Knochentransplantats angesehen. Unter Viskoelastizität versteht man die Eigenschaft eines Materials, sowohl einer begrenzten, reversiblen Verformung als auch einer zeitlich unabhängigen, unbegrenzten und irreversiblen Verformung zu unterliegen. Es vereint somit die Elastizität eines Festkörpers mit dem viskösen Materialverhalten einer Flüssigkeit. Unter Belastung wird der Druck initial über die flüssige Materialkomponente weitergeleitet, was zu einer Verdrängung des Wassers in die Peripherie führt. Daraufhin beginnt sich das Knochentransplantat entsprechend der Kraftrichtung zu verformen. Nach Beendigung der Krafteinwirkung zeigen die Knochenchips ihr elastisches Verhalten, indem sie sich erneut zurück in ihre ursprüngliche Position ausdehnen. Dieser zu erheblichen

Bewegungen innerhalb des Konstrukts führende Mechanismus kann somit zu einer Zerreißung des impaktierten und einzementierten Verbundes führen [2].

Wie in verschiedenen Studien beschrieben, zeigt sich dieses viskoelastische Verhalten des Transplantats durch diverse Faktoren beeinflussbar. Dazu zählen unter anderem die Morphologie der Knochenchips, der Grad der Impaktion, die Relation zwischen Feststoff-, Wasser- und Fettanteil sowie damit einhergehend die Porosität und Steifigkeit des Knochens [36].

3.3 Aufbereitung durch Thermodesinfektion

Ein häufiges Problem bei der Transplantation von allogenem Knochenmaterial ist die Übertragung von Infektionen. Ein wichtiger Schritt ist daher die vorherige Desinfektion mittels eines geeigneten Verfahrens, welches die biologischen und biomechanischen Eigenschaften der Chips möglichst nicht verändern darf. Die am häufigsten durchgeführten Aufbereitungstechniken sind die chemische Desinfektion mittels Detergenzien, Tensiden, Peroxiden, organischen Lösungsmitteln, Säuren und Alkohol sowie die Bestrahlung. Diese Verfahren können in Kombination mit mechanischen Verfahren wie beispielsweise Vakuumbildung, Ultraschallbder oder Zentrifugieren angewandt werden [59]. Im klinischen Einsatz finden weiterhin zum großen Teil auch unbehandelte oder zuvor chemisch bzw. mittels Bestrahlung behandelte, kryokonservierte und gefriergetrocknete allogene Knochentransplantate ihre Anwendung [13]. Durch spezifische Waschvorgänge kann hierbei ebenfalls der Fettanteil reduziert werden [59].

Jedes Verfahren hat unterschiedlichen Einfluss auf die biomechanischen und biologischen Eigenschaften des Knochenmaterials [73]. Die reine Kryokonservierung scheint die biophysikalischen Wirkungsweisen der Transplantate bei Impaktierung am besten zu erhalten. Jedoch wird das Auftreten von Immunreaktionen von Seiten des Empfängers auf die osteoblastären Zellen des Transplantats beschrieben. Weiterhin zeigte sich eine Reduktion der Bioaktivität, was zu einer Verzögerung der Revaskularisierung beiträgt [17].

Als weitere Möglichkeit scheint sich das Verfahren der Thermodesinfektion als validierte und sichere Methode zu etablieren [54, 56]. Durch Erhitzung auf 82,5°C werden sowohl

humanpathogene Keime, darunter ebenfalls Sporen und Viren wie HIV, HBV und HCV, als auch immunologische Faktoren weitgehend inaktiviert [17]. Sowohl das Kollagengerüst, welches durch dreidimensionale Vernetzung für die Elastizität des Knochens sorgt als auch die anorganische Knochenstruktur, welche die Steifigkeit des Knochens bestimmt, werden davon nicht relevant beeinflusst. Gemäß den Angaben von Fölsch et al. bewahrt der Vorgang der Thermodesinfektion etwa mindestens 80% der biomechanischen Eigenschaften der Knochentransplantate. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Widerstandskraft auf Druckeinwirkung sowie Zug- und Torsionskraft nur leicht vermindert war, sich aber dennoch in einigen Untersuchungen signifikant reduziert zeigte. Nichtsdestotrotz habe die Veränderung der mechanischen Eigenschaften laut weiterführender Studien keinen relevanten Einfluss auf den klinischen Gebrauch [18]. Hinsichtlich der biologischen Aktivität führt die Exposition des Materials gegenüber Temperaturen von über 60°C zu einer Reduktion der ossären Wachstumsfaktoren und der Osteoinduktion. Zu einer völligen Inaktivierung kommt es ab 100°C [17, 18]. Zur erfolgreichen Denaturierung humanpathogener Keime stellt somit das Erhitzen auf 82,5°C einen ausreichenden Kompromiss dar. Aufgrund der immer größer werdenden Nachfrage an Knochentransplantaten gewinnt auch das Konservieren der Chips an zunehmender Bedeutung. Das anschließende Einfrieren der thermodesinfizierten Chips bei -20°C erwies sich in Vergleichsstudien als geeignete, die mechanischen Eigenschaften nicht beeinflussende Methode [17].

4 Vorversuchsreihe: Vergleich und Auswahl der optimalen Impaktierungsmethode

4.1 Material und Methoden

Da sich die vorliegende Arbeit in zwei Versuchsreihen gliedert und diese aufeinander aufbauen, werden „Material und Methoden“ sowie „Ergebnisse“ für die jeweilige Versuchsdurchführung getrennt voneinander aufgeführt. In den folgenden Kapiteln werden somit zuerst die verwendeten Materialien und die eingesetzten Methoden des Vorversuchs detailliert dargelegt sowie die computertomographischen Auswertungen bezüglich der Dichteverteilung erläutert. Weiterhin wird auf die Verwendung der statistischen Verfahren näher eingegangen.

4.1.1 Herstellung der Knochenchips

Das Spongiosa- und Kompaktmaterial wurde aus 150 Femurköpfen von frisch geschlachteten Schweinen im Alter von 7 Monaten und einem Gewicht von 80–100 kg gewonnen. Die Vorbereitung erfolgte innerhalb der ersten 12 Stunden post mortem mit Entfernung von Fett, Knorpel und Sehnen sowie anschließender Halbierung der Femurköpfe mit einer Diamantsäge (300CI, EXAKT, Norderstedt, Deutschland) (Abb. 3).



Abbildung 3: Halbierung der Femurköpfe mit Diamantsäge

In Anlehnung an die Studien von Pruss et al. erfolgte daraufhin für eine Hälfte des Femurkopfes die Thermodesinfektion bei 82,5°C (Lobator sd-2, Telos, Marburg, Deutschland) [54, 55] (Abb. 4). Die andere verblieb nativ.

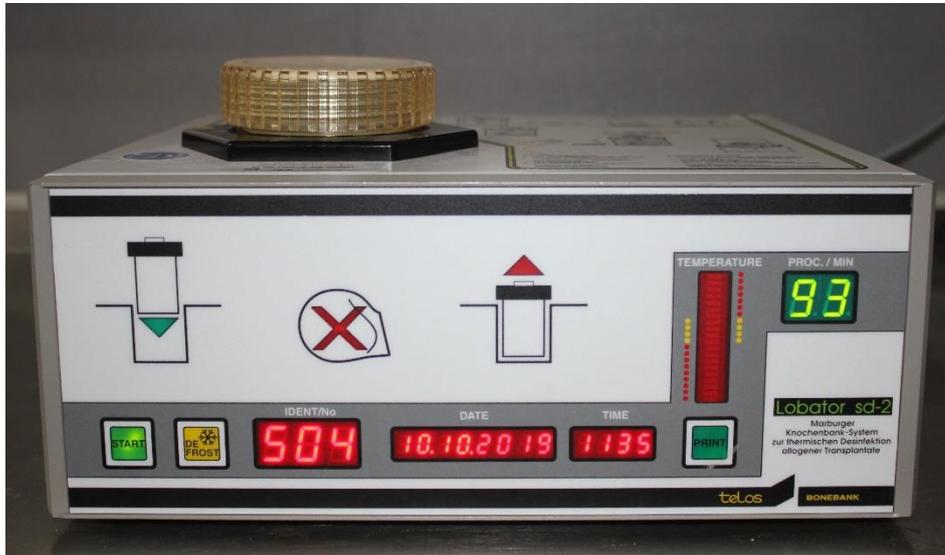


Abbildung 4: verwendeter Lobator zur thermischen Desinfektion der halbierten Femurköpfe

Mit der Knochenmühle (Spierings Orthopaedics B.V., Nijmegen, Niederlande) wurden, den ermittelten Werten aus vorherigen Publikationen von Rudert et al. [63] folgend, Knochenchips der Größe 3 – 5 mm, 5 – 8 mm und 8 – 10 mm hergestellt (Abb. 5 und 6). Die Knochenchips wurden nach dem Wiegen in die vorgesehenen Mischungsverhältnisse entsprechend des Protokolls (Tab. 1) gebracht. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die nativen und thermodesinfizierten Chips bei -20°C gelagert [17, 18].



Abbildung 5: Herstellung der Knochenchips mit Knochenmühle; nativ (a), thermodesinfiziert (b)

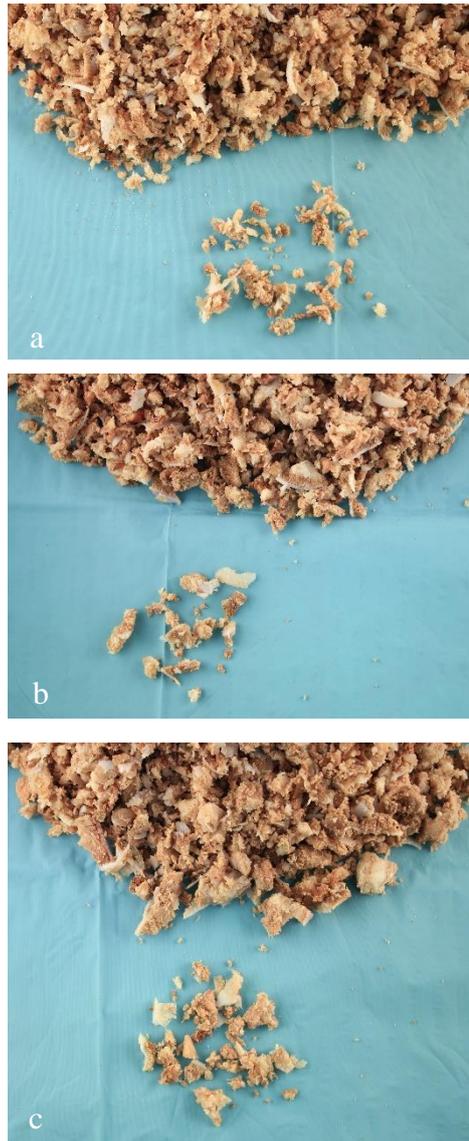


Abbildung 6: hergestellte Knochenchips der Größe (a) 3-5 mm, (b) 5-8 mm, (c) 8-10 mm

Das Femurmodell wurde durch ein PVC-Rohr mit lotrechter Verankerung in einem Gipssockel dargestellt (Abb. 7). Ein vergleichbarer Aufbau mit entsprechendem Impaktormodell wurde beschrieben [30, 61]. Der Außendurchmesser betrug 40 mm und der Innendurchmesser 30 mm. Es wurden jeweils $n = 7$ Rohre mit 6 verschiedenen Befüllungs- und Impaktierungsmethoden untersucht (Tab. 1). Neben einer Variation im Mischungsverhältnis der verschiedenen Partikelgrößen, wurde auch die Anzahl an Befüllungs- bzw. Impaktierungsvorgängen verändert. So kam es bei der einen Hälfte der Modelle zur einmaligen Befüllung des Rohrs und Einschlagen des Impaktors bis zum definierten Sitz. Bei der anderen Hälfte wurde das Rohr zu je einem Drittel aufgefüllt und dabei stufenweise verdichtet. Auch hier wurde auf eine einheitliche Eindringtiefe des Impaktors geachtet.

Tabelle 1: Übersicht der Impaktierungsmethoden

Methode	Behandlung	Chipsgröße (mm)			Mischungsverhältnis	Befüllung	Impaktierung	Nomenklatur
		3-5	5-8	8-10				
1	nativ	x	-	x	3:7	komplett	einmalig	8_3_n_1
2	nativ	x	x	-	3:7	komplett	einmalig	5_3_n_1
3	nativ	x	x	x	1:1:1	komplett	einmalig	8_5_3_n_1
4	nativ	x	-	x	3:7	jeweils 1/3	dreifach	8_3_n_3
5	nativ	x	x	-	3:7	jeweils 1/3	dreifach	5_3_n_3
6	nativ	x	x	x	1:1:1	jeweils 1/3	dreifach	8_5_3_n_3
7	thermo- desinfiziert	x	-	x	3:7	komplett	einmalig	8_3_th_1
8	thermo- desinfiziert	x	x	-	3:7	komplett	einmalig	5_3_th_1
9	thermo- desinfiziert	x	x	x	1:1:1	komplett	einmalig	8_5_3_th_1
10	thermo- desinfiziert	x	-	x	3:7	jeweils 1/3	dreifach	8_3_th_3
11	thermo- desinfiziert	x	x	-	3:7	jeweils 1/3	dreifach	5_3_th_3
12	thermo- desinfiziert	x	x	x	1:1:1	jeweils 1/3	dreifach	8_5_3_th_3

4.1.2 Versuchsdurchführung der Impaktierungsmethoden

Das jeweilige Gemisch an Knochenpartikeln wurde für 10 Minuten bei einer Raumtemperatur von $21 \pm 1^\circ\text{C}$ in ebenfalls raumtemperierter 0,9%iger Natrium-Chlorid-Lösung (B. Braun, Melsungen, Deutschland) aufgetaut, um nachfolgend, in ein Bauchtuch gehüllt, nochmals mit NaCl-Lösung gleicher Temperatur gespült zu werden. Den Ergebnissen verschiedener Studien folgend, wurden daraufhin Partikel kleiner als 2 mm mit Hilfe einer NaCl-Lösung durch ein Sieb mit 2 mm Maschenweite ausgewaschen [63]. Zur Minimierung des Wasser- und Fettgehalts wurden die Chips anschließend in einem Bauchtuch ausgepresst (Abb. 8).



Abbildung 8: Waschvorgang der Knochenchips: auftauen (a), auswaschen (b), aussieben (c). Ausgesiebte Partikel durch 2 mm Maschenweite (d)

Anschließend erfolgte die Befüllung der Knochenmodelle entsprechend des Versuchsprotokolls. In Anlehnung an die Studie von Putzer [58] erfolgte die Impaktierung mittels eines eigens dafür konstruierten Impaktormodells und eines geführten Fallgewichts mit einer Masse von 1450 g und einer Fallhöhe von 180 mm (Abb. 9). Die Eindringtiefe und der feste Sitz des Impaktors wurden mit 1 cm Überstand zur Schnittkante des PVC-Rohres festgelegt und die Anzahl der Impaktionsimpulse dokumentiert (Tab. 3). Das Lösen der Knochen-Weichteil-Matrix beim Entfernen des Impaktors wurde durch einen speziell angefertigten Restriktor verhindert.

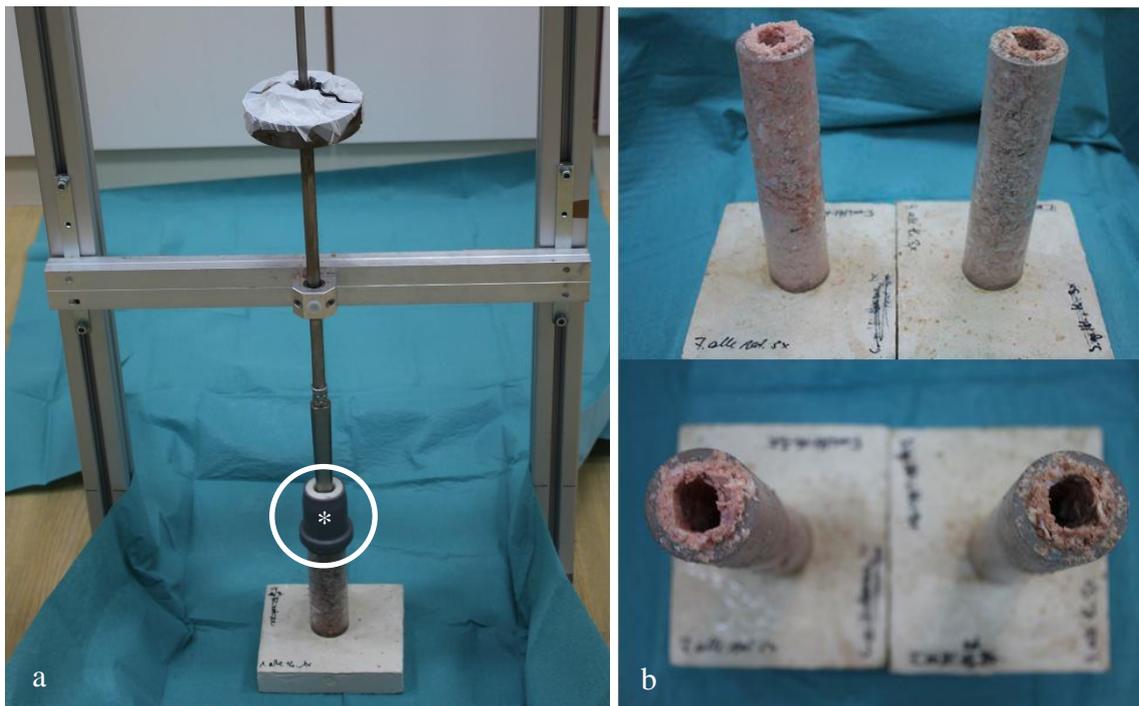


Abbildung 9: Impaktormodell mit umkreisten und mit Stern markierten Restriktor (a) sowie impaktierte Knochenmodelle (b) (li.: nativ, re.: thermodesinfiziert)

4.1.3 Radiologische Untersuchung

Die Schnittbildgebung erfolgte an einem 40-Zeilen-CT-Gerät (Somatom® Definition AS, Siemens, Erlangen, Deutschland) (Abb. 10). Die technischen Parameter des Untersuchungsprotokolls waren wie folgt: Kollimation 12 mm ($20 \times 0,6$ mm); Pitch 0,8; CTDI 16,3 mGy; Röhrenspannung 120 kVp sowie Röhrenstrom-Zeit-Produkt 200 mAs. Die Bildrekonstruktion erfolgte mit einem knochenspezifischen Faltungskern (BF 75 h). Das rekonstruierte *Field of View* (FOV) betrug 8×8 cm bei einer Bildmatrix von 512×512 Pixel und einer Schichtdicke von 0,6 mm.



Abbildung 10: Auslage der Knochenmodelle im Computertomograph

4.1.4 Bestimmung der Dichteverteilung

Die quantitative Bildanalyse erfolgte softwarebasiert (Analyse 11.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester MN, USA). Für die Evaluation des Impaktierungsverfahrens wurden die Datensätze bezüglich der Grauwertdichteverteilung von Luft, Wasser, Weichteil und knöchernem Gewebe untersucht. Durch Festlegung von Schwellenwerten (Thresholding) auf der Hounsfield-Skala wurden die Kompartimente der impaktierten Knochenchipgemische (Luft, Wasser, Weichteil, Spongiosa, Kompakta) in Graustufen segmentiert und quantifiziert (Tab. 2). Je Rohr wurden drei Subvolumina mit einer Gesamtschichtdicke von 20 mm analysiert (Abb. 6). Volumen 3 (V3) erstreckte sich von 5 mm bis 25 mm unterhalb der Impaktorspitze, Volumen 2 (V2) ab der Impaktorspitze 20 mm nach proximal und Volumen 1 (V1) jeweils 10 mm um die Mittellinie des Impaktors (Abb. 7).

Tabelle 2: Grauwertdichteverteilung der einzelnen Kompartimente in Hounsfield-Einheiten

Struktur	Minimum	Maximum
<i>Luft</i>	-1023	-400
<i>Wasser</i>	-10	+20
<i>Weichteil</i>	-398	+49
<i>Spongiosa</i>	+50	+280
<i>Kompakta</i>	+281	> 1000

4.1.5 Statistische Methoden

Um die einzelnen Faktoren, wie die jeweilige Behandlung, die angewandten Methoden sowie die unterschiedlichen Messorte, bewerten zu können, müssen die einzelnen Komponenten des impaktierten Transplantats statistisch analysiert werden. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software SPSS® für Windows (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

Es werden zwei Hauptgruppen mit jeweils 6 Untergruppen in Bezug auf Behandlung und Methode als voneinander unabhängige Variablen festgelegt. Es werden dabei $n = 7$ Proben pro Methode bei jeweiliger Behandlung untersucht, also $n = 42$ Knochenmodelle für jeweils nativ belassene sowie thermodesinfizierte Chips. Weiterhin werden die einzelnen Proben in ein distales, mittleres und proximales Subvolumen unterteilt, welche weiterhin als unabhängige Variablen auf ihren Einfluss geprüft werden sollten. Somit werden insgesamt $n = 252$ Messungen in Bezug auf den Anteil an Luft, Wasser, Fett, Spongiosa und Kompakta innerhalb des impaktierten Transplantats durchgeführt und miteinander verglichen. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte der relativen Dichteverteilung der einzelnen Bestandteile Luft, Wasser, Fett, Spongiosa und Kompakta angegeben. Die abhängigen Variablen werden innerhalb der Gruppen als normalverteilt angenommen. Um zu untersuchen, inwieweit sich die Mittelwerte signifikant voneinander unterscheiden, wird eine Varianzanalyse durchgeführt. Aufgrund der Vielzahl der einwirkenden unabhängigen Faktoren soll ihr Haupteffekt auf die abhängigen Variablen einzeln durch die sogenannte multifaktorielle Varianzanalyse geprüft werden. Da außerdem von Interaktionen zwischen Behandlung, Methode und Subvolumina ausgegangen werden kann, muss auch hier getestet werden, inwieweit sie in Kombination miteinander signifikante Unterschiede zwischen den abhängigen Variablen wie Luft- und Feststoffanteil auslösen. Beispielsweise kann so untersucht werden, ob sich der Effekt der Behandlung auf den Luftanteil durch die Methode signifikant unterscheidet und umgekehrt. Ist ein Haupteffekt oder eine Interaktion signifikant, so ist zwar bestätigt, dass ein Effekt vorliegt, doch ist nach wie vor unklar, welche der einzelnen Faktorstufen sich innerhalb der entsprechenden Gruppe unterscheiden.

Durch Anwendung des Post-Hoc-Tests wird somit im Anschluss geprüft, welche der sechs unterschiedlichen Methoden wie genau mit nativer oder thermodesinfizierter Behandlung innerhalb des distalen, mittleren oder proximalen Subvolumens miteinander wechselwirken und welchen Einfluss sie in jeweiliger Kombination auf die Matrixkomponenten des Transplantats haben.

Aufgrund des multiplen Testens mit steigender Anzahl der Vergleiche zwischen den verschiedenen Faktorstufen aus den jeweiligen Haupteffekten „Behandlung“, „Methode“ und „Subvolumen“ kommt es zu einem Ansteigen des Alpha-Fehlers, also der fälschlichen Ablehnung der Nullhypothese. Um dieses Problem zu beheben, wird die Bonferroni-Korrektur angewendet. Hierbei wird α durch die Anzahl der Paarvergleiche dividiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird entsprechend mit $\alpha = 5\%$ angegeben.

4.2 Ergebnisse

Aufgrund der enormen Vielfalt der Messdaten aus den Messungen der einzelnen Dichteverteilungen bezüglich Feststoff-, Luft-, Wasser- und Fettanteil im Vergleich zwischen jeweiliger Behandlung und Methode bietet sich eine strukturierte Ergebnisdarstellung an. Zuerst werden die Ergebnisse aus der explorativen Datenanalyse dargestellt. Mit Auswertung der statistischen Analysen wird nachfolgend auf die Haupteffekte sowie die Interaktionen der beeinflussenden Faktoren „Behandlung“, „Methode“ und „Subvolumina“ eingegangen. Nach Darlegung und Vergleich der Werte wird anschließend in Abhängigkeit der Behandlung die jeweils beste Impaktierungsmethode zum Erreichen einer optimalen Dichteverteilung ausgewählt.

4.2.1 Deskriptive Statistik

Die durchschnittliche Füllmenge des nativ belassenen Knochens betrug 123 ± 5 g und die des thermodesinfizierten Zylinders 106 ± 9 g. Die größte Füllmenge war innerhalb des nativen Modells unter Verwendung aller drei Chipgrößen nach einmaliger Impaktierung mit durchschnittlich 128 g (8_5_3_n_1) zu verzeichnen. Für das thermodesinfizierte ergab das Mischungsverhältnis großer mit kleiner Partikel nach einmaliger Impaktierung (8_3_th_1) sowie das aller drei Größen nach dreimaliger Impaktierung (8_5_3_th_3) mit 115 g die größte Menge. Für die nativ belassenen Knochenzylinder waren 45 ± 10 Schläge und für den thermodesinfizierten Knochen 26 ± 8 Schläge bis zum vollständigen Sitz des Impaktors erforderlich (Tab. 3).

Tabelle 3: Befüllungsmenge und Anzahl der Impaktierungsschläge

Methode	Füllmenge (in g)	Anzahl Schläge
8_3_th_1	115 ± 6	34 ± 8
8_3_th_3	97 ± 3	35 ± 2
5_3_th_1	110 ± 3	27 ± 4
5_3_th_3	109 ± 9	18 ± 4
8_5_3_th_1	114 ± 4	35 ± 6
8_5_3_th_3	115 ± 4	27 ± 7
8_3_n_1	121 ± 4	40 ± 5
8_3_n_3	118 ± 9	42 ± 5
5_3_n_1	122 ± 3	35 ± 5
5_3_n_3	123 ± 3	30 ± 2
8_5_3_n_1	128 ± 9	49 ± 5
8_5_3_n_3	125 ± 3	55 ± 16

4.2.2 Vergleich und Auswahl der Impaktierungsmethoden

Die Gesamtverteilung der einzelnen Bestandteile aller Methoden ist tabellarisch dargestellt (Abb. 17). Innerhalb der Subvolumina zeigte sich unabhängig von Behandlung und Methode ein signifikanter Einfluss sowohl auf den Wasser- und Weichteilanteil ($p < 0,001$) als auch auf den Anteil an Kompakta und Spongiosa ($p < 0,01$) sowie an Luft ($p < 0,02$). Dabei zeigte sich bezüglich des Feststoffanteils ein signifikanter Unterschied zwischen dem proximalen und mittleren als auch dem distalen Abschnitt ($p < 0,03$). Mittleres zu distalen Volumen wies keine Signifikanzen auf ($p > 1,00$). In Volumen 1 war stets der geringste Anteil an Knochenmaterial erkennbar, gefolgt von Volumen 2 und letztlich Volumen 3 (Abb. 11).

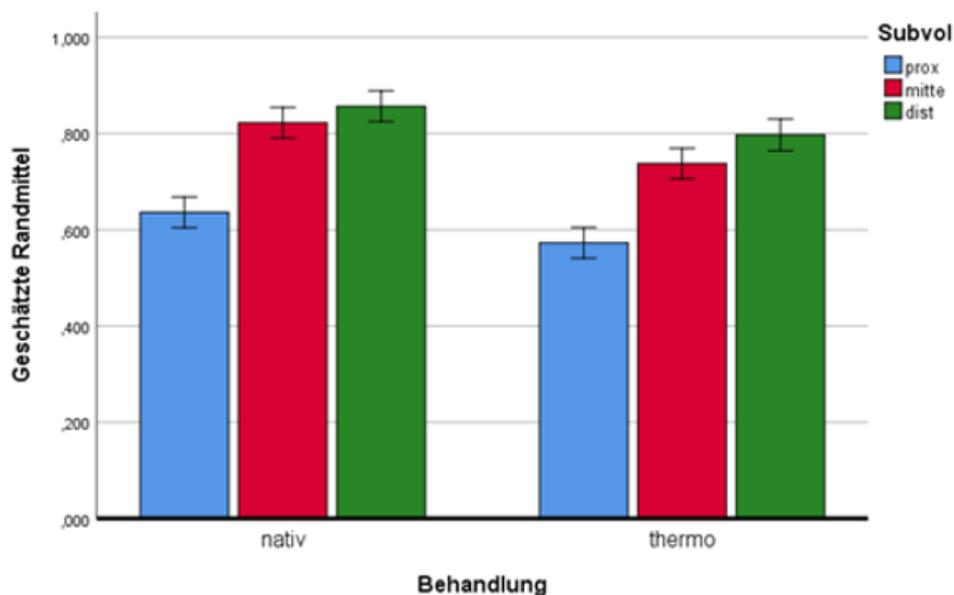


Abbildung 11: geschätzte Randmittel des ossären Feststoffanteils in den einzelnen Subvolumina

In Bezug auf die Lufteinschlüsse zeigte sich in den entsprechenden Subvolumina eine Abnahme von proximal nach distal. Hier ließ sich nur zwischen proximal und distal ein signifikanter Unterschied aufweisen ($p = 0,05$). Innerhalb der nativen Behandlung kam es bei manchen Impaktierungsmethoden jedoch zu abweichenden Ergebnissen mit vermehrten Lufteinschlüssen in Volumen 3 (Abb. 12, vgl. Abb. 17).

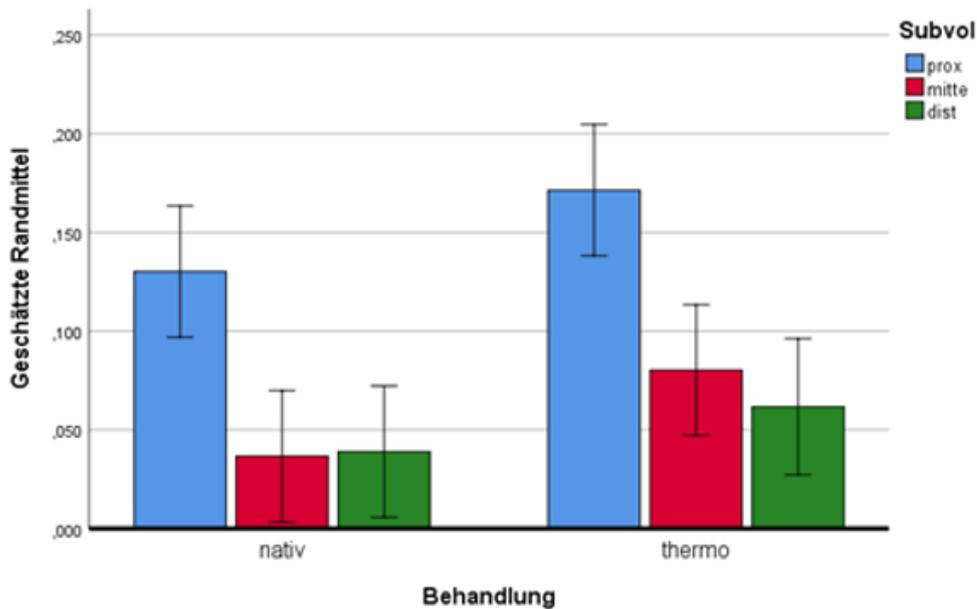


Abbildung 12: geschätzte Randmittel des Luftanteils in den einzelnen Subvolumina

Das thermodesinfizierte Modell wies zudem einen höheren Wasser- sowie Weichteilanteil als erwartet auf. Über alle drei Subvolumina zeigte sich ein signifikant größerer Weichteilanteil als im nativen Transplantat (Abb. 13). Lediglich im proximalen Abschnitt befand sich im thermodesinfizierten Modell durchschnittlich weniger Wasser als im nativen Modell (Abb. 17). Die Verteilung der Wasserkomponente war sowohl abhängig von der Methode als auch von der Behandlung ($p < 0,001$), die der Weichteile schien jedoch unabhängig der Methode zu sein ($p > 0,1$). Innerhalb der jeweiligen Methoden in Zusammenhang mit den beiden Behandlungsarten zeigten sich starke Variationen (Abb. 13 und 14).

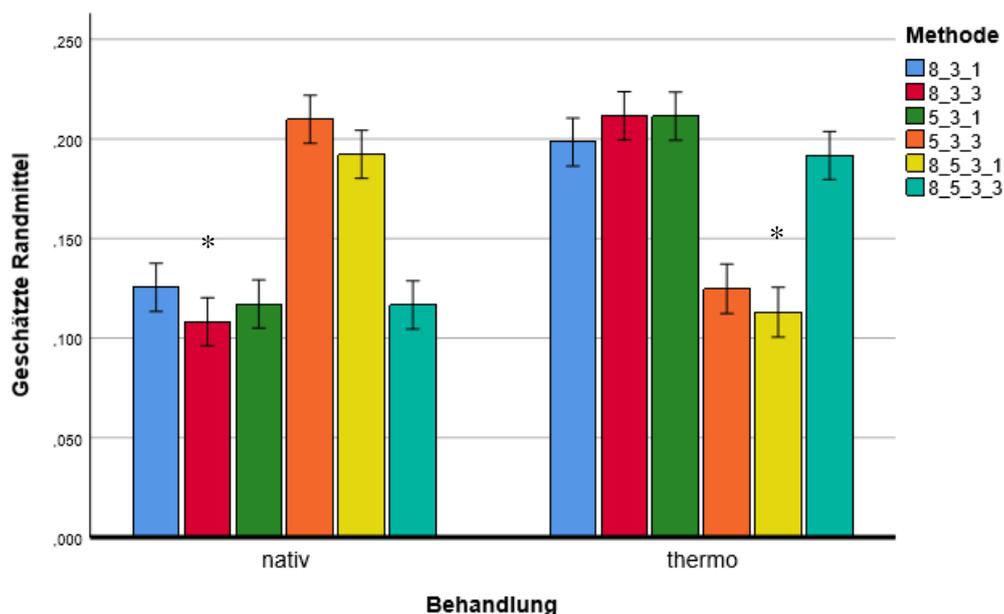


Abbildung 13: geschätzte Randmittel des Weichteilanteils innerhalb der einzelnen Methoden in Abhängigkeit der Behandlung. Ausgewählte Methode mit Stern markiert.

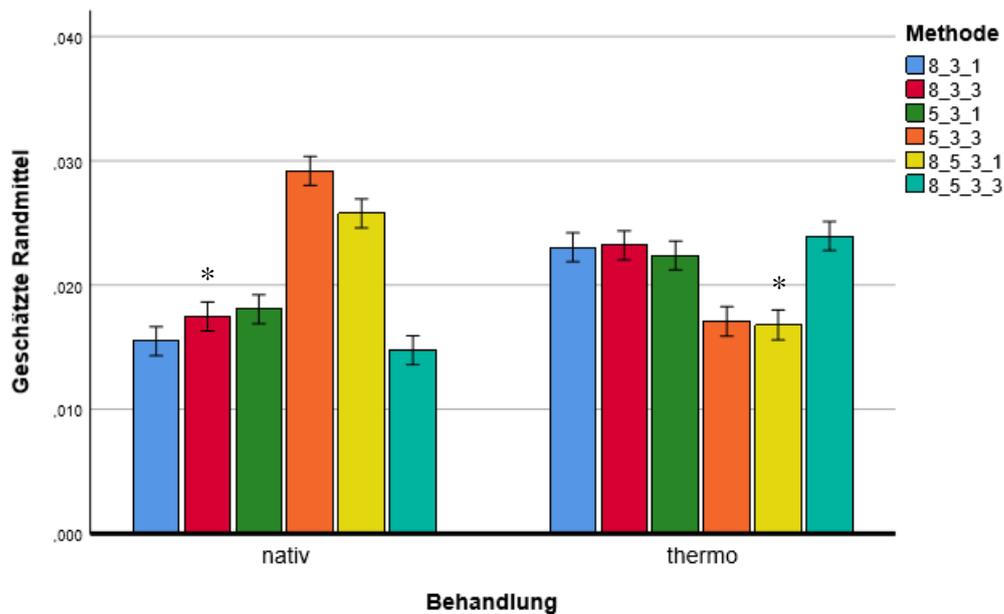


Abbildung 14: geschätzte Randmittel des Wasseranteils innerhalb der einzelnen Methoden in Abhängigkeit der Behandlung. Ausgewählte Methode mit Stern markiert.

Innerhalb der einzelnen Methoden beider Behandlungsarten zeigten sich jedoch im Vergleich des Feststoff- und Luftanteils in den entsprechenden Subvolumina keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Die Dichteverteilung innerhalb einer Probe war also einheitlich.

Die unterschiedlichen Impaktierungsmethoden schienen unter Ausschluss der Behandlung keinen relevanten Einfluss auf die unterschiedlichen Matrixkomponenten von Luft und Knochen zu haben ($p > 0,05$). Beim Vergleich aller Methoden innerhalb der gleichen Behandlung unterschieden sich die Methoden hinsichtlich der besten Dichteverteilung ebenfalls nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$). Erst unter Mitberücksichtigung beider Behandlungsarten stellten sich zwischen nativ und thermodesinfiziert signifikante Unterschiede in der Feststoffdichteverteilung ($p < 0,02$) sowie der Menge der Lufteinschlüsse ($p < 0,04$) dar. Hierbei ließ der nativ belassene Knochen eine bessere Feststoffdichteverteilung als die thermodesinfizierten Chips erkennen ($p < 0,02$) (Abb. 7). Dementsprechend ist die unterschiedliche Morphologie der Knochenchips vor allem entlang des Impaktierungskanals hervorzuheben. So zeigte sich im Modell des unbehandelten Knochens ein glatteres und homogeneres Bild entlang der Impaktorkante als in dem der thermodesinfizierten Knochenchips. Wie in Abbildung 15 zu erkennen ist, kam es aufgrund mangelnder Kohäsion zwischen den einzelnen Knochenpartikeln zu einem partiellen Einbruch der Chips in den Impaktierungskanal.

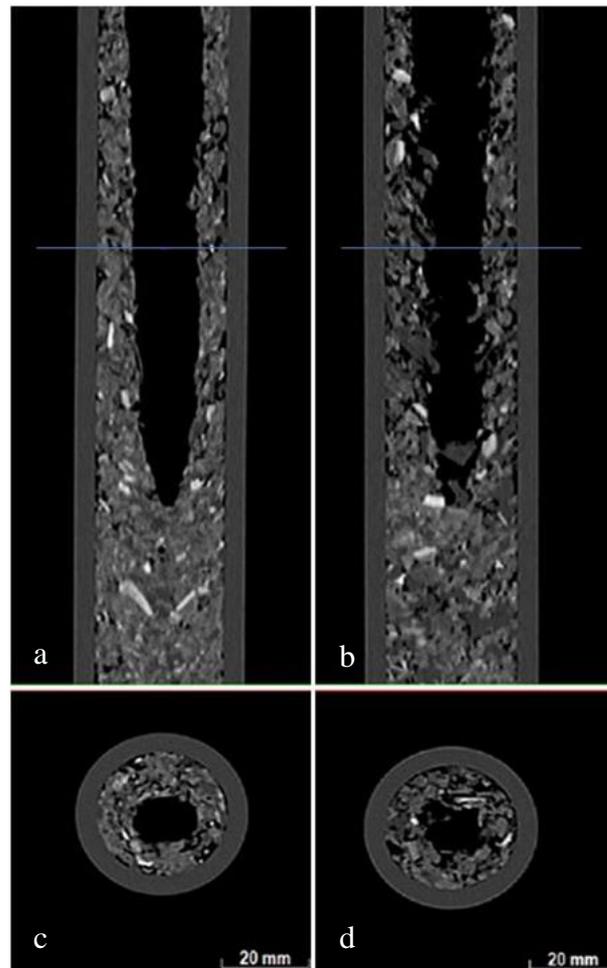


Abbildung 15: Darstellung der Impaktierung und der daraus resultierenden Dichteverteilung nativer (a, c; Methode 8_3_n_3) und thermodesinfizierter (b, d; Methode 8_5_3_th_1) Knochenchips in koronaler (a, b) und axialer (c, d) Schnittführung. Das Einbrechen der Chips entlang des entfernten Impaktorschaftea lässt eine geringere Kohäsion zwischen den Partikeln vermuten.

Die beste Komponentenverteilung wurde für die unbehandelten Knochenchips im Gesamtvergleich mit der Befüllung von 70% der Chipsgröße 3–5 mm und mit 30% der Größe 8–10 mm nach dreimaliger Impaktierung (8_3_n_3) ausgewählt (Abb. 16 und 17). Diese Methode zeigte nicht nur eine günstigere Verteilung des Feststoff- und Luftanteils vor allem im mittleren und distalen Subvolumen, sondern auch eine günstigere Verteilung des Wasser- und Weichteilanteils. Hier präsentierte sich ein signifikanter Unterschied des Wasseranteils im mittleren zu distalen Subvolumen ($p < 0,029$). Ein ähnliches Ergebnis konnte in der Mischung von 70% Chips der Größe 3–5 mm und mit 30% Chips der Größe 5–8 mm nach einmaliger Impaktierung (5_3_n_1) festgestellt werden. Zwischen beiden Methoden bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

Für den thermodesinfizierten Knochen ergab sich als einzige Methode, die sich nicht signifikant von denen des nativbelassenen Knochengemisches innerhalb jeden Subvolumens unterschied ($p > 0,05$) und damit eine äquivalente Verteilung der verschiedenen Komponenten angenommen werden kann, die Mischung mit jeweils einem Drittel Chips der Größe 3–5 mm, 5–8 mm und 8–10 mm nach einmaliger Impaktierung (8_5_3_th_1). Insgesamt wies die ausgewählte Methode des vorbehandelten Modells einen geringeren wenn auch nicht signifikant unterschiedlichen Anteil an Wasser auf. Zwischen mittleren und distalen Subvolumen konnte bezüglich der Wasserverteilung kein signifikant geringerer Anteil innerhalb von 8_5_3_th_1 gemessen werden. Trotz vorhergehender Thermodesinfektion konnte jedoch in der ausgewählten Methode, ausgenommen des mittleren Subvolumens, ein höherer Weichteilanteil als in der ausgewählten nativen Methode detektiert werden (Abb. 16). Dennoch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarten ($p > 0,27$).

Die beiden besten Mischungen 8_3_n_3 und 8_5_3_th_1 wurden für die weiteren Messungen ausgewählt.

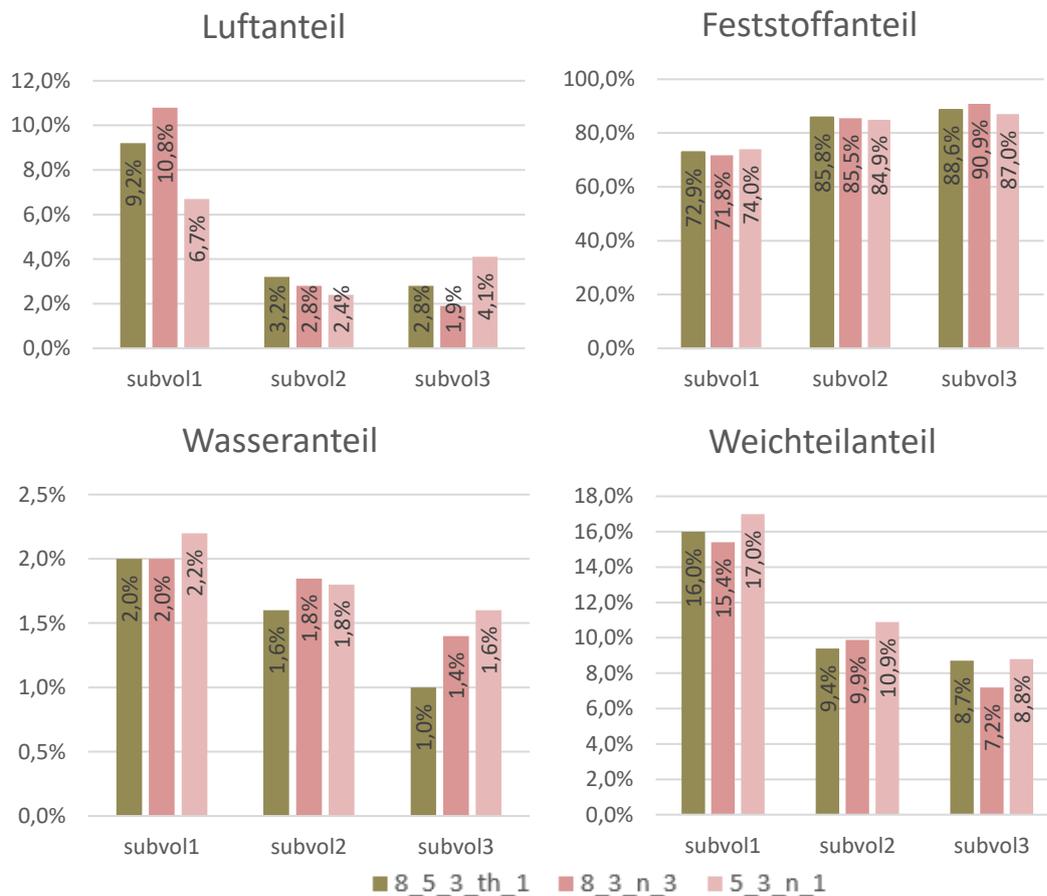


Abbildung 16: Vergleich der Komponentenverteilung zwischen den ausgewählten Methoden

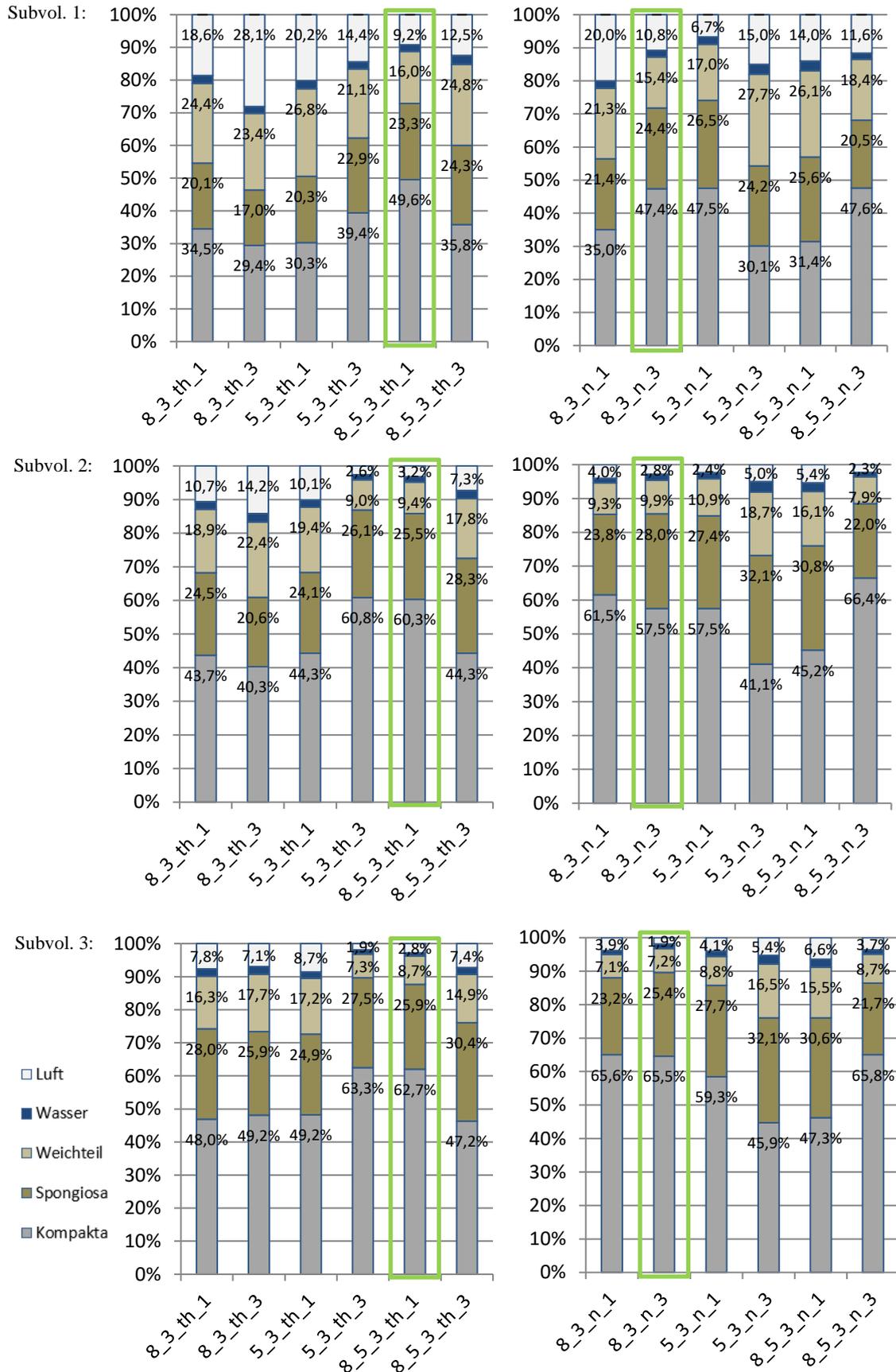


Abbildung 17: Übersicht aller Impaktierungsmethoden mit prozentualer Komponentenverteilung. Die grün umrandete Methode repräsentiert jeweils die Methode der besten Dichteverteilung von allen Volumina

5 Hauptversuchsreihe: Vergleich der Zementpenetration zwischen nativ und thermodesinfiziert

5.1 Material und Methodik

In den folgenden Kapiteln werden die in der Hauptversuchsreihe verwendeten Materialien und eingesetzten Methoden detailliert dargelegt sowie die computertomographische Auswertung bezüglich der Zementverteilung erläutert. Weiterhin wird auf die Verwendung der statistischen Verfahren näher eingegangen.

5.1.1 Versuchsdurchführung und Einzementierung

Zur Quantifizierung der Zementpenetration in das Knochen-Weichteil-Gemisch wurden abschließend Endoprothesen innerhalb der impaktierten Zylinder einzementiert. Hierfür wurden jeweils $n = 6$ Rohre nach den Ergebnissen der radiologischen Auswertung der nativen vs. thermodesinfizierten Knochenbehandlung mit der jeweils besten Dichteverteilung erneut befüllt und impaktiert. In den künstlichen Markraumkanal wurde anschließend mit einer Silikonspritze Knochenzement mit geringer Viskosität (Palacos® R + G 40, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) retrograd eingebracht. Anschließend wurden eigens konstruierte, rotationsstabile Prothesenmodelle, die der Kontur des Impaktors entsprachen und bei definitivem Sitz einen gleichmäßigen Zementmantel von 3 mm Schichtdicke realisieren, in den Zement lotrecht eingepresst (Abb. 18 und 19).



Abbildung 18: eigens konstruierte, rotationsstabile Prothese (vorne) und Impaktor (hinten)



Abbildung 19: eigens konstruierte, rotationsstabile Prothese (oben) und Impaktor (unten)

Da für die späteren CT-Messungen die Metallprothesen hinderlich gewesen wären, wurden diese vor der Einzementierung eingefettet und nach 2-minütigem Abwarten, vor der nahezu vollständigen Aushärtung des Zementes, aus dem Zementköcher entfernt (Abb. 20).

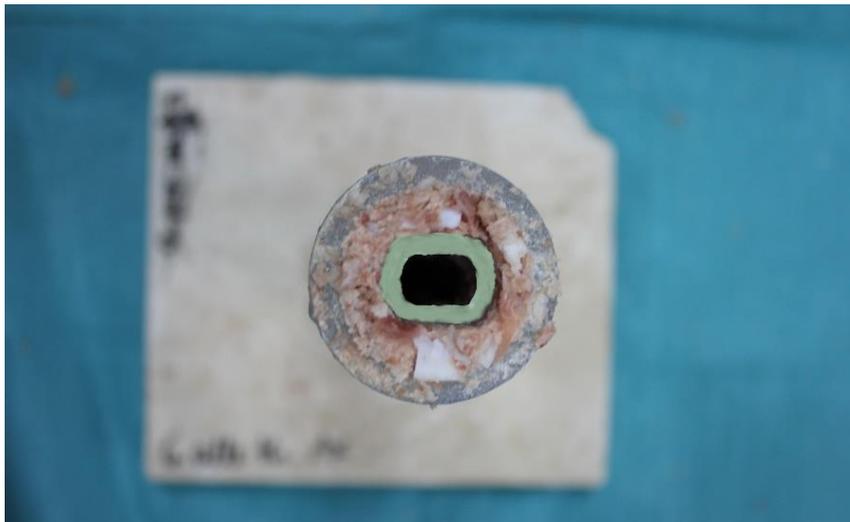


Abbildung 20: Knochenmodell mit Zementmantel nach Entfernung der Prothese

5.1.2 Bestimmung der Zementpenetration

Die quantitative Bildanalyse erfolgte unter Anwendung einer Morphometrie-Software (CTAn 1.17.7.1, Bruker MicroCT, Kontich, Belgien). Schwellenwertbasiert wurden folgende Daten ermittelt: das Volumen des eingebrachten Zements, die Flächenausdehnung des Zements in Abhängigkeit von der Entfernung zur Prothesenspitze sowie die prozentuale Kontaktfläche (*Bone – Implant - Contact*, BIC) zwischen Zement und solidem Material.

Als Referenzschnitt zur Berechnung der Ausdehnung des Zements diente die axiale CT-Schicht, in welcher die Prothesenspitze endete. Die Schnitthöhen der Zementflächen wurden 5 mm distal des Referenzschnittes und nach proximal in konsekutiven Schritten von jeweils 1 cm (im letzten Schritt 0,5 cm) bis zu einer Höhe von 11,5 cm festgelegt. Für die Berechnung der BIC-Fläche wurden erneut drei Volumina (Subvolumen 1, 2, 3) analysiert. Subvolumen 3 erstreckte sich mit einer Schichtdicke von 5 mm ab der Prothesenspitze nach distal, Subvolumen 2 ab der Prothesenspitze 20 mm nach proximal und Subvolumen 1 jeweils 10 mm um die Mittellinie der Prothese herum.

5.1.3 Statistische Methoden

Um den Faktor der Behandlung und den jeweiligen Einfluss bewerten zu können, müssen die entsprechenden Ergebnisse des gesamten Zementvolumens, der Zementpenetrationsfläche sowie der Transplantat-Zement-Kontaktfläche statistisch analysiert werden. Alle statistischen Analysen werden unter Verwendung der Software SPSS® für Windows (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

Es werden dabei $n = 6$ Proben pro Behandlung ausgewertet. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte des gesamten Zementvolumens, der Penetrationsfläche sowie der Transplantat-Zement-Kontaktfläche angegeben. Die abhängigen Variablen werden innerhalb der Gruppen als normalverteilt angenommen.

Da in der zweiten Versuchsreihe die Behandlung mit den Faktorstufen der Thermodesinfektion und der ohne Vorbehandlung als einziger Faktor auf seinen Effekt bezüglich des Zementvolumens geprüft werden soll, findet hier die einfaktorielle Varianzanalyse ihre Anwendung. Zementpenetrationsfläche sowie der BIC werden hingegen aufgrund der Hauptfaktoren „Behandlung“ und „Schnitthöhe“ bzw. „Subvolumen“ erneut mit der zweifaktoriellen Varianzanalyse untersucht, um Haupteffekte sowie Interaktionen detektieren zu können.

Das weitere Vorgehen entspricht den bereits aufgeführten Erläuterungen in Kapitel 4.1.5. Sowohl bei der einfaktoriellen als auch bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse wird somit auch hier im Anschluss durch Anwendung des Post-Hoc-Tests geprüft, zwischen welchen einzelnen Faktorstufen (jeweilige Behandlung sowie die einzelnen Messpunkte)

signifikante Unterschiede bezüglich der zwei abhängigen Variablen der Zementverteilung bestehen.

Aufgrund des multiplen Testens mit steigender Anzahl der Vergleiche zwischen den verschiedenen Faktorstufen aus den jeweiligen Haupteffekten „Behandlung“ und „Schnitthöhe“ bzw. „Subvolumen“ kommt es wie bereits beschrieben zu einem Ansteigen des Alpha-Fehlers, also der fälschlichen Ablehnung der Nullhypothese. Um dieses Problem zu beheben, kommt erneut die Bonferroni-Korrektur zur Anwendung. Hierbei wird α durch die Anzahl der Paarvergleiche dividiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird entsprechend mit $\alpha = 5\%$ angegeben.

5.2 Ergebnisse

Es folgt eine strukturierte Darstellung der jeweiligen Ergebnisse bezüglich der Zementverteilung im Vergleich zwischen nativen und thermodesinfizierten Knochenchips. Mit Auswertung der statistischen Analysen wird nachfolgend auf die Haupteffekte sowie die Interaktionen der beeinflussenden Faktoren „Behandlung“ und „Subvolumina“ eingegangen.

5.2.1 Vergleich des Gesamtzementvolumens

Bei einem Gesamtvolumen der PVC-Rohre von $84,8 \text{ cm}^3$ konnte bei den nativ belassenen Knochenchips mit insgesamt $15,0 \text{ cm}^3$ ein signifikant höheres Gesamtzementvolumen gegenüber den thermodesinfizierten Knochenchips mit $9,2 \text{ cm}^3$ Knochenzement nachgewiesen werden ($p = 0,002$) (Abb. 21).

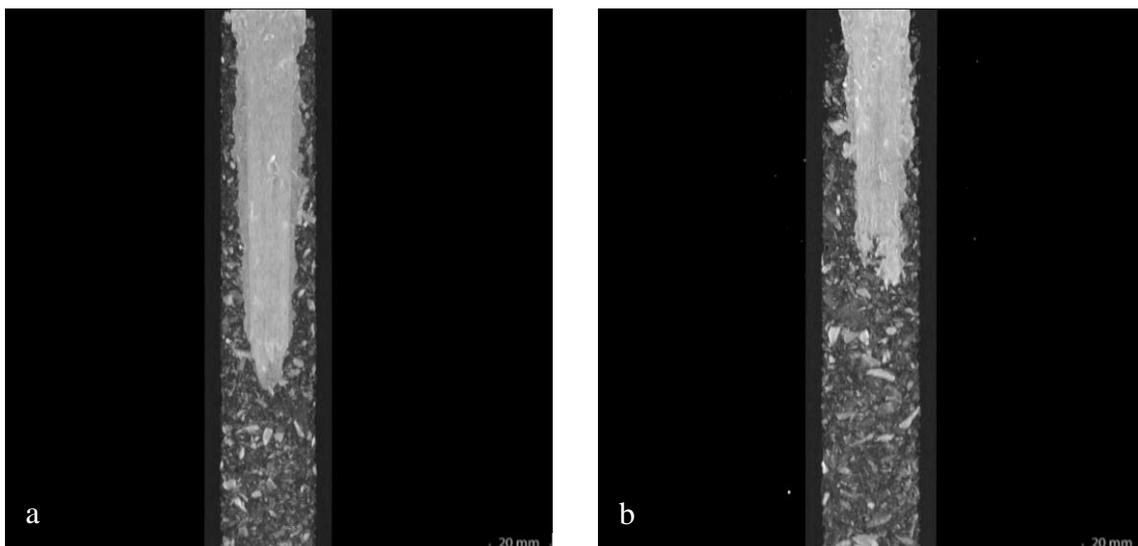


Abbildung 21: Vergleich der Zementgesamtmenge und -verteilung (nativ (a), thermodesinfiziert (b))

5.2.2 Vergleich der Zementpenetrationsflächen

Die Zementpenetrationsflächen zeigten im Vergleich zwischen nativ und thermodesinfiziert auch hier einen signifikanten Unterschied durch die Art der Behandlung ($p < 0,001$). Es konnte eine signifikant größere Zementausdehnung im Modell der nativ belassenen Knochenchips in den Schnittflächen über 1 bis einschließlich 7 cm ab Referenzschnitt gegenüber denen des thermodesinfizierten Modells nachgewiesen werden ($p < 0,04$). Bei den Zementflächen der nativen Knochenchips ließ

sich zudem eine bessere distale Zementflächenverteilung feststellen. So begann hier die Zementmessung durchschnittlich bei 2,8 mm distal der Prothesenspitze, wobei die thermodesinfizierte Versuchsgruppe eine Zementpenetration erst bei durchschnittlich 16,2 mm proximal der Spitze aufwies. Signifikante Unterschiede in der Zementausdehnung der distalen Anteile zu den weiter proximal gemessenen Schnittpunkten zeigten sich innerhalb des nativen Modells ab etwa 5 bis 6 cm, im thermodesinfizierten hingegen ab 7 cm ($p < 0,05$) (Abb. 22). Jedoch ließen sich in den Proben beider Behandlungsarten vor allem im proximalen Subvolumen Zementausdehnungen bis zum Rand des Rohres feststellen.

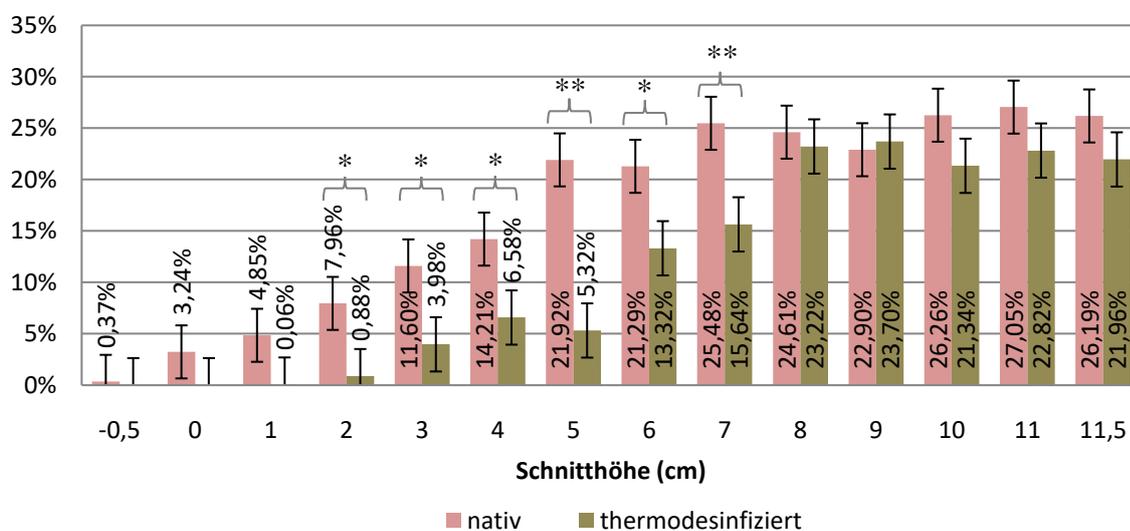
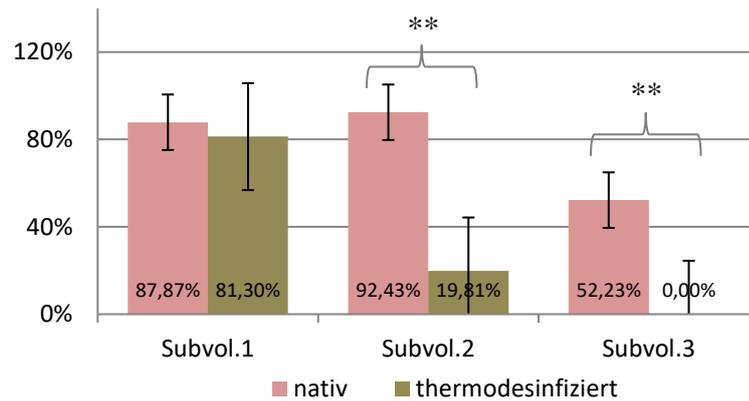


Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der Zementpenetrationsflächen in Abhängigkeit der Schnitthöhe. Ein Stern signifikanter Unterschied ($p < 0,05$), zwei Sterne hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$).

5.2.3 Vergleich des BIC

Beim Vergleich des BIC konnte festgestellt werden, dass das Knochengerüst der nativ behandelten Knochenchips dem Zement insgesamt eine größere Kontaktfläche als das der thermodesinfizierten Knochenchips bot ($p < 0,001$). Zwischen beiden Behandlungsarten wies die Zement-Knochen-Kontaktfläche im proximalen Subvolumen keinen signifikanten Unterschied auf ($p > 0,5$). Aufgrund der erheblich verminderten Eindringtiefe des Zements innerhalb des Schaftes auf Seiten des thermodesinfizierten Modells unterschieden sich mittleres und distales Subvolumen der jeweiligen Behandlung jedoch signifikant voneinander ($p < 0,001$) (Abb. 24). Innerhalb des nativen Modells boten die unbehandelten Chips im mittleren Volumen V2 die größte, in V1 eine mittlere und in V3 die geringste Kontaktfläche. Der BIC zeigte hierbei im proximale

Volumen V1 keinen signifikanten Unterschied zu dem des mittleren Subvolumens V2 ($p > 1,0$), jedoch Signifikanzen zwischen V1 und dem distalen V3 sowie zwischen V2 und V3 ($p = 0,009$ bzw. $0,003$). Im thermodesinfizierten Modell zeigten sich die Werte des BIC von V1 bis V3 absteigend (Abb. 23). Hier konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen V2 und V3 festgestellt werden ($p > 0,2$), restliche Signifikanzen hinsichtlich des distalen Volumens V1 beliefen sich auf kleiner als $0,001$.



**Abbildung 23: Durchschnittlicher BIC (%) innerhalb der Subvolumina.
Zwei Sterne hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$).**

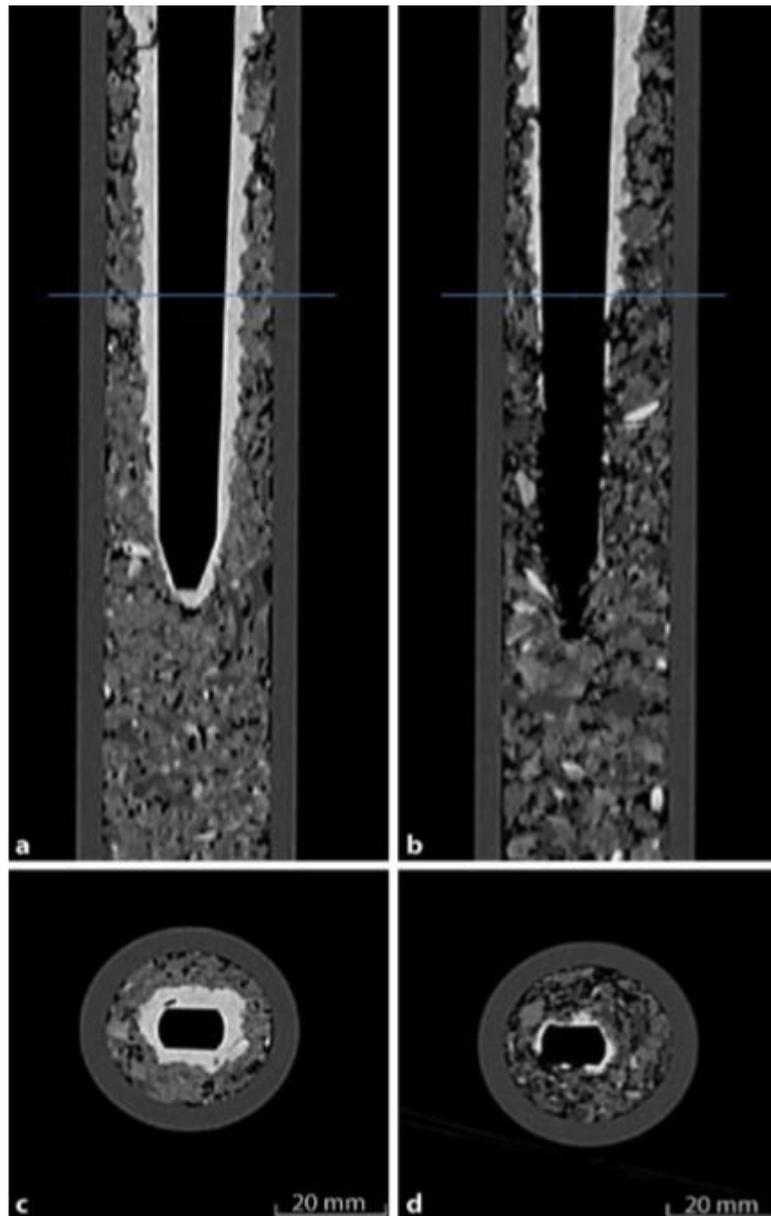


Abbildung 24: Darstellung der Zementverteilung nativer (a, c; Methode 8_3_n_3) und thermodesinfizierter (b, d; Methode 8_5_3_th_1) Chips in koronaler (a, b) und axialer (c, d) Schnittführung.

Passend zur Morphometrie weist das Zementmaterial eine geringere Anbindung an die thermodesinfizierten Knochenchips auf. Zudem sind sowohl die eingebrachte Menge als auch die Penetrationstiefe des Zements im Impaktorkanal geringer ausgeprägt.

6 Diskussion

6.1 Diskussion der Methoden und Ergebnisse

Die Operationstechnik des *Impaction-Bone-Graftings* wurde maßgeblich in Exeter entwickelt [28, 64, 66, 75]. Zur Anwendung kommen heutzutage native kryokonservierte, gefriergetrocknete und gammasterilisierte allogene Knochenchips sowie synthetische Substanzen [32, 57–59]. Sie werden dazu genutzt, ossäre Defekte verursacht durch Traumen, angeborene oder chronische Erkrankungen sowie im Rahmen von Prothesenrevisionen zu rekonstruieren. Bei Revisionseingriffen von Hüftendoprothesen muss das Knochentransplantat durch das femorale Impaktierungsverfahren entsprechend so verdichtet werden, dass für eine hohe primäre Stabilität gesorgt und ein Absinken des Implantats im Verlauf vermieden wird [58]. Einwirkende Parameter sind bisher leider noch nicht ausreichend definiert.

Neben der Heterogenität der Patientenkollektive sind die unterschiedlichen operativen Techniken sowie die Qualität der verwendeten Knochenersatzmaterialien hinsichtlich der Beurteilung der klinischen Ergebnisse zu berücksichtigen [2, 31, 53, 61, 72, 75]. Ein Großteil der bisherigen Studien, die sich mit dem Thema des femoralen Impaktierungsverfahrens beschäftigten, verwendeten in ihren Versuchen spongiöse Knochenchips [2, 19–22, 29, 35, 58]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verwendung kortikaler Knochentransplantate die Schaftsinterung im humanen Femur *in vitro* reduziert [36]. Da sich Vorteile in der Verwendung beider Knochenmaterialien ergeben, wurde in der vorliegenden Studie sowohl kortikaler als auch spongiöser Knochen verarbeitet. Kortikaler Knochen weist eine geringere Porosität sowie einen geringeren Wasser- sowie Fettanteil auf. Dies führt zu einer erhöhten Steifigkeit des Knochens und somit zu einer verstärkten primären Stabilität, indem er stärkerer Belastung besser standhalten kann. Die plastische Verformbarkeit und das trabekuläre Grundgerüst der spongiösen Knochenkompartimente scheinen hingegen zu einem besseren Ineinandergreifen der einzelnen Partikel untereinander zu führen. Durch das höhere Ausmaß an Elastizität kann es jedoch bei einem größeren Anteil an spongiösen Knochenchips erneut zu verstärkten Bewegungen innerhalb des Konstruktes kommen. Lockerungen oder ein Bruch innerhalb des Zementmantels können die Folge sein [48]. Vorteile in der Verwendung von spongiösem Material zeigen sich durch sein

ausgeprägtes osteokonduktives Verhalten aufgrund seiner hohen Porosität. Dies wiederum ist für die frühe Regeneration des Knochentransplantats förderlich. Kortikaler Knochen weist hingegen eine starke osteoinduktive aber nur schwache osteokonduktive Kapazität auf [35].

Weiterhin konnte eine Zunahme der mechanischen Stabilität in Abhängigkeit von verschiedenen einwirkenden Impaktionskräften gezeigt werden [2, 20, 23, 52]. Infolge der Komprimierung des Knochens wurde ebenfalls die Freisetzung von knochenmorphogenetischen Proteinen wie BMP-7 beschrieben, was wiederum fördernd auf die Integration und den Umbau des Transplantats wirkt [7]. Zwar wurde bisher keine optimale Krafteinleitung definiert [23], in Erprobung unterschiedlicher Techniken konnte jedoch generell festgestellt werden, dass wiederholte Impaktionen erforderlich sind, um eine adäquate Kompaktierung zu gewährleisten [53]. Der Grad der Impaktion korreliert hierbei negativ mit der Porosität [23]. Fosse et al. verwendeten bovine Spongiosa und beurteilten die Impaktion mittels Zylindern unter Verwendung von verschiedenen Fallgewichten aus unterschiedlichen Höhen und konnten nach wenigen Impaktierungen keine weitere relevante Verbesserung der Stabilität erkennen [19, 20, 22]. Nach der Studie von Phillips et al. sind mindestens 10 Impaktierungsschläge nötig, um etwa 90% der vorhergesagten Steifigkeit zu erreichen [53]. Laut Albert et al. konnte ab über 20 Impaktierungen jedoch keine weitere Verbesserung festgestellt werden. Die in der vorliegenden Studie verwendete Impaktionstechnik im sowohl ersten als auch zweiten Untersuchungsgang simulierte allerdings die intraoperative Situation und entsprechend bestimmte die adäquate Formgebung des impaktierten Knochens die Anzahl der Impaktionsschläge. Diese waren für den nativen Vorgang häufiger erforderlich und korrespondierend war zudem die durchschnittliche Materialfüllmenge der Zylinder mit nativen Knochen größer. Für die nativ belassenen Knochenzylinder waren 45 ± 10 Schläge und für den thermodesinfizierten Knochen 26 ± 8 Schläge bis zum vollständigen Sitz des Impaktors erforderlich (vgl. Tab. 3). Insgesamt führt eine hohe und einheitliche Impaktierungskraft zu einer besseren Verdichtung des Spongiosa-Kompakta-Gemisches, was wiederum direkten Einfluss auf die primäre Stabilität des Konstrukts hat. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass eine Verdichtung des Transplantatbettes vor eigentlicher Impaktierung ebenfalls zur Verbesserung führt [2]. Im Rahmen der Studien von Albert et al. sowie Phillips et al. wurden erhebliche Differenzen der erzielten Steifigkeit des impaktierten Knochens zwischen 3 – 135 MPa angegeben [2, 53]. Hierbei ist jedoch zu

beachten, dass, obwohl die Torsion die relevanteste Krafteinwirkung auf den Schaft darzustellen scheint [46], in vielen Arbeiten nur die axiale Belastbarkeit untersucht wurde. Generell ist festzuhalten, dass ein Übermaß an Impaktion zu Komplikationen wie intraoperativen Frakturen oder Zerbrechen der Knochenpartikel führen kann. Letzteres wiederum würde erneut das Absinken der Prothese begünstigen. Weiterhin wäre die Revaskularisierung aus der umliegenden Knochenmatrix und damit der Prozess des *Remodelings* erschwert. Auch bei zu geringer Impaktierung konnte nachgewiesen werden, dass ein zu loser Verband eine schnelle Resorption des Transplantats nach sich zieht und es somit ebenfalls zu einer Migration der Prothese kommen kann [34, 58, 63].

Einen der größten Einflussfaktoren auf die Impaktierung stellt außerdem die Partikelgröße dar. Neben der günstigen Partikelgröße für die Impaktion zwischen 2 und 8-15 mm wird zudem eine variable Verteilung der Partikelgrößen empfohlen [58, 63]. Große Partikel gewährleisten hohe mechanische Stabilität, indem sie zu einer guten Verankerung untereinander beitragen und Scherkräften standhalten können. Weiterhin lassen sie mehr Raum sowohl für die Zementpenetration als auch für die Vaskularisierung aus der anliegenden Knochenmatrix. Das Vermischen großer mit kleineren Knochenpartikeln erhöht ebenfalls die Stabilität des Knochenchipgerüsts und verstärkt dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber Druckkräften. Durch das Auffüllen der Zwischenräume mit kleineren Chips kommt es zur weiteren Verdichtung des Transplantats während der Impaktion und die Bewegung der Partikel gegeneinander scheint zur Erzielung einer optimalen Steifigkeit von besonderer Bedeutung. Nichtsdestotrotz sollten weder zu große noch zu kleine Chips gewählt werden, da diese unter Belastung kollabieren und somit eine Senkung begünstigen können. Weiterhin besteht die Gefahr, dass zu große Partikel im Zuge des *Remodelings* nicht umgebaut werden können [2, 13, 19, 22, 32, 34, 36, 53, 58, 63].

Unter Betrachtung aller zuvor aufgeführten Einflussfaktoren zeigten unsere Ergebnisse eine zufriedenstellende Feststoffdichteverteilung bei optimierter Anwendung bezüglich der Partikelgröße und -mischung sowie einer einheitlichen Impaktierung (vgl. Tab. 1). Für den thermodesinfizierten Knochen konnte die beste Dichte mit einer Mischung der Partikelgröße 3, 5 und 8 mm nach einmaliger Impaktierung erreicht werden und für den nativen Knochen zeigte sich diese vergleichbar bei einer Mischung aus 3 und 5 mm sowie 3 und 8 mm nach einmaliger bzw. dreimaliger Impaktierung (Abb. 17). Dies weist auf

ein abweichendes Deformierungsverhalten des prozessierten Knochens hin [13]. Die maximal erreichbare Feststoffdichte war für das native und thermodesinfizierte Knochentransplantat jedoch nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Abb. 16). Auch die Füllmenge und die Anzahl der notwendigen Impaktierungsschläge unterschieden sich zwischen den beiden jeweils ausgewählten Methoden kaum voneinander (vgl. Tab. 3).

Wie bereits vermutet, kann also durch diverse Präparationsmethoden und Sterilisierungstechniken Einfluss auf die biologischen und mechanischen Eigenschaften des Knochenersatzmaterials genommen werden [13, 14, 17, 18, 29, 32, 35, 48, 59]. Es wird diskutiert, inwieweit hier vor allem der Wasser- und Fettanteil die biomechanischen Eigenschaften des Spenderknochens beeinflusst [22]. Der Großteil der zuvor durchgeführten Studien berichtet über verbesserte Bedingungen und Endresultate bei Reduzierung des Wasser- und Fettanteils. Die Verminderung der Fettbestandteile ist im Gegensatz zu einer gesteigerten Impaktion so beispielsweise für die knöcherne Inkorporation vorteilhaft [20]. Es konnten jedoch gleichzeitig auch Nachteile im Aufbereitungsvorgang durch Trocknen und Auswaschen der Knochenpartikel festgestellt werden.

Vorteile werden vor allem durch die höhere Steifigkeit der Transplantatchips und der damit einhergehenden höheren Stabilität des Konstruktes beschrieben [14]. Fosse et al. führten einen Vergleich zwischen nativ belassenen, wasser- sowie fettreduzierten und zusätzlich angefeuchteten Chips durch. Ein verringerter Anteil an Wasser und Fett verbesserte hierbei sowohl das statische als auch dynamische Verhalten der Partikel, indem die Elastizität des Knochens und damit die Widerstandskraft gefördert wurde. Eine Flüssigkeitsreduktion im Knochentransplantat zeigte einen stärkeren Effekt auf die biomechanischen Eigenschaften, hingegen war dieser Effekt nach Entfernung von Fettbestandteilen nur initial erkennbar [20, 22]. Eine zu hohe Porosität des getrockneten Knochenmaterials könnte jedoch zu einem Zerbrechen und Kollabieren der Chips bei Belastung geführt haben. Wasser und Fett würden hier sonst als Puffer dienen [22]. Bei nicht ausgewogener Verteilung zu Gunsten des Wasser- und Fettanteils kann dieser Effekt hingegen ebenfalls die Impaktierung dämpfen, indem das Ineinandergreifen der Knochenpartikel erschwert wird. Weiterhin wird die zur ausreichenden Impaktierung benötigte Kraft erhöht [20], was auch in der vorliegenden Studie der Fall war (vgl. Tab. 3). Umgekehrt wird der Ansatzpunkt diskutiert, dass Wasser und Fett während der

Impaktion durch Schmierung den mechanischen Widerstand der Knochenchips senken und somit die Bewegung der Partikel hin zur besseren Verdichtung fördern könnte. Außerdem könnte durch einen gewissen Klebstoffeffekt die Kohäsion der Chips untereinander verstärkt werden [21].

In Betrachtung der biologischen Eigenschaften zeigen sich ebenfalls sowohl Vor- als auch Nachteile. Ein vor allem hoher Fettanteil soll das Einsprossen von Gefäßen und Osteoprogenitorzellen beeinträchtigen und somit das *Remodeling* des Transplantats erschweren [20]. Im Gegenzug wird jedoch angenommen, dass durch das Auswaschen von Fett ebenfalls die Wachstumshormone und Zytokine mit entfernt werden, was ebenfalls einen negativen Aspekt des Verfahrens ausmacht [48].

Wie bereits erwähnt, hatte prozessierter Knochen mit geringerem Anteil an Fett und Flüssigkeit in anderen Untersuchungen einen höheren Impaktierungsgrad als native Transplantate gezeigt [20–22, 48, 59]. Ein hoher Wassergehalt und eine ungünstige Partikelverteilung beeinträchtigten die Impaktion [19–22]. Zudem zeigte nativer allogener Knochen eine langsamere Impaktion als lyophilisierter Knochen [13], was auch innerhalb der vorliegenden Studie ersichtlich wurde (vgl. Tab. 3). In Zusammenschau aller Methoden ließ sich in den hier erzielten Ergebnissen hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen der thermodesinfizierten und nativ belassenen Behandlung hinsichtlich der Komponentenverteilung feststellen, wobei das thermisch behandelte Modell vermehrte Lufteinschlüsse und damit eine erhöhte Porosität aufwies (vgl. Abb. 17). Im Vergleich der beiden Behandlungen, mit jeweils der gleichen angewandten Methode, präsentierten die thermodesinfizierten Knochenchips, mit Ausnahme der jeweils optimierten Impaktierungstechnik, somit einen geringeren Impaktierungsgrad als das nativ belassene Material (vgl. Abb. 11 und 12). In diesem Zusammenhang fiel auch ein unerwartet höherer Anteil an Wasser und Weichteilen im impaktierten prozessierten Implantat auf (vgl. Abb. 13 und 14). Ursache hierfür könnte die erhöhte Kapazität des poröseren Konstruktes sein, Wasser und Fett während der Verdichtung in den Freiräumen einzuschließen. Da der unbehandelte Knochen generell mehr Feuchtigkeit und Fett besitzt, könnte dies bei der Impaktierung wiederum zu einer gesteigerten Verdrängung und Drainage der Komponenten nach außerhalb geführt haben, was sowohl zu einem geringeren Wasser- und Fettanteil als auch zu einer besseren Verdichtung geführt haben könnte. Erst die optimierte Methode zur Impaktierung des thermodesinfizierten Knochens

zeigte nach maximaler Verdichtung einen geringeren Wasseranteil als die ausgewählte native Methode sowie einen vergleichbaren Weichteilanteil (vgl. Abb. 16). Trotz der physikalischen Auswirkungen der Thermodesinfektion konnten in dieser Studie ähnliche Ergebnisse innerhalb der beiden Behandlungen im Zuge des simulierten Impaktierungsverfahrens erzielt werden (vgl. Abb. 16).

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten *In vitro*-Ergebnisse lassen also Auswirkungen der nichtossären Matrix auf die Impaktion und Verteilung des ossären Anteils *in vivo* erwarten (Abb. 15). Eine wesentliche Bedeutung kommt hierbei der Stabilität der Grenzzone zwischen Zement und dem impaktierten Knochentransplantat zu [2, 20]. Wilson berichtet von schlechteren Resultaten ohne Verwendung von Zement und zeigte die vorrangige Bedeutung der guten Zementpenetration ohne wesentliche Auswirkungen unterschiedlicher Transplantate [75]. Die Mechanismen der Zementverteilung im Transplantat sind nicht vollständig geklärt und der optimale Vernetzungsgrad ist nicht bekannt [26]. Es wurde jedoch eine enge Korrelation des Zementkontakts mit der Torsionssteifigkeit gezeigt [25, 29]. Die Penetrationstiefe des Zements wird sowohl durch eine geringere Viskosität als auch durch Drucksteigerung und durch verlängerte Dauer der Druckzuführung während des Zementierens erhöht, ohne das Profil insgesamt zu verändern. Die generelle Zementverteilung entlang des Schaftes scheint hierbei eher von dem Impaktierungsgrad, also der Porosität des impaktierten Knochens abhängig zu sein [26]. Entsprechend zeigte sich in vorherigen Studien ein variierender Zementkontakt in verschiedenen Gruen-Zonen, welche der Einteilung der Schaftlockerung im Nativröntgen nach Gruen entsprechen [25, 29]. Das *Impaction-Bone-Grafting* führte in den Gruen-Zonen 1, 2 und 6, also vor allem im proximalen und mittleren Abschnitt des Implantats, durch forciertes Einbringen des Zements unter Druck zu der ausgedehntesten Knochenkontaktfläche. Nach distal war diese nur noch im geringen Maße nachweisbar [23, 25, 49]. Die in dieser Studie erzielten Ergebnisse zeigten vor allem für das thermodesinfizierte Modell die größte Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen in vergleichbarer Position in Subvolumen 1, entsprechend dem mittleren Schaftbereich. Für das native Modell ließ sich der größte BIC in Subvolumen 2, gefolgt von Subvolumen 1 und zuletzt von Subvolumen 3, ermitteln (vgl. Abb. 23). Unterschiede der Zementierung, ähnlich der Ergebnisse für die untersuchten thermodesinfizierten und nativen Knochenpräparate, wurden beschrieben [49]. Die Übertragung der Impaktionsenergie war distal und proximal am implantierten Femurschaft unterschiedlich [22] (vgl. Abb. 11

und 12). Dementsprechend scheinen die Eindringtiefe sowie das Profil des Zements in den unteren zwei Dritteln des Schafts von der Permeabilität und Porosität des Transplantats, hingegen proximal mehr von der Geometrie des Markraums abhängig zu sein [23, 26]. Die mechanischen Eigenschaften des Zement-Knochen-Interfaces variieren somit abhängig von morphologischen Unterschieden erheblich. Sie korrelieren mit der Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen, wobei die Penetration des Zements abhängig von der Porosität bis zum Endosteum eine Verbesserung der Stabilität bewirkte [25]. Ein ähnliches Verteilungsmuster bis zum Rand des Knochenmodells zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Die Zementausdehnung bis zum Endosteum ist zwar mechanisch günstig, beeinträchtigt jedoch das *Remodeling* [25]. Da Frei et al. in ihren Studien jedoch eine geringere Korrelation von Porosität und Zementpenetration als erwartet feststellten, wurden daher noch weitere relevante Faktoren vermutet [23].

Alles in allem lässt sich die ideale Vernetzung von Zement und Knochen daraus definieren, dass sie die Stabilität optimieren soll ohne gleichzeitig durch erhebliche Penetration in den Knochen die ossäre Integration beeinträchtigen darf [4, 25]. Im Kaninchenmodell konnte eine von kranial nach distal sowie transversal vom Empfänger zum Zement fortschreitende knöcherne Inkorporation dokumentiert werden [50]. Für das native Modell konnte ein größeres Volumen der Zementpenetration insgesamt festgestellt werden (vgl. Abb. 21 und 24). Unsere Ergebnisse zeigten ausgedehntere Anteile von Kompakta und Spongiosa sowohl des thermodesinfizierten als auch des nativen Knochens distal in den Volumina 2 und 3 (Abb. 11). Die Zement-Knochen-Kontaktfläche des thermodesinfizierten Modells wies jedoch eine signifikant schlechtere Verteilung des Zements sowohl im mittleren als auch distalen Bereich auf. Erst ab einer Schnitthöhe über 7 cm war eine annähernd gleiche Zementausdehnung festzustellen (vgl. Abb. 22). Am thermodesinfizierten Knochen konnte keine Zementierung distal der Schaftkomponente im Volumen 3 nachgewiesen werden und an der distalen Prothesenspitze im Volumen 2 ließ sich nur geringfügig Zement messen. Die erzielten Ergebnisse sind vor allem hinsichtlich des thermodesinfizierten Implantats mit der Zementverteilung im humanen Kadavermodell vergleichbar. Hier erreichte der Zement die endostale Fläche distal der Schaftspitze nicht, hingegen zeigte sich eine Füllung im mittleren Schaftbereich [25]. Die Zementpenetration im nativen Modell präsentierte sich in unserer Versuchsreihe hingegen vor allem im mittleren und distalen Volumen signifikant ausgeprägter. Auch in den proximalen Sektoren ließ sich eine bessere aber nicht signifikant unterschiedliche

Zementpenetration erkennen (Abb. 22). Insgesamt war in Volumen 1 der größte Luftanteil bei allen untersuchten Proben insbesondere in den thermodesinfizierten Modellen nachweisbar (Abb. 17). Entsprechend der morphologischen Unterschiede wurden die mechanischen Eigenschaften des Zement-Knochen-Interfaces insgesamt als heterogen beschrieben [24, 25]. Einzelne Zonen mit erheblichen Unterschieden in der Porosität wiesen auf eine relevante Varianz der Impaktierungstechnik hin, und in einigen Arealen war kein Zementmantel nachweisbar [23, 25]. Entsprechend variierte die Dicke des Zementmantels entlang des Schafts von proximal nach distal mit abnehmender Zementpenetration entsprechend der geringeren Porosität distal [24, 26]. Dies entspricht den in dieser Arbeit erzielten, heterogenen Ergebnissen der Zementverteilung (vgl. Abb. 24). Im Vergleich mit genannten Studien ist jedoch hervorzuheben, dass dort das Einbringen des Zements, anders als in dem hier durchgeführten Versuchsaufbau, unter Druck mit proximaler Abdichtung des Kadavermodells erfolgte. Ursache für die vermehrte Zementpenetration proximal und die verminderte Verteilung distal könnte trotz forcierten Einpressens des Zements eine ungleichmäßige Impaktierung des Implantats gewesen sein. Durch eine im Verhältnis zu hohe Porosität im proximalen und mittleren Abschnitt könnte sich das verwendete Zementvolumen bereits so weit in die Peripherie verteilt haben, dass im distalen, stärker verdichteten Bereich keine ausreichende Penetration mehr möglich war. In vorliegender Arbeit zeigte sich hingegen eine zwischen allen drei Subvolumina nicht signifikant unterschiedliche und damit annähernd einheitliche Dichteverteilung sowohl des nativen als auch des thermodesinfizierten Materials. Da der native Knochen eine insgesamt bessere Zementverteilung bis unterhalb der Prothesenspitze zuließ, die jeweils ausgewählten Methoden für das native und thermodesinfizierte Modell jedoch statistisch einen nicht signifikant unterschiedlichen Impaktierungsgrad aufwiesen und der thermodesinfizierte Knochen ansonsten nur eine geringfügig höhere Porosität aufzeigte, müssen weitere Einflussfaktoren bedacht werden, die ursächlich für das verminderte Zementverteilungsmuster des prozessierten Knochens sind [23].

Wie bereits erläutert, können visköse Flüssigkeiten das Ineinandergreifen und die Impaktion der Knochenpartikel erschweren und damit insbesondere die Torsionssteifigkeit vermindern [14]. Die Bestandteile Luft, Fett und Wasser der Knochenmatrix beeinflussen das Verhalten während des Vorgangs der viskoelastischen Impaktion [21, 29, 36, 48, 53, 57, 60]. Wasser beeinträchtigt durch die visköse

Komponente die Impaktion der Knochentransplantate, während die elastische Form mit der Deformierbarkeit und Steifigkeit der Partikel zusammenhängt [19, 20, 22]. In vorherigen Studien zeigte eine Flüssigkeitsreduktion im Knochentransplantat einen stärkeren Effekt auf die biomechanischen Eigenschaften, hingegen war dieser Effekt nach Entfernung von Fettbestandteilen nur initial erkennbar [20, 22]. So wurde eine verbesserte Kohäsion in Gegenwart von Flüssigkeit nachgewiesen, aber gleichzeitig eine verbesserte Impaktierung in der Abwesenheit von Wasser und Fett [57, 59]. Flüssigkeit erhöhte folglich die Kohäsion und könnte somit die Steifigkeit verbessern und ein geringer Fettanteil beförderte die Drainage von Flüssigkeit [21]. Dennoch wurde aufgrund der primär erreichbaren Stabilität die möglichst trockene Applikation empfohlen [20]. In vorliegender Versuchsdurchführung könnten vor allem im Schaftbereich ungünstige Auswirkungen einer verminderten Kohäsion durch den Vorgang der Thermodesinfektion die Impaktion und die Zementverteilung negativ beeinflusst haben [23, 48]. Nach den Ergebnissen der Studie von Frei et. al ist eine entsprechende Auswirkung auf die mechanische Stabilität anzunehmen [26]. Die Zementkontaktfläche mit dem impaktierten Knochen unterliegt vielen Faktoren und bedingt deren Variabilität [19, 22–26, 32, 36]. Das Knochenprofil mit Gewährleistung einer verbesserten Verankerung durch die zementierte Technik aufgrund der Penetration in die Knochenpartikel scheint laut Giesen et al. ebenfalls wichtiger als die alleinige Knochendichte zu sein [29]. Weiterhin wurde eine Verbesserung der Torsionssteifigkeit mit Relevanz für ein Implantatversagen [46] durch Reinigung des allogenen Knochens und Zusatz von Knochenexpandern beschrieben [2, 4, 48, 49, 72]. Während der Entfernung des Impaktors wurden jedoch regelmäßig Abgänge von keramischen Partikeln detektiert und entsprechend vergleichbare Substanzen konnten in Ermangelung einer entsprechenden Stabilität ohne ausreichende Kohäsion keine Zylinder formen [48, 72]. Dies entspricht den im Rahmen dieser Studie gemachten Beobachtungen bei den Impaktionsvorgängen und den Ergebnissen der Impaktion für den thermodesinfizierten Knochen (Abb. 15). Die hier durchgeführte Untersuchung zeigte für den thermodesinfizierten Knochen eine insgesamt geringere Kontaktfläche des Zements (vgl. Abb. 23). Im Zusammenhang mit dem unbehandelten Knochen ist das gesamte applizierte Zementvolumen größer und die Penetration und die Kontaktfläche zum Knochen im distalen Schaftbereich besser (vgl. Abb. 21, 22, 23 und 24). Im proximalen Bereich ergeben sich hingegen keine signifikanten Unterschiede. In Betrachtung der Kohäsionseigenschaften der Partikel könnten diese durch den höheren Flüssigkeitsgehalt

auf Seiten des nativen Modells positiv beeinflusst worden sein [48, 57, 59, 72]. Bereits im Vergleich der computertomographischen Bilder lässt sich eine unterschiedliche Morphologie entlang des Schaftbereichs erkennen (Abb. 15). So zeigte sich im Modell des unbehandelten Knochens ein glatteres und homogeneres Bild entlang der Impaktorkante als in dem der thermodesinfizierten Knochenchips. Wie in Abbildung 15 zu erkennen ist, kam es aufgrund der mangelnden Kohäsion zwischen den einzelnen Knochenpartikeln zu einem teilweisen Einbruch der Chips in den Impaktierungskanal. Flüssigkeit könnte also auch in dem hier erarbeiteten Versuchsaufbau die Kohäsion erhöht und dadurch die Steifigkeit verbessert haben [21]. Entsprechend des Versuchsaufbaus mit Simulation des Einbringens und Wiederentfernens des Schaftes sollte den kohäsiven Eigenschaften ein größerer Einfluss als bei anderen Studien zugekommen worden sein [21, 48, 57, 59].

Die idealen Eigenschaften eines Transplantats sollten also Kohäsion und Impaktierbarkeit kombinieren. Das optimierte thermodesinfizierte Modell erreichte bei verändertem Deformationsverhalten eine mit dem nativen Knochen vergleichbare Knochendichte und Distribution (vgl. Abb. 16). Auffällig war insgesamt eine größere Luftbeimischung (vgl. Abb. 17). Für beide Knochenpräparationen zeigte sich ein von proximal nach distal abnehmendes Volumen von Luft und Wasser sowie der Weichteile und eine Zunahme der gemessenen spongiösen und kompakten Volumina (Abb. 11, 12, 13, 14). Die größere gesamte Füllmenge für den nativen Knochen lässt jedoch eine ausgeprägtere Impaktierung des unbehandelten Knochens mit Verminderung der Porosität erwarten (vgl. Tab. 3). Die Stabilität der Fixierung des Implantats korreliert einerseits mit der Dichte des impaktierten Knochens und andererseits mit einer guten Zementverteilung und Penetration des knöchernen Lagers. Die erforderliche Porosität des impaktierten Knochens beeinflusst die mechanische Belastbarkeit wiederum negativ. Somit konkurriert ein maximal impaktiertes Knochenlager mit einer idealen porösen Oberfläche, um eine optimale Zementierung und damit gleichzeitig eine maximal stabile Verankerung zu erreichen. Veränderte Kohäsionseigenschaften nach der Thermodesinfektion sind im Vergleich zum nativen Gemisch zu vermuten und könnten eine abweichende Zementverteilung erklären.

6.2 Limitationen und Ausblick

Verschiedene *In vitro*-Modelle wurden entwickelt, um das *Impaction-Bone-Grafting* zu untersuchen [2, 13, 22, 58, 74]. Auch humane Kadavermodelle des Femurs können die intraoperative Situation *in vivo* nicht vollständig imitieren und verschiedene Untersuchungen erfolgten mit einer flächigen Kompression des Knochens in einem Zylinder [2, 13, 14, 19–21]. Wir verwendeten entsprechend dem Vorgehen anderer Untersucher [24–26] einen Impaktor, ähnlich einer Schaftkomponente (Abb. 18 und 19). Es ist jedoch davon auszugehen, dass Form und Oberflächenbeschaffenheit des verwendeten Impaktors Einfluss auf den Grad der Impaktierung entlang des Schaftes haben und somit die Dichteverteilung innerhalb des Implantats je nach eingesetztem Material variieren kann [28]. Weiterhin fehlen die Weichteilkomponenten des Markraums und die Einwirkung von Blutbestandteilen, von denen positive Auswirkungen auf die Kohäsionseigenschaften der Partikel und somit auf das Impaktionsverhalten zu erwarten sind [48]. In unserem Modell waren weiterhin die Verdrängung und die Drainage von Wasser und Weichteilen nur bedingt möglich, da unter Verwendung eines geschlossenen Systems in Form eines eingegipsten PVC-Rohrs genannte Komponenten nur nach proximal entweichen konnten. Hieraus ergibt sich natürlich auch eine Zunahme der zur Impaktierung und zum definierten Sitz der Prothese benötigten Kraft. Dies ist bei der Interpretation der ungleichmäßigen Verteilung des Knochentransplantats zu berücksichtigen. Alles in allem ist die Interpretation der Ergebnisse somit nur vorbehaltlich anderer Einflüsse in der Situation *in vivo* möglich.

Thermodesinfizierter Knochen wurde bisher noch nicht im Zusammenhang mit dem *Impaction-Bone-Grafting* untersucht. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die thermische Einwirkung zu geringen Veränderungen verschiedener mechanischer Parameter des Knochens führt, ohne die klinische Anwendung dabei relevant zu beeinflussen [17, 18]. Weiterhin bieten sich Vorteile hinsichtlich der Kosten und der Sicherheit [17]. Die Reduktion von Weichteilen durch die Thermodesinfektion führt neben einer Veränderung des Impaktionsverhaltens zu einer Verminderung immunogener Eigenschaften aber auch zu einer protrahierten knöchernen Inkorporation [17, 18, 59]. Die Auswirkungen der Impaktion auf das mechanische Verhalten des implantierten Knochens und die Zementpenetration sowie die nachfolgende knöcherne Integration werden unterschiedlich beurteilt [4, 13, 35, 48, 50, 59]. Die ossäre Inkorporation des

allogenen Knochens erfolgt nur über wenige Millimeter [15, 23] und variiert entsprechend der Knochenbankprozedur [35]. Die komplette knöcherne Integration erscheint für die Gewährleistung guter klinischer Resultate nicht zwingend erforderlich zu sein [15] und auch eine fibröse Reaktion innerhalb von Wochen nach der Operation bewirkte eine gesteigerte Stabilität [23–25, 69]. Im Vergleich beider Behandlungsarten kann im Rahmen dieser Studie jedoch keine Aussage über die sekundäre Stabilität des Implantat-Transplantat-Konstrukts nach postoperativer Belastung und nach Einsetzen biologischer Prozesse mit möglicher Migration und Absinken der Prothese getroffen werden.

Das verwendete standardisierte *In-vitro*-Modell erscheint geeignet, das Distributionsverhalten der Partikel im Rahmen der Impaktierung reproduzierbar abzubilden. Wie unsere Studie zeigt, ist es auch mit Hilfe von thermodesinfizierten Knochen möglich, eine adäquate Impaktionsdichte, vergleichbar des nativen Modells, zu erreichen (Abb. 16). Eine Optimierung des Impaktionsverhaltens auf Seiten des thermodesinfizierten Modells hinsichtlich der Kohäsionseigenschaften und der Zementverteilung mit Verbesserung der Verankerung im Zement-Knochen-Interface erscheint sinnvoll. Dies könnte zum einen wie in zuvor genannten Studien [23–26] durch das forcierte Einpressen des Zements mit proximaler Abdichtung des Modells erfolgen sowie zum anderen durch die Zumischung entsprechender Substanzen. In Zukunft wird die wachsende Nachfrage an knöchernem Ersatzmaterial im Rahmen von Prothesenrevisionen die Relevanz von kostengünstigen und leicht zugängigen Knochenexpandern erhöhen. Eine Verbesserung der Zementpenetration [2, 12, 72] sowie der Torsionssteifigkeit [2, 4, 48, 49, 72] – mit Relevanz für ein Implantatversagen [46] – konnte bereits unter Verwendung von TCP-HA-Partikeln beschrieben werden. Dieser Sachverhalt sollte in anschließenden Studien weiterverfolgt werden. Weiterhin wäre es ratsam, mechanische Untersuchungen hinsichtlich axialer Belastung und Torsionsstabilität durchzuführen, um unterschiedliche Auswirkungen des Grades der Impaktion und der Zementierung in verschiedenen Gruen-Zonen zu untersuchen.

7 Zusammenfassung

Die Rekonstruktion knöcherner Defekte bei Revisionseingriffen von Endoprothesen mit dem femoralen Impaktierungsverfahren bietet die Möglichkeit, eine langfristige knöcherne Integration mit guten klinischen Ergebnissen zu gewährleisten. Allogener, nativer kryokonservierter Knochen kommt häufig für dieses Verfahren zur Anwendung.

Diese Studie untersucht die Auswirkungen der Thermodesinfektion auf das Impaktionsverhalten von Knochenchips verschiedener Geometrie mit anschließender Einzementierung im Vergleich zu nativ belassenen Knochen.

Aus zuvor thermodesinfizierten bzw. nativ belassenen porcinen Femurköpfen wurden Knochenchips verschiedener Größe hergestellt. Gemäß erarbeiteter Befüllungsmethoden wurden Partikel unterschiedlicher Größe innerhalb eines Zylindermodells mit standardisierter Krafteinwirkung impaktiert. Die optimale Dichteverteilung wurde durch computertomographische Messungen des Feststoff-, Luft-, Wasser- und Fettanteils untersucht. Die für die jeweilige Behandlung beste Partikelkombination wurde daraufhin genutzt, um die im CT dargestellte Zementverteilung und Knochenkontaktfläche zu analysieren. Als statistische Methoden kamen Varianzanalysen mit Bonferroni-Korrektur sowie der LSD Post-Hoc-Test zur Anwendung. Der α -Fehler wurde mit 5% angegeben.

Impaktierter nativer Knochen zeigt weniger Lufteinschlüsse, resultierend in einer insgesamt besseren Feststoffdichteverteilung. Im Vergleich weist die ausgewählte Methode zur Impaktierung des prozessierten Knochens mit tendenziell größeren Partikeln jedoch segmental vergleichbare Werte auf. In der zweiten Versuchsreihe stellen sich das Zementvolumen, die -penetrationsflächen sowie die Zement-Transplantat-Kontaktfläche für das native Spongiosa-Kompakta-Gemisch als insgesamt signifikant größer dar; auch die Zementverteilung ist nach distal signifikant weiterreichend.

Thermodesinfektion scheint somit das Deformationsverhalten der Chips zu beeinflussen. Veränderte Kohäsionseigenschaften nach der Thermodesinfektion sind im Vergleich zum nativen Knochen zu vermuten und könnten eine abweichende Zementverteilung erklären. Thermodesinfizierter Knochen ist geeignet, eine adäquate Impaktionsdichte vergleichbar der des nativen Materials zu erreichen. Weitere Untersuchungen zur Optimierung des Kohäsionsverhaltens mit Auswirkung auf die Zementpenetration erscheinen sinnvoll.

8 Abstract

The reconstruction of bony defects during endoprosthesis revision surgery using „impaction bone grafting” offers the possibility of longstanding osseous integration with good clinical results. Native allogeneic, cryopreserved bone is often used for the procedure.

This study investigates the influence of thermoinfection on the impaction behavior of bone chips of different geometry with subsequent cementation compared to native bone.

Bone chips of various sizes were made from previously thermoinfected or untreated porcine femoral heads. According to the developed loading methods, particles of different sizes were impacted in a cylinder model with standardized force application. The optimal density distribution was investigated by computer tomographic measurements of the solid, air, water and fat content. The best particle combination for the respective treatment was subsequently used to analyze the cement distribution and bone contact area shown in the CT. The statistical methods used were variance analysis with Bonferroni correction and the LSD post-hoc-test. The error probability was set at $\alpha = 5\%$.

Impacted native bone shows less inclusion of air resulting in an overall better distribution of density. However, the selected method for processed bone impaction with tendentially larger particles shows segmentally comparable results. In the second test series, the cement volume, the penetration area and the cement graft contact area for the native cancellous bone and compacta mixture are significantly higher; in the distal shaft area, the cement distribution is also significantly wider.

Thermoinfection thus seems to influence the deformation behaviour of the chips. Changed cohesion properties after thermoinfection are to be assumed in comparison to native bone and could explain a different cement distribution. Thermoinfected bone is suitable for achieving an adequate impaction density comparable to that of native material. Further investigations to optimize the cohesion behaviour with an effect on the cement penetration seem to be useful.

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Zoneneinteilung des implantierten Femurschaftes nach Gruen</i>	15
<i>Abbildung 2: ausgeprägte Osteolysen des Femurs und des Acetabulums</i>	16
<i>Abbildung 3: Halbierung der Femurköpfe mit Diamantsäge</i>	23
<i>Abbildung 4: verwendeter Lobator zur thermischen Desinfektion der halbierten Femurköpfe</i>	24
<i>Abbildung 5: Herstellung der Knochenchips mit Knochenmühle; nativ (a), thermodesinfiziert (b)</i>	24
<i>Abbildung 6: hergestellte Knochenchips der Größe (a) 3-5 mm, (b) 5-8 mm, (c) 8-10 mm</i>	25
<i>Abbildung 7: Schemazeichnung mit Darstellung der einzelnen Volumina (V1–V3)</i>	26
<i>Abbildung 8: Waschvorgang der Knochenchips: auftauen (a), auswaschen (b), aussieben (c)</i>	28
<i>Abbildung 9: Impaktormodell mit umkreisten und mit Stern markierten Restriktor (a)</i>	29
<i>Abbildung 10: Auslage der Knochenmodelle in Computertomograph</i>	30
<i>Abbildung 11: geschätzte Randmittel des ossären Feststoffanteils in den einzelnen Subvolumina</i>	34
<i>Abbildung 12: geschätzte Randmittel des Luftanteils in den einzelnen Subvolumina</i>	35
<i>Abbildung 13: geschätzte Randmittel des Weichteilanteils innerhalb der einzelnen Methoden in Abhängigkeit der Behandlung. Ausgewählte Methode mit Stern markiert.</i>	35
<i>Abbildung 14: geschätzte Randmittel des Wasseranteils innerhalb der einzelnen Methoden in Abhängigkeit der Behandlung. Ausgewählte Methode mit Stern markiert.</i>	36
<i>Abbildung 15: Darstellung der Impaktierung und der daraus resultierenden Dichteverteilung nativer (a, c; Methode 8_3_n_3) und thermodesinfizierter (b, d; Methode 8_5_3_th_1) Knochenchips in koronaler (a, b) und axialer (c, d) Schnittführung. Das Einbrechen der Chips entlang des entfernten Impaktorschaftes lässt eine geringere Kohäsion zwischen den Partikeln vermuten.</i>	37
<i>Abbildung 16: Vergleich der Komponentenverteilung zwischen den ausgewählten Methoden</i>	38
<i>Abbildung 17: Übersicht aller Impaktierungsmethoden mit prozentualer Komponentenverteilung</i>	39
<i>Abbildung 18: eigens konstruierte, rotationsstabile Prothese (vorne) und Impaktor (hinten)</i>	40
<i>Abbildung 19: eigens konstruierte, rotationsstabile Prothese (oben) und Impaktor (unten)</i>	41
<i>Abbildung 20: Knochenmodell mit Zementmantel nach Entfernung der Prothese</i>	41
<i>Abbildung 21: Vergleich der Zementgesamtmenge und -verteilung (nativ (a), thermodesinfiziert (b))</i>	44
<i>Abbildung 22: Prozentuale Verteilung der Zementpenetrationsflächen in Abhängigkeit der Schnitthöhe. Ein Stern signifikanter Unterschied ($p < 0,05$), zwei Sterne hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$)</i>	45
<i>Abbildung 23: Durchschnittlicher BIC (%) innerhalb der Subvolumina</i>	46
<i>Abbildung 24: Darstellung der Zementverteilung nativer (a, c; Methode 8_3_n_3) und thermodesinfizierter (b, d; Methode 8_5_3_th_1) Chips in koronaler (a, b) und axialer (c, d) Schnittführung</i>	47

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht der Impaktierungsmethoden</i>	27
<i>Tabelle 2: Hounsfield-Einheiten</i>	30
<i>Tabelle 3: Befüllungsmenge und Anzahl der Impaktierungsschläge</i>	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
BF	Knochenspezifischer Faltungskern
BIC	Bone-Implant-Contact
BMP	Bone Morphogenetic Protein
CT	Computertomographie
CTDI	Computed Tomography Dose Index
DALY	Disability Adjusted Life-Years
dist.	distal
DRG	Diagnosis-Related-Groups
et al.	et altera (lateinische Bezeichnung für „und andere“)
FOV	Field Of View
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LSD	Least Significant Difference
MBU	Bone Multicellular Unit
n =	Anzahl der Proben
n	nativ
NaCl	Natriumchlorid

p	Wahrscheinlichkeitswert
prox.	proximal
PVC	Polyvinylchlorid
SPSS®	Software-Eigenname: SPSS® Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TCP-HA	Trikalziumphosphat-Hydroxylapatit
TEP	Totalendoprothese
th	thermodesinfiziert
vgl.	vergleiche
YLD	Years Lived With Disability

Literaturverzeichnis

1. Ahmed GA, Ishaque B, Rickert M et al. (2018) Allogene Knochentransplantation in der Hüftrevisionsendoprothetik: Indikationen und Rekonstruktionsmöglichkeiten (Allogeneic bone transplantation in hip revision surgery : Indications and potential for reconstruction). *Orthopade* 47:52–66. doi: 10.1007/s00132-017-3506-3
2. Albert C, Masri B, Duncan C et al. (2008) Impaction allografting--the effect of impaction force and alternative compaction methods on the mechanical characteristics of the graft. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 87:395–405. doi: 10.1002/jbm.b.31117
3. Arden N, Nevitt MC (2006) Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20:3–25. doi: 10.1016/j.berh.2005.09.007
4. Arts JJC, Walschot LHB, Verdonschot N et al. (2007) Biological activity of tricalciumphosphate/hydroxyl-apatite granules mixed with impacted morsellized bone graft. A study in rabbits. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 81:476–485. doi: 10.1002/jbm.b.30687
5. Bankes MJK, Allen PW, Aldam CH (2003) Results of Impaction Grafting in Revision Hip Arthroplasty at Two to Seven Years using Fresh and Irradiated Allograft Bone. *HIP International* 13:1–11. doi: 10.1177/112070000301300101
6. Bleß H-H, Kip M (2017) *Weißbuch Gelenkersatz*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
7. Board TN, Rooney P, Kay PR (2008) Strain imparted during impaction grafting may contribute to bony incorporation: an in vitro study of the release of bmp-7 from allograft. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 90:821–824. doi: 10.1302/0301-620X.90B6.20234
8. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E et al. (2009) The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. *The Journal of Arthroplasty* 24:e19. doi: 10.1016/j.arth.2008.11.033

9. Bruch H-P, Trentz O (eds) (2008) *Berchtold chirurgie*. Urban & Fischer; Berchtold, R.,; Hamelmann, H.,; Peiper, H.-J.,, Munich, Germany
10. Claes L, Wirtz DC (2012) *AE-Manual der Endoprothetik*. Springer, Heidelberg
11. Clohisy JC, Calvert G, Tull F et al. (2004) Reasons for revision hip surgery: a retrospective review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*:188–192. doi: 10.1097/01.blo.0000150126.73024.42
12. Coathup M, Smith N, Kingsley C et al. (2008) Impaction grafting with a bone-graft substitute in a sheep model of revision hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 90:246–253. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19675
13. Cornu O, Schubert T, Libouton X et al. (2009) Particle size influence in an impaction bone grafting model. Comparison of fresh-frozen and freeze-dried allografts. *Journal of Biomechanics* 42:2238–2242. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.06.045
14. Dunlop DG, Brewster NT, Madabhushi SPG et al. (2003) Techniques to improve the shear strength of impacted bone graft: the effect of particle size and washing of the graft. *J Bone Joint Surg Am* 85:639–646. doi: 10.2106/00004623-200304000-00009
15. Enneking WF, Mindell ER (1991) Observations on massive retrieved human allografts. *J Bone Joint Surg Am* 73:1123–1142
16. European Commission (2008) *Major and chronic diseases, executive summary*. European Communities
17. Fölsch C, Mittelmeier W, Garrel T von et al. (2015) Influence of thermodisinfection and duration of cryopreservation at different temperatures on pull out strength of cancellous bone. *Cell Tissue Bank* 16:73–81. doi: 10.1007/s10561-014-9442-0
18. Fölsch C, Kellotat A, Rickert M et al. (2016) Effect of thermodisinfection on mechanic parameters of cancellous bone. *Cell Tissue Bank* 17:427–437. doi: 10.1007/s10561-016-9567-4

19. Fosse L, Rønningen H, Lund-Larsen J et al. (2004) Impacted bone stiffness measured during construction of morsellised bone samples. *Journal of Biomechanics* 37:1757–1766. doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.01.022
20. Fosse L, Rønningen H, Benum P et al. (2006) Factors affecting stiffness properties in impacted morsellized bone used in revision hip surgery: an experimental in vitro study. *J Biomed Mater Res A* 78:423–431. doi: 10.1002/jbm.a.30854
21. Fosse L, Rønningen H, Benum P et al. (2006) Influence of water and fat content on compressive stiffness properties of impacted morsellized bone: an experimental ex vivo study on bone pellets. *Acta Orthop* 77:15–22. doi: 10.1080/17453670610045641
22. Fosse L, Muller S, Rønningen H et al. (2006) Viscoelastic modelling of impacted morsellised bone accurately describes unloading behaviour: an experimental study of stiffness moduli and recoil properties. *Journal of Biomechanics* 39:2295–2302. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.07.014
23. Frei H, Mitchell P, Masri BA et al. (2004) Allograft impaction and cement penetration after revision hip replacement. A histomorphometric analysis in the cadaver femur. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 86:771–776
24. Frei H, O'Connell J, Masri BA et al. (2005) Biological and mechanical changes of the bone graft-cement interface after impaction allografting. *J Orthop Res* 23:1271–1279. doi: 10.1016/j.orthres.2005.03.021.1100230606
25. Frei H, Mitchell P, Masri BA et al. (2005) Mechanical characteristics of the bone-graft-cement interface after impaction allografting. *J Orthop Res* 23:9–17. doi: 10.1016/j.orthres.2004.05.012
26. Frei H, Gadala MS, Masri BA et al. (2006) Cement flow during impaction allografting: a finite element analysis. *Journal of Biomechanics* 39:493–502. doi: 10.1016/j.jbiomech.2004.12.010
27. Gehrke T, Gebauer M, Kendoff D (2013) Femoral stem impaction grafting: extending the role of cement. *Bone Joint J* 95-B:92–94. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.32762

28. Gie GA, Linder L, Ling RS et al. (1993) Impacted cancellous allografts and cement for revision total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 75:14–21
29. Giesen EB, Lamerigts NM, Verdonschot N et al. (1999) Mechanical characteristics of impacted morsellised bone grafts used in revision of total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 81:1052–1057
30. Gross S, Abel EW (2001) A finite element analysis of hollow stemmed hip prostheses as a means of reducing stress shielding of the femur. *Journal of Biomechanics* 34:995–1003. doi: 10.1016/S0021-9290(01)00072-0
31. Halliday BR, English HW, Timperley AJ et al. (2003) Femoral impaction grafting with cement in revision total hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 85-B:809–817. doi: 10.1302/0301-620X.85B6.13806
32. Hassaballa M, Mehendale S, Poniatowski S et al. (2009) Subsidence of the stem after impaction bone grafting for revision hip replacement using irradiated bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 91:37–43. doi: 10.1302/0301-620X.91B1.20376
33. Hastings DE, Parker SM (1975) Protrusio acetabuli in rheumatoid arthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*:76–83. doi: 10.1097/00003086-197505000-00012
34. Have BLEF ten, Brouwer RW, Brouwer Md RW et al. (2012) Femoral revision surgery with impaction bone grafting: 31 hips followed prospectively for ten to 15 years. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 94:615–618. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.27909
35. Judas F, Figueiredo MH, Cabrita AMS et al. (2005) Incorporation of impacted morselized bone allografts in rabbits. *Transplant Proc* 37:2802–2804. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.05.043
36. Kligman M, Rotem A, Roffman M (2003) Cancellous and cortical morselized allograft in revision total hip replacement. *Journal of Biomechanics* 36:797–802. doi: 10.1016/S0021-9290(03)00013-7

37. Knobben BAS, Engelsma Y, Neut D??l et al. (2006) Intraoperative Contamination Influences Wound Discharge and Periprosthetic Infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 452:236–241. doi: 10.1097/01.blo.0000229339.11351.ea
38. Konrads, Christian & Giebel, Gerfried (2012) Grundlagen der Frakturheilung und Bedeutung für die Osteosynthese. *Chirurgische Allgemeine Zeitung* 13:468–470
39. Kurtz S, Ong K, Lau E et al. (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 89:780–785. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
40. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C (2007) The operation of the century: total hip replacement. *The Lancet* 370:1508–1519. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7
41. Ling RS, Timperley AJ, Linder L (1993) Histology of cancellous impaction grafting in the femur. A case report. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 75-B:693–696. doi: 10.1302/0301-620X.75B5.8376422
42. Lüllmann-Rauch R (2012) Taschenlehrbuch Histologie. 10 Tabellen, 4., vollst. überarb. Aufl. Thieme E-Book Library Studium & Lehre. Thieme, Stuttgart
43. Mayerhofer A, Junqueira LCU, Carneiro J (2005) Histologie. Mit 17 Tabellen, 6., neu übers., überarb. und aktualisierte Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin
44. McCollum DE, Nunley J. A. (1978) Bone grafting in acetabular protrusio: a biological buttress. Nelson CL, editor. *The hip: proceedings of the sixth open scientific meeting of the hip society*. St. Louis: CV Mosby:124–146
45. Mendes DG, Roffman M, Silbermann M (1984) Reconstruction of the acetabular wall with bone graft in arthroplasty of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research*:29–37
46. Mjöberg B, Hansson LI, Selvik G (1984) Instability of total hip prostheses at rotational stress. A roentgen stereophotogrammetric study. *Acta Orthop Scand* 55:504–506. doi: 10.3109/17453678408992946

47. Nemes S, Gordon M, Rogmark C et al. (2014) Projections of total hip replacement in Sweden from 2013 to 2030. *Acta Orthop* 85:238–243. doi: 10.3109/17453674.2014.913224
48. Oakley J, Kuiper JH (2006) Factors affecting the cohesion of impaction bone graft. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 88:828–831. doi: 10.1302/0301-620X.88B6.17278
49. Ohashi H, Matsuura M, Ebara T et al. (2009) Factors influencing the stability of stems fixed with impaction graft in vitro. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467:2266–2273. doi: 10.1007/s11999-009-0703-3
50. Omoto O, Yasunaga Y, Adachi N et al. (2008) Histological and biomechanical study of impacted cancellous allografts with cement in the femur: a canine model. *Arch Orthop Trauma Surg* 128:1357–1364. doi: 10.1007/s00402-008-0732-5
51. Patel A, Pavlou G, Mújica-Mota RE et al. (2015) The epidemiology of revision total knee and hip arthroplasty in England and Wales: a comparative analysis with projections for the United States. A study using the National Joint Registry dataset. *Bone Joint J* 97-B:1076–1081. doi: 10.1302/0301-620X.97B8.35170
52. Phillips A, Pankaj P, May F et al. (2006) Constitutive models for impacted morsellised cortico-cancellous bone. *Biomaterials* 27:2162–2170. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.10.034
53. Phillips ATM, Pankaj, Brown DT et al. (2006) The elastic properties of morsellised cortico-cancellous bone graft are dependent on its prior loading. *Journal of Biomechanics* 39:1517–1526. doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.03.032
54. Pruss A, Seibold M, Benedix F et al. (2003) Validation of the ‘Marburg bone bank system’ for thermoinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores. *Biologicals* 31:287–294. doi: 10.1016/j.biologicals.2003.08.002
55. Pruss A, Kao M, Garrel T von et al. (2003) Virus inactivation in bone tissue transplants (femoral heads) by moist heat with the ‘Marburg bone bank system’. *Biologicals* 31:75–82. doi: 10.1016/S1045-1056(02)00095-7

56. Pruss A, Kao M, Garrel T von et al. (2003) Virus inactivation in bone tissue transplants (femoral heads) by moist heat with the 'Marburg bone bank system'. *Biologicals* 31:75–82
57. Putzer D, Mayr E, Haid C et al. (2011) Impaction bone grafting: a laboratory comparison of two methods. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 93:1049–1053. doi: 10.1302/0301-620X.93B8.26819
58. Putzer D, Coraça-Huber D, Wurm A et al. (2014) Optimizing the grain size distribution of allografts in bone impaction grafting. *J Orthop Res* 32:1024–1029. doi: 10.1002/jor.22635
59. Putzer D, Huber DC, Wurm A et al. (2014) The mechanical stability of allografts after a cleaning process: comparison of two preparation modes. *The Journal of Arthroplasty* 29:1642–1646. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.028
60. Rabenberg M (2013) Arthrose. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, vol 54. Robert-Koch-Institut, Berlin
61. Robinson MC, Fernlund G, Dominic Meek RM et al. (2005) Structural characteristics of impaction allografting for revision total hip arthroplasty. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 20:853–855. doi: 10.1016/j.clinbiomech.2005.05.013
62. Roffman M, Silbermann M, Mendes DG (1983) Incorporation of bone graft covered with methylmethacrylate onto acetabular wall. An experimental study. *Acta Orthop Scand* 54:580–583
63. Rudert M, Holzapfel BM, Rottkay E von et al. (2015) Impaction bone grafting for the reconstruction of large bone defects in revision knee arthroplasty. *Oper Orthop Traumatol* 27:35–46. doi: 10.1007/s00064-014-0330-3
64. Schreurs BW, Arts JJC, Verdonschot N et al. (2005) Femoral component revision with use of impaction bone-grafting and a cemented polished stem. *J Bone Joint Surg Am* 87:2499–2507. doi: 10.2106/JBJS.D.02547
65. Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2011) Prometheus - LernAtlas der Anatomie. 182 Tabellen, 3., überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York

66. Slooff TJ, Huiskes R, van Horn J et al. (1984) Bone grafting in total hip replacement for acetabular protrusion. *Acta Orthop Scand* 55:593–596
67. Statistisches Bundesamt (Stand: 2019) Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (OPS5). Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten in Krankenhäuser 2018. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>. Accessed 23 Nov 2019
69. Tägil M, Aspenberg P (2001) Fibrous tissue armoring increases the mechanical strength of an impacted bone graft. *Acta Orthop Scand* 72:78–82. doi: 10.1080/000164701753606743
70. Toms AD, Barker RL, Jones RS et al. (2004) Impaction bone-grafting in revision joint replacement surgery. *J Bone Joint Surg Am* 86:2050–2060. doi: 10.2106/00004623-200409000-00028
71. Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D et al. (2008) Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? *Int Orthop* 32:597–604. doi: 10.1007/s00264-007-0364-3
72. van Haaren EH, Smit TH, Phipps K et al. (2005) Tricalcium-phosphate and hydroxyapatite bone-graft extender for use in impaction grafting revision surgery. An in vitro study on human femora. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 87:267–271
73. Vastel L, Meunier A, Siney H et al. (2004) Effect of different sterilization processing methods on the mechanical properties of human cancellous bone allografts. *Biomaterials* 25:2105–2110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2003.08.067
74. Voor MJ, Nawab A, Malkani AL et al. (2000) Mechanical properties of compacted morselized cancellous bone graft using one-dimensional consolidation testing. *Journal of Biomechanics* 33:1683–1688. doi: 10.1016/s0021-9290(00)00156-1
75. Wilson MJ, Hook S, Whitehouse SL et al. (2016) Femoral impaction bone grafting in revision hip arthroplasty: 705 cases from the originating centre. *Bone Joint J* 98-B:1611–1619. doi: 10.1302/0301-620X.98B12.37414

-
76. Windhager R, Hobusch GM, Matzner M (2017) Allogene Transplantate für biologische Rekonstruktionen von Knochendefekten (Allogeneic transplants for biological reconstruction of bone defects). *Orthopade* 46:656–664. doi: 10.1007/s00132-017-3452-0
77. Wirth CJ, Mutschler WE, Abdolvahab F (2009) *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 292 Tabellen, 2., überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart

Publikationsverzeichnis

Fölsch C, Jahnke A, Groß A, Martels G, Krombach GA, Rickert M, Kampschulte M. Einfluss der Thermodesinfektion auf die Impaktion spongiöser Knochen: Ein In-vitro-Modell für das femorale Impaction-Bone-Grafting [Influence of thermodesinfection on impaction of cancellous bone: An in vitro model of femoral impaction bone grafting]. *Der Orthopäde*. 2018;47(1):39–51. ger. doi:10.1007/s00132-017-3509-0.

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern des Labors für Biomechanik der Justus-Liebig-Universität Gießen, die es mir ermöglichten, diese Arbeit durchzuführen und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

An erster Stelle danke ich allerdings meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christian Fölsch, der mir die Gelegenheit bot, meine Arbeit durchzuführen und meine Studie umfassend begleitete und unterstützte. Vor allem aber danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. biol. hom. Dipl.-Ing. Alexander Jahnke, der mich freundlich in das Labor für Biomechanik aufnahm und mir stets mit voller Kraft und Ratschlag bei der Planung und der Durchführung dieser Studie zur Seite stand. Ohne seine Hilfe wäre die Durchführung und der Abschluss der Arbeit nicht möglich gewesen.

Zutiefst danken möchte ich außerdem Herrn PD Dr. med. Marian Kampschulte sowie der Medizinisch-Technischen Radiologieassistentin Gunhild Martels aus dem Team der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie des UKGM Gießen, die es mir ermöglichten, selbst zu später Stunde die CT-Bilder meiner Studie anzufertigen und mir halfen, diese in kürzester Zeit auszuwerten.

Weiterhin gilt ein besonderer Dank den studentischen Hilfskräften und Mitarbeitern des Labors für Biomechanik Herrn B.Sc. Carlos Fonseca Ulloa sowie Herrn B.Eng. Alexander Stiller, die mir mit ihrer fachlichen Expertise immer zur Seite standen, stets hilfsbereit waren und an die ich mich bei sämtlichen Schwierigkeiten wenden konnte.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meiner Familie aussprechen, die mich in meiner beruflichen Laufbahn immer wieder motiviert und unterstützt hat. An dieser Stelle muss ich einen besonderen Dank an meine Eltern ausrichten, welche mir diesen Weg überhaupt erst ermöglicht haben und mit denen ich mich stets kritisch austauschen konnte und welche diese Arbeit zudem Korrektur gelesen haben.

Zuletzt danke ich meinen Freunden, die immer ein offenes Ohr hatten und mich stets unterstützten.