

**Einfluss einer Palmitatbeschichtung auf die
Primärstabilität im Impaktions-Knochenmodell**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Preu, Sebastian Hans Georg

aus München

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Aus dem Uniklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Klinik und Poliklinik
für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie Standort Gießen
der Justus-Liebig-Universität Gießen
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer/in: Prof. Dr. Christian Fölsch

Gutachter/in: Prof. Dr. El Khassawna, Thaqif

Prüfungsvorsitz: Prof. Dr. Kalder, Johannes

Prüfungsmitglied: Frau Prof. Dr. Krämer-Best, Heidrun

Tag der Disputation: 13. Mai, 2025

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

unter der Aufsicht und Betreuung von

Prof. Dr. med. Markus Rickert

Ärztlicher Direktor der 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.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS.....	3.1-1
1 EINLEITUNG	3
1.1 STAND DER FORSCHUNG.....	4
2 FRAGESTELLUNG	7
3 THEORETISCHE GRUNDLAGEN	8
3.1 DAS FEMUR- RÖHRENKNOCHEN	8
3.1.1 <i>Schematischer Aufbau</i>	8
3.1.2 <i>Knochenarchitektur</i>	9
3.1.3 <i>Periprothetische Infektion</i>	13
3.1.4 <i>Pathogenese</i>	15
3.1.5 <i>Klassifikation der Infektion</i>	17
3.1.6 <i>Diagnose</i>	19
3.1.7 <i>Erregerspektrum</i>	20
3.1.8 <i>Therapieverfahren</i>	21
3.2 HÜFTENDOPROTHETIK- ZEMENTIERTER GERADSCHAFT	24
3.3 PALACOS®- KNOCHENZEMENT	26
3.4 PALMITAT.....	27
3.5 FEMORALES IMPAKTIONSVERFAHREN	27
3.5.1 <i>Prozess entsprechend biomechanischer Aspekte</i>	28
3.5.2 <i>Osteointegrativer Mechanismus</i>	29
3.6 DAS MARBURGER KNOCHENBANK-SYSTEMS.....	30
3.7 DIE PRIMÄRSTABILITÄT.....	30
3.8 DIE ROTATIONSMESSMASCHINE	31
4 MATERIAL UND METHODE.....	33
4.1 DIE SPONGIOSA	33
4.1.1 <i>Berechnung der erforderlichen Volumina</i>	33
4.1.2 <i>Präparation der capita feminium</i>	34
4.1.3 <i>Die Thermodesinfektion</i>	34
4.1.4 <i>Verarbeitung zu Spongiosa-Chips</i>	36
4.2 DAS PALMITAT	38
4.2.1 <i>Berechnung der erforderlichen Volumina</i>	38
4.2.2 <i>Einbringen des Palmitats</i>	39
4.3 DER FEMURSCHAFT	41
4.3.1 <i>Die Osteotomie</i>	41

4.3.2	<i>Präparation des Markraums</i>	42
4.3.3	<i>Der Femur-Gips-Verbund</i>	43
4.4	DIE PROTHESENMODELL	44
4.5	DER PROTHESENFEMURVERBUND	45
4.5.1	<i>Die Impaktierung</i>	45
4.5.2	<i>Die Implantation</i>	47
4.6	DAS MESSPROTOKOLL	49
4.6.1	<i>Festlegen der Messpunkte</i>	49
4.6.2	<i>Anbringen der Messpins</i>	50
4.6.3	<i>Das Rotationsmesssystem</i>	51
4.6.4	<i>Der Messvorgang</i>	53
4.7	VERSUCHSPROTOKOLL	54
4.8	STATISTISCHE METHODEN	55
5	ERGEBNISSE	58
5.1	DESKRIPTIVE DATENANALYSE	58
5.1.1	<i>Häufigkeit der Impaktionsschläge</i>	58
5.1.2	<i>Messhöhen der Messpins</i>	62
5.1.3	<i>Darstellung der Grundgesamtheit</i>	65
5.1.4	<i>Test auf Normalverteilung</i>	70
5.2	ERWEITERTE EXPLORATIVE DATENANALYSE	77
5.2.1	<i>Generalisiertes, univariat lineares Modell</i>	78
5.3	ZEMENT-KNOCHEN-INTERFACE	87
6	DISKUSSION	90
6.1	EINSCHRÄNKUNGEN	94
6.2	FAZIT	95
7	ZUSAMMENFASSUNG	97
8	ABSTRACT	99
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	I
	TABELLENVERZEICHNIS	III
	DIAGRAMMVERZEICHNIS	VI
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
	LITERATURVERZEICHNIS	X
	ANHANG	A
	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	B
	ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	C

DANKSAGUNG..... D

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig. Man muss sie für fertig erklären, wenn man nach Zeit und Umständen das Mögliche getan hat.

Johann Wolfgang von Goethe, „Italienreise“ (1787)

1 Einleitung

Die Endoprothetik, als Teil der Orthopädie, die den teilweisen oder totalen Ersatz von Gelenken beschreibt, hat seine Ursprünge bereits im 19. Jahrhundert, als der Chirurg Themistocles Gluck in Berlin das erste künstliche Kniegelenk aus Elfenbein und Nickelstahl implantierte. Dennoch gelang es dieser Disziplin erst ab Mitte der 50er Jahre des vergangenen Jahrhunderts sich, dank deutlich verbesserter Materialien, wie dem heute noch standardmäßig angewandtem Polymethylmethacrylat (PMMA), als Routineeingriff zu etablieren (Learmonth et al. 2007). Heute rangiert die häufigste Form der Endoprothetik, die Totalendoprothese (TEP) der Hüfte, mit einer Patientenzufriedenheit von 97%, unter den sechs meistverzeichneten operativen Eingriffen (Bayliss et al. 2017). Um die Relevanz und Tragweite dieser Erfolgsintervention greifbar zu machen, empfiehlt es sich deren Indikationen und Formen zu erörtern. Ein Ersatz wird notwendig, sobald das körpereigene Gelenk irreversibel geschädigt ist, wodurch es zu alltagsspezifischen, meist stark Schmerz begleiteten Einschränkungen kommt, welche die Autonomie des Betroffenen in nicht unerheblichem Maße, einschränken. Die am weitesten verbreitete Ursache einer solchen Läsion ist die Arthrose. Dabei handelt es sich um eine alterscharakteristische, degenerative Abnutzung des Gelenkknorpels, sowie angrenzender Strukturen. Da es hierfür allerdings keine kausalthérapeutischen Ansätze gibt, liegt das Lebenszeitrisiko für eine Knie- oder Hüftprothese bei 44%, bei einem durchschnittlichen Alter zum Zeitpunkt der Erstimplantation, von 69,4 Jahren, weshalb es sich um eine Erkrankung des älteren Menschen handelt. Hinsichtlich der demographischen Dynamik, hin zur Überalterung der Gesellschaft, wird also zukünftig nicht nur mit einem Anstieg an potenziellen Patienten, sondern auch mit einer Zunahme an Revisionseingriffen, zu rechnen sein, weshalb das Gesundheitssystem einer enormen Kostenbelastung ausgesetzt sein wird (Gross und Abel 2001a; Knobben et al. 2006; Patel et al. 2015). Bayliss LE et al zeigten, dass das Lebenszeitrisiko einer Wechseloperation für Patienten, welche den Ersteingriff mit 60 Jahren hatten bei 15%, bei Patienten welche das Erstimplantat zwischen dem 50 und 54 Lebensjahr bekamen sogar bei 29,6% lag (Bayliss et al. 2017). Dies ist unter anderem gewichtig, da Folgeeingriffe jedweder Art mit höherem Komplikationsrisiko, als auch größerer Komplexität, bezüglich therapeutisch erforderlicher Interventionen wie Knochenersatzverfahren und gezielter Antibiotikatherapie, vergesellschaftet sind. In Anbetracht dieser Entwicklung treten Verfahren zum Erhalt beziehungsweise Wiederaufbau des knöchernen Lagers, welches

die Grundlage der späteren Prothesenstabilität darstellt, in den Vordergrund. Wurden bis Ende der 1980er Jahre ossäre Defekte noch mit Zement aufgefüllt oder durch angepasste Implantate ersetzt, werden diese heute mit Hilfe vitaler Knochentransplantate im Rahmen des femoralen Impaktionsverfahrens, dem sogenannten Impaction-Bone-Grafting versorgt, welches erstmals 1987 in Exeter dokumentiert ist (Gehrke et al. 2013; Gie et al. 1993b; Rudert et al. 2015a; Coraça-Huber et al. 2016a). Ersten Studien zu Folge könnte dies langfristig von Vorteil sein, jedoch ist auch hier nicht abschließend geklärt, welche Art der Knochenverarbeitung allgemeingültig vertreten werden sollte (Ten Have, B L E F et al. 2012a). Weiter besteht indes das Risiko einer perioperativen Infektion, die sich neben der aseptischen Lockerung einer Prothese als Hauptrisikofaktor des Implantatversagens mit anschließender Revision zeigt (Fölsch et al. 2018d). Dabei steigt die Wahrscheinlichkeit eben solcher Komplikationen mit jedem Eingriff, wobei parallel die Zahl an schwer behandelbaren Keimen mit Resistenzen kontinuierlich zunimmt. Um dieser Problemkonstellation adäquat entgegenwirken zu können, verlangt es nach neuen, lokalen Darreichungsformen der Antibiotika, wodurch sich der wesentliche Punkt aufdrängt, wie diese gestaltet sein könnte, um gleichzeitig eine hohe regionale Wirkkonzentration des Medikaments bei gleichzeitiger Verbesserung der Prothesenstabilität zu erlangen (Coraça-Huber et al. 2016a; Fölsch et al. 2016a). Eine Trägersubstanz, welche eben jene Kriterien erfüllen könnte, ist das Palmitat. Allogene, physikalisch vorbehandelte Knochentransplantate, vorzugsweise aus spongiösem Knochen, dienen auf Grund Ihrer ausgeprägten Porosität dem Palmitat, welches erhitzt in einen flüssigen Aggregatzustand übergeht, als ideales Carrier-Medium. Nach Implantation wären damit lokal applizierbare Spitzenkonzentrationen des angestrebten Antibiotikums zu realisieren. Weiter könnten die hydrophoben Eigenschaften der Palmitinsäure die Adhäsion von Proteinen, wie beispielsweise Bakterien erschweren und damit die Bildung von Biofilmen verhindern. Dennoch bleibt zu beachten, dass die Stabilität der implantierten Prothesensysteme darüber hinaus maßgeblich von der Operationstechnik, sowie der Qualität des allogenen Transplantats abhängt.

1.1 Stand der Forschung

Als Konsequenz der steigenden Zahl an Primär- sowie Revisioneingriffen, im Rahmen der Endoprothetik, werden standardisierte Vorgehen und innovative Ansätze bereits etablierter Verfahren, wie dem Impaction-Bone-Grafting, studiert (Frommelt 2018).

Angestrebt wird eine Konstellation aus maximaler Primärstabilität bei zeitgleicher Reduktion der einhergehenden Rate an Komplikationen, exemplarisch die der periprothetischen Infektion (Dunlop et al. 2003).

Dabei konnten bzgl. der Primärstabilität verschiedene Einflussparameter beschrieben werden (Ahmed et al. 2018; Arts et al. 2007). Beim Vorliegen ausgedehnter Defektbereiche oder schlechter Knochenqualität, welche durch Auffüllen mit ossärem Knochenersatzmaterial, im Rahmen des Impaction-Bone-Graftings, für ein adäquates knöchernes Lager sorgen, ist autologer Knochen oft nicht in ausreichendem Maße vorhanden (Wilson et al. 2016; Rudert et al. 2015c). Allogene Knochentransplantate porziner Abstammung zeigen vergleichbare biomechanische Eigenschaften zu denjenigen humaner Spenden, weshalb sie sowohl im klinischen Gebrauch, als auch in diversen vorhergehenden Studien alternativ eingesetzt wurden (Fölsch et al. 2016c). Dies ist von großer Relevanz, da Allotransplantate in Knochenbanken gelagert werden können und so dem steigenden Bedarf an eben selbigen decken (Fölsch et al. 2018e). Weiter erklären kürzlich erhobene Studien, dass die Größe der verarbeiteten Spongiosachips, welche im nachfolgenden Schritt zu gewinnen sind, entscheidenden Anteil an der Impaktierungsstabilität der Prothese trägt. So wurden Chips der Größenintervalle von 3mm-5mm, 5mm-8mm und 8mm-10mm erarbeitet und in definierte Mischungsverhältnisse, welche sich in einer erfolgten Studie als maximal torsionsstabil erwiesen haben, gebracht. Die effizienteste Konstellation präsentierte nativ ein Gemisch bestehend aus Chips der Größe 3–5 mm (70%) und Chips der Größe 8–10 mm (30%), bei Impaktierung in drei Zyklen bzw. thermodesinfiziert eine Mischung zu gleichen Teilen (je 33%) aus Chips aller drei vorhandenen Mahlgrößen, bei einfacher Impaktierung (Cornu et al. 2009a). Folge ist eine besser Dichteverteilung von Flüssigkeit, Luft und Feststoffen, wodurch eine größere Zementkontaktfläche, sowie eine besser Zementpenetration geschaffen wird (Fosse et al. 2006a; Putzer et al. 2014). Die angewandte Aufbereitungstechnik zur Desinfektion scheint sich ebenfalls auf die Belastbarkeit des Prothesenfemurverbundes auszuwirken, wobei kürzlich veröffentlichte Versuchsaufbauten keine einheitlichen Ergebnisse lieferten. Allerdings konnte bestätigt werden, dass durch thermisches Zutun größere Porenvolumina entstehen, welche mit Flüssigkeit gefüllt, nicht komprimierbar sind und daher die Zahl an Impaktionen verringern (Cornu et al. 2009a). Hinsichtlich des wenig komplexen und kostengünstigen Verfahrens zur Keimeradikation, bleibt die Thermodesinfektion in puncto Effizienz

dennoch präferiert. Dessen ungeachtet wird die Kontinuität und Stärke des Zementmantels, welcher maßgeblich durch obige Aspekte beeinflusst wird, als wegweisend gesehen. So zeigt ein gleichmäßig ausgeprägter Zementmantel einerseits das Ausbleiben etwaiger Ermüdungsfrakturen an Stellen geringen Zementkalibers, andererseits korreliert dieser positiv mit der Zementpenetration, welche Stellvertretend für eine gute Verzahnung zwischen Zement und Knochen steht. Auch die Anwendung alternativer Knochenerstazmaterialien (Heracell®G -Granulat, Heracell®G -Kugeln) verschiedener Form und Größe wurde bereits in vergangenen Studien geprüft. Allerdings konnten dabei nur inhomogene Aussagen über die Wechselwirkung gegenüber nativ oder thermodesinfiziert eingebrachten Knochenbestandteilen gemacht werden. Ziel dieser Forschung sind, bei vergleichbarer biomechanischer Belastbarkeit, kostengünstigere, uneingeschränkt verfügbare Stoffe, welche neben zu als Trägersubstanz dienen.

Mit eben solchen Carrier-Substanzen ermöglicht man die Applikation infektionsspezifischer Antibiotika, welche ihrerseits durch gesteigerte lokale Wirkkonzentrationen, begleitend zur Systemtherapie, ein hohes Maß an Erregereradikation erreichen. Die Zugabe dieser Arzneimittel zu Polymethylmethacrylat als Trägerstoff wird mit einer Resistenz gegenüber einwirkenden Kräften assoziiert (Fölsch et al. 2016c; Lewis et al. 2012). Ob die zusätzliche Applikation eines Granulats zum Spongiosagemisch, in verschiedenen Mischungsverhältnissen, in Form des Palmitats, vergleichbare Ergebnisse liefern kann, bleibt zu klären (Cornu et al. 2004).

Eine adäquate Belastung zur Prüfung des Modellverbundes aus knöchernem Lager, allogenen Transplantat und Prothese auf die Primärstabilität, welches substanzial die Belastungsfähigkeit in der Rehabilitationsphase abbildet und alltagsvergleichbare Strapazierung imitiert, ist die Torsion. In jüngsten Arbeiten wird die Torsionskraft, ähnlich dieser Studie, geführt über einen Hebelarm am kranialen Ende des Schaftes, als zweidimensionaler Kraftparameter genutzt (Ohashi et al. 2009). Zur objektivierbaren Messung der Resistenz gegenüber der einwirkenden Kraft, hier der Torsion, wird die Mikrorelativbewegung zwischen Modellverbund und bovinem Femurschaft, welcher als human vergleichbar angesehen wird, gemessen. Um eine verbindliche Aussage bzgl. der Primärstabilität treffen zu können zeigt sich die Mikrorelativbewegung distal des Prothesenschaftes decisiv (Fölsch et al. 2018e; Heyligers et al. 2014).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist es Erkenntnisse über die Primärstabilität zementierter Schaftprothesen, gemessen anhand der Mikrorelativbewegung, unter Torsionsstress, zu erlangen. Hinsichtlich des Versuchsaufbaus ergeben sich dabei zwei Modelreihen, bestehend aus insgesamt 42 Stück bovinen Femura, welche ihrerseits als Schaftmodell dienen. Hierbei wird jeweils eine Reihe in drei Gruppen geteilt, welche alle mit nativen bzw. thermodesinfizierten porzinen Spongiosachips, spezifischer Größenkonstellation assoziiert sind, denen darüber hinaus aber ein unterschiedlicher Gewichtsanteil an Palmitat, von 0% über 33% bis hin zu 66%, beigemischt wurde. Inwiefern diese Variationen die Verbundfestigkeit beeinflussen, ist zu erörtern.

1. Welchen Einfluss haben die unterschiedlichen mechanischen und strukturellen Eigenschaften der einzelnen Gruppen, auf die Anzahl der Impaktionsschläge?
2. Welche Unterschiede ergeben sich betreffend der Zementpenetration für das Zement-Knochen-Interface?
3. Inwiefern unterscheiden sich die jeweiligen Gruppen hinsichtlich der Primärstabilität?

3 Theoretische Grundlagen

Die nachfolgenden Kapitel erläutern die für das Verständnis notwendigen, theoretischen Grundlagen, der in dieser Studie, im Zuge der Laborarbeit, angewandten Methoden und Materialien.

Zentrale Bedeutung kommt hierbei der endoprothetischen Versorgung der Hüfte zu, sowie damit einhergehenden Verfahren wie das Impaction-Bone-Grafting oder die Antibiotikums-Applikation, welche substanzielle Bestandteile des Themenkomplexes darstellen.

3.1 Das Femur- Röhrenknochen

In den folgenden Kapiteln wird gleichsam vorangegangener Studien, das bovine Femur, als Modell genutzt, da dessen Form und Morphologie größtenteils der des Menschen entspricht, wodurch unmittelbare Rückschlüsse gezogen werden können.

Dabei wird das Femur zum einen als distaler Gelenkpartner im Hüftgelenk, *Articulatio coxae*, dessen Zustand für den Operationsprozess entscheidend ist, betrachtet.

Zum anderen als diverses Konstrukt aus verschiedenen Komponenten, welche gleichsam Gegenstand der folgenden Arbeit sind.

3.1.1 Schematischer Aufbau

Übergreifend werden die menschlichen Knochen ihrer Form nach in fünf Gruppen, den *Ossa longa*, *Ossa plana*, *Ossa brevia*, *Ossa pneumatica* und den *Ossa sesamoidea* geteilt (Schünke et al. 2011). Den *Ossa longa*, den sogenannten langen Knochen, sind die Röhrenknochen zugeteilt, welchen unter anderem der Oberschenkelknochen angehört. Mit einer durchschnittlichen Länge von 40-50 Zentimetern (cm) ist er ferner der größte humane Knochen und macht etwa $\frac{1}{4}$ der Körpergröße aus (Waldeyer et al. 2012).

Weiter ist eine Beschreibung markanter Strukturen vorzunehmen, welche klinische Relevanz besitzen. Das *Caput ossis femoris*, das im Hüftgelenk mit der Hüftpfanne, dem *Acetabulum*, artikuliert, hat einen Durchmesser von 45-50 Millimetern (mm). Geometrisch ähnelt es zwei Drittel einer Kugel, die mit hyalinem Gelenksknorpel überzogen ist (Whalen et al. 1988). Funktionell wird es zur Gruppe der Kugelgelenke, genauer den Nussgelenken (*Enartrosis*), gezählt, welche mit drei Freiheitsgraden

maximale Beweglichkeit ermöglichen (Aumüller et al. 2020, Shizowa-Bayer und Platzer 2018). Distal davon, zwischen der Knorpel-Knochengrenze und der ventral gelegenen Linea intertrochanterica bzw. der dorsal verlaufenden Crista intertrochanterica, welche sich beide zwischen Trochanter major und Trochanter minor befinden, ist der Schenkelhals, das collum femoris lokalisiert. Daran anschließend folgt der Schaft, welcher das corpus femoris darstellt. Aus biomechanischen Aspekten ist weiter der Collum-Corpus-Winkel zu nennen, der sich aus dem Übergang von collum femoris zu corpus femoris ergibt und den Bereich der maximalen Krafteinwirkung beschreibt (Fröber, 2002). Die sich daraus ableitenden Konsequenzen sind Gegenstand des nächsten Unterkapitels.

Eine ergänzende, häufig angewandte Nomenklatur zur Charakterisierung von Röhrenknochen in Epiphyse, Metaphyse und Diaphyse, orientiert sich sowohl an den eben geschilderten Strukturen als auch an den Wachstumsphasen, weshalb es zu Unterschieden zwischen dem Heranwachsenden und dem Adulten kommt. Bei Heranwachsenden bildet die Epiphyse das caput femoris, die Metaphyse die am Knorpel-Knochen-Übergang gelegene Epiphysenfuge und die Diaphyse das restliche, sich nach distal hin erstreckende, collum femoris inklusive corpus femoris ab. Da im erwachsenen Alter das knöcherne Wachstum abgeschlossen ist, verliert auch die Epiphysenfuge an deskriptiver Relevanz, was die Einteilung in nunmehr Epiphyse, für den Bereich des caputs und Diaphyse für den Bereich des collums und corpus bedingt (Lüllmann-Rauch, 2012). Nebstdem ist die Epiphysenfuge als Ort des Längenwachstums und das Periost, die Knochenhaut, welches den Knochen ausgenommen der Gelenkflächen umgibt, für das Breitenwachstum verantwortlich.

3.1.2 Knochenarchitektur

Nachstehend werden jeweils zunächst definierende Merkmale der beiden, die Knochensubstanz bildende, Hauptbestandteile dargelegt.

Anschließend wird auf deren biomechanische Gestaltung im caput- bzw. collum-Bereich, sowie im distal gelegenen Schaftbereich eingegangen.

3.1.2.1 Substantia compacta

Die Substantia compacta, auch Compacta oder Kortikalis genannt, ist eine, den gesamten Markraum umgebende, derbe Knochenstruktur, bestehend aus Lammelenknochen.

Überzogen ist Sie, mit Ausnahme der Gelenkflächen, von Periost, der Gelenkhaut, welche eine große Zahl an nervalen Strukturen führt und demnach sehr schmerzempfindlich gegenüber einwirkenden Reizen ist. Daneben unterstützt es maßgeblich die Trophik der äußeren Knochenanteile. So verlaufen darin viele Blutgefäße, die über spezifische Kanäle, die Volkmann-Kanäle, ins Innere des Knochens vordringen, aber auch das appositionelle Knochenwachstum, also das Breitenwachstum, findet hier statt.

Je nach Lokalisation und Ausmaß der mechanischen Beanspruchung erreicht die Compacta einen Durchmesser von 0,5-3mm. In Arealen, in denen Substantia spongiosa stark vertreten ist, wie dem caput femoris oder dem collum femoris, ist die Kortikalis eher zart, wohingegen der mediale Schaftbereich von einer massiven Schicht gekennzeichnet ist (Schünke 2014, Lüllmann-Rauch 2019).

Aufgebaut ist die Substantia compacta aus einzelnen funktionellen Einheiten, den Osteonen. Osteone sind longitudinal angeordnete, zylindrische Strukturen, mit einer Länge von etwa 2,5 Millimeter (mm) und einem Durchmesser von etwa 200 Mikrometer (μm) (Ascenzi und Roe 2012). Deren Zentrum ist geprägt vom sogenannten Havers-Kanal, welcher Blutgefäße führt und konzentrisch von Knochenlamellen umgeben ist. Über die bereits erwähnten Volkmann-Kanäle anastomieren die einzelnen Havers-Kanäle untereinander. Dieses komplexe Zusammenspiel ermöglicht es dem Knochen, im Rahmen des Geweberemodelings, dynamisch auf interne oder externe Belastungsänderungen zu reagieren und sich anzupassen (Maggiano et al. 2021).

Dieser auch als Haverssche (bzw. intrakortikale) Umbau bezeichnete Prozess erfährt klinische Relevanz speziell in der transfragmentären Durchbauung nach Knochendefekten, sowie im Verhalten auf endoprothetisch eingebrachte Fremdmaterialien (Kadoya et al. 1998). Dabei spielt die funktionelle Zelleinheit aus Osteoklasten und Osteoblasten, als basic multicellular unit (BMU) bezeichnet, durch kontinuierlichen Abbau der Kortikalis an den Defektstellen, mit anschließendem Wiederaufbau durch schichtweise Ablagerung neuer Knochenmatrix, eine zentrale Rolle (Ruimerman et al. 2005; Konttinen et al. 2005).

Knochenzement, wie er exemplarisch auch in dieser Studie zur Anwendung kommt, weist zwei Kontaktflächen auf. Eine entspricht dem Übergang von Prothese zu Zement. Die andere, in dieser Arbeit Entscheidende, ist der Übergang von Zement zu Kortikalis, welche die Defektstelle beschreibt. Der Grad des Haftvermögens zwischen Zement und

Kortikalis stellt die Grundlage der Primärstabilität und des ossären Geweberemodelings dar, welches im Rahmen der Sekundärstabilität die knöchernen Integration der Prothese gewährleistet. Eine zu gering ausgeprägte oder nicht stattgehabte Primärstabilität mit einhergehenden Mikrobewegungen der Gelenkersatzmaterialien, birgt das Risiko der aseptische Lockerung, welche mit knapp 55% die häufigste Ursache endoprothetischen Versagens ausmacht (Sadoghi et al. 2013).

Hierbei kommt es durch Mikrobewegung zu Materialabrieb, welcher seinerseits eine Kaskade an chronischer Entzündungsreaktion nach sich zieht, an deren Ende eine immense Aktivitätssteigerung der Osteoklasten steht. Die Folge ist ein Abbau der bestehenden Substantia corticalis, welche in fortgeschrittenem Stadium zu einer Implantatlockerung, Sinterung oder zu periprothetischen Frakturen führen kann (Krenn et al. 2013, Chang et al. 2015, Perino et al. 2018). Die klinische Konsequenz verlangt dann nach Revisions Eingriffen, welche nachfolgend ebenso Gegenstand der Arbeit sind (Abu-Amer et al. 2007, Engelhardt et al. 2019).

3.1.2.2 Substantia spongiosa

Die Substantia spongiosa oder Spongiosa ist ein, im Innenraum des Knochens, aufgebautes System aus Knochenbälckchen, den sogenannten Trabekeln, welches sich als engmaschiges Gittergeflecht zeigt. Sie ist bezüglich des Femurs, ausgehend von den proximalen Regionen caput femoris und collum femoris, bis nach distal auf Höhe des Trochanter minors in die Diaphyse reichend, vorherrschend. Dort nimmt die Spongiosa, als die Architektur des Knocheninneren bestimmende Substanz, ab und es entsteht ein Hohlraum, die Markhöhle (Abb. 1).

Alle enthaltenen Hohlräume sind mit Knochenmark ausgefüllt. Im Kindesalter spricht man vom roten Knochenmark. Dieses trägt pluripotente Stammzellen, welche in hämatoretikuläres Bindegewebe eingebettet sind und der Hämatopoese dienen.

Ein reiches Netz an großlumigen Kapillaren, den Sinusoiden, ermöglicht über die Knochenmark-Blut-Schranke den Übertritt der reifen Blutzellen ins Blut (Knowles 1992). Im Zuge des Heranwachsens lagert das retikuläre Bindegewebe der Röhrenknochen zunehmend Adipozyten ein, welche das rote Knochenmark nach zentripetal hin verdrängen (Mayerhofer 2005). Resultat ist das gelbe Knochenmark, Fettmark, welches keinerlei Hämatopoese funktion erfüllt (Begemann und Rastetter, 1987; Schütz 2009).

Im Wesentlichen ergeben sich durch die Verwendung der schwammartigen Spongiosa zwei Vorteile. Zum einen wird strukturbedingt Gewicht eingespart und zum anderen geschieht eine dynamische Modellierung als Konsequenz auf aktuelle Belastungszustände. Belastungszustände ergeben sich aus Körpergewicht und Muskelkräften, welche zu Druck- und Biegebeanspruchung führen, wobei letzteres biomechanisch vom Stützapparat nur schwer kompensierbar ist.

Laut Pauwels passt sich das Knochengewebe an diese Beanspruchung auf zweierlei Weisen an (Pauwels 1973). Einerseits ist eine regional unterschiedliche Verteilung an Spongiosa und Kortikalis über die jeweiligen Knochenabschnitte zu verzeichnen. Andererseits findet eine gezielte trajektorielle Ausrichtung der trabekulären Strukturen statt, wodurch aufkommende Biegebeanspruchung in Zugbeanspruchung gewandelt wird (Pauwels 1948). Es kommt zur Anlage sogenannter Zug- und Drucktrabekel gleichsam der wirkenden Kraftlinien (Boyle und Kim 2011). Dieser Vorgang wird eingehend durch das Transformationsgesetz nach Wolff beschrieben (Prendergast und Huiskes 1995, Dittrich et al. 2019). Besondere Bedeutung hat dies auf die Architektur des CCD-Winkels, den Corpus-Collum-Winkel, der von Oberschenkelhals und Oberschenkelschaft gebildet wird (Papadopoulos und Hofmann 1972). In Ihm verläuft der „Adamsche Bogen“, welcher Drucktrabekel repräsentiert, die vom kranialen Bereich des Femurkopfes nach kaudal in die Kortikalis der medialen Seite des Schenkelhalses laufen (Matti 1922).

Eine zweite Bahn an Drucktrabekeln zeigt sich zwischen den beiden Trochantern gespannt. Gekreuzt werden diese von den Zugtrabekeln, die ihrerseits vom unteren medialen caput femoris bogenförmig nach distal-lateral ziehen, um in den unteren Teil des collum femoris einzustrahlen. Zentral dieser drei Trabekelsysteme liegt ein Feld mit geringer Spongiosadichte, das „Wardsche Dreieck“ (Santeler 2002).

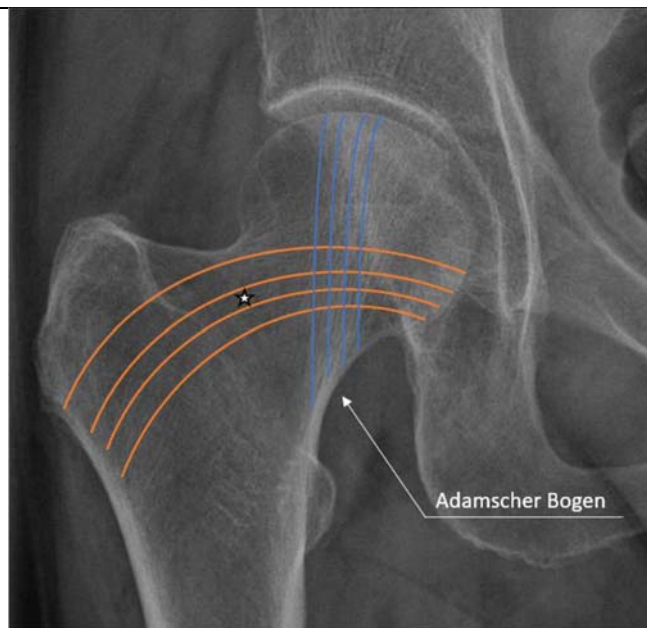


Abbildung 1: Sagittalschnitt proximales Femur; Druck- (blaue Bögen) und Zugtrabekel (orangene Bögen) des proximalen Femurs, sowie “Wardsches Dreieck“ (weißer Stern). (Quelle: Kreiskrankenhaus Weilburg)

Aufgrund der stattfindenden Transformationsprozesse der Substantia spongiosa, mit deren Zutun sich der Knochen dynamisch an die einwirkenden Kräfte anpasst, erschließt sich folglich auch die Verteilung der Spongiosa im Femur. So sind die Bereiche Caput und collum femoris reich an Substantia spongiosa, wohingegen das corpus femoris mit seinem langen Schaft kaum Spongiosa aufweist.

3.1.3 Periprothetische Infektion

Das Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) veröffentlichte in seinem Jahresbericht 2021, welcher am 11.11.2021 erschien, dass im Bezugsjahr 2020 147.739 Hüfterstimplantationen gemeldet wurden. Laut dem statistischen Bundesamt rangierten diese bzgl. des amtlichen Operationen- und Prozedurenschlüssels, kurz OPS5, unter den sechs häufigsten Operationen, welche an vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden. So konnte trotz der Auswirkungen der Corona-Pandemie, auf Grund derer viele elektive Eingriffe abgesagt wurden, der Anteil der Hüftversorgungen an Gelenkersatzoperationen der unteren Extremität, um einen Prozentpunkt im Vergleich zum Vorjahr 2019, von 55,8% auf 56,8% ansteigen.

Die Komplikationsrate derartiger Verfahren liegt bei primären Hüftgelenksinterventionen im Bereich von 2- 10%, wobei die periprothetische Infektion (PPI) mit 15,8% die

zweithäufigste Komplikation nach der aseptischen Lockerung (24,7%) darstellt und mit einer 1-Jahres-Mortalität von 8- 25,9% einhergeht (Wetters et al. 2013; Gundtoft et al. 2017; Zmistowski et al. 2013). Hinsichtlich einer Hüft-Totalendoprothese (TEP) liegt die Inzidenz der PPI im Rahmen der Primärimplantation bei 0,2- 2% (Lovald et al. 2013). Revisionen bergen mit bis zu 5% deutlich mehr Gefahrenpotential (Lovald et al. 2013; Mahomed et al. 2005; Urquhart et al. 2010).

Das Gros des Patientenlientels, genauer 59,9%, liegt im Altersbereich von 65 bis 84 Jahren (Wengler et al. 2014). Als Folge der steigenden Zahl an Patienten im höheren Lebensalter, als auch des Anspruches möglichst lange Zeit eigenständig seinen Alltag zu gestalten, werden die Zahlen an Gelenkoperationen und die damit verbundenen Komplikationen weiter zunehmen (Kain et al. 2014; Kurtz et al. 2007) (Tab. 1).

**Tabelle 1: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten bei Hüfterstimplantationen in 2020.
(Quelle: Endoprothesenregister Deutschland; Jahresbericht 2021)**

Alter (Jahre)	Anteil (%)	Durchschnittsalter (Jahre)
Alle Hüfterstimplantationen	100	71
< 45	1,7	
45- 54	7,1	
55- 64	21,2	
65- 74	28,3	
75- 84	31,6	
≥ 85	10,0	
Männer	40,2	69
Frauen	59,8	73

Allerdings ist diese Entwicklung mit enormen finanziellen Konsequenzen für die behandelnden Kliniken verbunden.

Bei Patienten mit diagnostizierter PPI ergeben sich durch lange Krankenhausliegenzeiten, häufige chirurgische Interventionen, sowie Isolationsbehandlung mittlere tägliche

Behandlungskosten von 820 Euro (€). Auf Grund der Pauschalbeträge, welche sich ausgehend der Diagnosis Related Group (DRG) ergeben, erfährt ein Klinikum durch die Behandlung eines Patienten mit infizierter Hüft-TEP ein Underfill, also einen mittleren Fehlbetrag pro Behandlungsfall von 20%, was 2300€ entspricht (Müller M. 2008, Kamath AF 2015). Eine Reduktion der Periprothetischen Infektionen wirkt sich also direkt auf die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems aus, wobei diese gemindert wird (Arens et al. 2002).

3.1.4 Pathogenese

Die Ätiologie einer implantatassoziierten Infektion, somit einer PPI, ist ein in der Medizin kontrovers diskutiertes Thema, welches in den meisten Fällen aber klare Kausalzusammenhänge aufweist. Primär besteht die Keimbesiedelung der betroffenen Region durch spezifische Erreger. Hierbei werden zwei Arten der Kontamination beschrieben.

Zum einen kann die Infektion über eine hämatogene oder lymphatische Aussaat als septische Metastase, ausgehend von einem infektiösen Herd erfolgen. Dieser Mechanismus wird gleichsam als endogene Erregerverschleppung bezeichnet. Als Primärloki sind hier der Mund-Rachenraum, der Gastrointestinaltrakt, der Urogenitaltrakt, sowie infizierte Hautareale zu nennen (Mühlhofer et al. 2020).

Eine Sonderform stellt der Übergriff per continuitatem, bei der eine Verbreitung von angrenzenden Bereichen her geschieht. Zum anderen wird die bakterielle Kontamination exogen beschrieben, durch direkten Befall des Operationsgebietes bzw. der endoprothetischen Bestandteile (Lichstein et al. 2014; Zimmerli und Flückiger 2004; Darouiche 2004). Dieser Infektionsweg tritt dabei mit deutlicher Mehrheit auf.

Die Erregerverschleppung erfolgt hierbei vorrangig seitens des OP-Personals, durch unsterilen Kontakt oder Aerosolbildung, sowie durch Einbringen patienteneigener Keime der Hautflora (Geipel und Herrmann 2004; Mühlhofer et al. 2021). Bezugnehmend auf den eben beschriebenen exogenen Infektionsweg sind im Rahmen einer Endoprothetikoperation mehrere Faktoren ermittelt, durch welche die Erregerbesiedelung unterstützt wird. Durch operative Verfahren ergeben sich Traumatisierungen des Gewebes, die zu schlechten Durchblutungssituationen bis hin zum Absterben einzelner Knochen- und Weichteilgewebe führen können (Fleischmann et al. 1992). Diese avitalen Knochenfragmente (Sequester) finden sich meist an den bereits in Kapitel 3.1.2.1

beschriebenen Übergangszonen von Zement zu Kortikalis. Sie werden vom Organismus demarkiert und können leicht von Keimen besiedelt werden (Arens et al. 2002).

Wesentlich kritischer ist unterdessen das Implantat selbst zu betrachten. In den Körper eingebrachte Fremdmaterialien senken die minimale Infektionsdosis von *Staphylokokkus aureus* (Staph. Aureus) um das 100.000-fache, weshalb bereits eine geringe Anzahl an Erregern (100 bis 1000) genügen kann, um eine PPI zu initiieren (Cerceo et al. 2016; Costerton et al. 1999; Darouiche 2001).

Gristina beschrieb dieses Phänomen als „immuninkompetenten inflammatorischen Zone um das Implantat“ (Gristina 1994). Der dabei stattfindende Prozess, beginnend mit der Fremdkörperbesiedelung bis hin zur symptomatischen Entzündungsreaktion, gestaltet sich wie folgt.

Nach Einbringung des Implantats wird dieses umgehend von einer proteinreichen Schicht überzogen, welche sich aus Fibronectin, Fibrinogen, Kollagen, Laminin, und weiteren Bestandteilen zusammensetzt. Diese Matrix, auch als Oberflächenfilm (engl.:conditioning film) bezeichnet, ist Grundlage der Adhäsion körpereigener Zellen, welchen die Heilung und Integration unterliegt (Carter et al. 1984; Baier et al. 1984). Ferner ist auch den Erregern die Möglichkeit gegeben, an diesen Film zu binden. Eingeteilt wird eben jener Hergang in Adsorptions-, Adhäsions- und Adhärenzphase.

Im ersten Schritt erlangen die Bakterien den Kontakt zur Prothese über rein chemische und physikalische Anziehungskräfte. Anschließend gelingt es den Pathogenen über spezifische Oberflächenrezeptoren, die Adhäsine, fest am Oberflächenfilm zu binden. Einige Bakterien, wie beispielsweise (bspw.) *Staph. aureus*, sind hinsichtlich diesen Vorgehens sehr effizient, weshalb sie unter anderem zu den häufigsten Vertretern einer PPI zählen (Frommelt 2008). Die Adhärenzphase ist gekennzeichnet durch die Bildung des Biofilms. Dabei produzieren die Erreger, innerhalb eines etwa 30 Tage andauernden Zeitraums, selbst ein Polysaccharid-Geflecht, welches dem Implantat aufliegt.

Dieses so entstandene Reservoir dient den Bakterien der Ernährung und schützt sie, da weder das körpereigene Immunsystem noch systemisch oder lokal applizierte Antibiotika dieses nachhaltig durchbrechen können (Arens et al. 2002). Dessen ungeachtet gestattet es den Pathogenen sich frei zu vermehren. Während dieser Entwicklung gehen die Bakterien, welche vormals in der sogenannten sessilen Form vorlagen, die zwar von hoher Resistenz aber von geringem Zellteilungsvermögen gekennzeichnet ist, in die

planktonische, frei Form über. Dies entspricht dem Beginn der florierenden Periprothetischen Infektion, welche nicht Implantat erhaltend therapiert werden kann (Frommelt 2004; Geipel und Herrmann 2004; Chen et al. 2014).

3.1.5 Klassifikation der Infektion

Die primäre Klassifikation erfolgt anhand der Anzahl nachgewiesener mikrobieller Stämme.

In 80-90% der Fälle ist eine Monoinfektion bzw. ein Einfachinfekt, sprich der Befall mit einer Erregerspezies, ursächlich für eine PPI. Folglich liegen bei 10-20% der Infektionen Mischvarianten vor, bei denen mehr als ein Erreger vorliegt (Del Pozo und Patel 2009; Depypere et al. 2020). Nachfolgende Einteilungen orientieren sich Großteils an klinischen Aspekten, sie unterliegen allerdings einer gewissen zeitlichen Divergenz. Ein geläufiges Schema, welches jährlich überarbeitet wird, entstammt den Beschreibungen von Zimmerli, Renz und Trampuz (Li et al. 2018).

Infektionen werden einerseits hinsichtlich ihres Entstehungszeitpunktes postoperativ in früh, verzögert sowie spät eingeteilt, andererseits anhand der Dauer der Entzündungssymptomatik in akut und chronisch. Diagnostisch lassen sich dabei Rückschlüsse auf die Pathogenese und die Art der Erreger ziehen (Zimmerli et al. 2004).

Erfolgt eine Symptomausprägung binnen der ersten vier Wochen postoperativ, wird dies als Frühinfektion gewertet. Eine verzögerte Infektion, auch als „low-grade“-Infekt bezeichnet, ist frühestens einen Monat, spätestens aber 3 Jahre postoperativ nachgewiesen. Der Häufigkeitsgipfel liegt dabei zwischen dem 3 und 24 Monat (Trampuz und Zimmerli 2005). Von einer Spätinfektion ist die Rede, wenn sich die Symptomatik frühestens 24 Monate postoperativ darstellt. Grund der späten Manifestation ist zumeist eine hämatogene Verschleppung (Tande und Patel 2014a; Li et al. 2018; Kaltsas 2004).

Tabelle 2: zeitliche Entstehungsphase einer periprothetischen Infektion in Anlehnung an Zimmerli et al. (Zimmerli et al., 2004) und Renz et al. (Renz et al., 2016)

Klassifikation	Zeitraum	Pathogenese	Virulenz	Erreger
Frühinfektion	< 3 Monate	Kontamination während der OP oder in den darauffolgenden 2- 4 Tagen	Hoch virulent	Staph. aureus, gram- negative Bakterien

Verzögerte Infektion, Low-grade-Infektion	3- 24 Monate	Kontamination während der OP	Niedrig virulent	Koagulase-negative Staphylokokken
Spätinfektion	> 24 Monate	Hämatogene Streuung über entfernten Infektionsherd	Hoch und Niedrig virulent	Staph. aureus, gram- negative Bakterien, beta-hämolyisierende Streptokokken

Um von einer akuten Infektion zu sprechen, liegt eine maximale Symptombdauer von weniger als drei Wochen vor. Ursächlich sind hochvirulenten Erreger wie Staph. aureus, Pseudomonas aeruginosa und Escherichia coli. Klinisch dominieren die klassischen Entzündungszeichen Rötung (rubor), Schwellung (tumor), Schmerz (dolor), Überwärmung (calor) und Funktionseinschränkung (functio laesa). Bei einer Symptombdauer von ≥ 3 Wochen ist der Zustand chronisch. Das Labor bestätigt meist niedrigvirulente Stämme der Koagulase-negativen Staphylokokken (z.B. Streptokokkus epidermidis) sowie Anaerobier. Die Klinik präsentiert sich subakut mit chronischem Schmerz, Prothesenlockerung oder Fistelbildung (Trampuz und Zimmerli 2005; Zimmerli et al. 2004).

Tabelle 3: Sonikation von Endoprothesen- und Fremdmaterial bei periprothetischer Infektion.

(Quelle: Ann-Christin Nöh, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, 04.03.2022)

	Akut	Chronisch
Pathogenese postoperativ	Früh postoperativ ≤ 4 Wochen nach OP	Verzögert (low- grade) ≥ 4 Wochen nach OP
Pathogenese hämatogene	≤ 3 Wochen Symptombdauer	> 3 Wochen Symptombdauer
Biofilm	unreif	reif
Klinik	Klassische Entzündungszeichen	Chronische Schmerzen, Fistelbildung, Lockerung der Prothese
Erreger	Hochvirulente	Niedrigvirulente
Chirurgische Intervention	Débridement, Erhalt der Prothese, Wechsel der mobilen Teile	Prothesenwechsel, Suppressionstherapie

Ergänzend sind die „Difficult-to-treat“ (DDT)- Keime zu nennen. Dabei handelt es sich um Pathogene, welche gegen biofilmaktive, gewebebegängige Antibiotika

Resistenzmechanismen entwickelt haben, weshalb diese äußerst komplexe Behandlungsschemata erfordern. Darunter fallen beispielsweise die Invasive bildenden, in geringer Zellzahl auftretenden „Small Colony Variants (SCV)“, Subpopulationen von *Staph. aureus* und *Staphylokokkus epidermidis*. Auf Grund diverser Mutationen bzw. Anpassungsreaktionen, ist deren Metabolismus auxotroph verändert, weshalb unter anderem einige Substanzen wie Antibiotika nicht oder nur in geringem Maße aufgenommen werden und keine suffiziente Wirkung entfalten können (Weiner 2021; Melter und Radojevič 2010; Eiff et al. 2006).

3.1.6 Diagnose

Vorab ist zu erwähnen, dass zur Charakterisierung periprothetischer Infektionen eine erhebliche Anzahl an Testverfahren zur Verfügung steht, welche Ihrerseits allerdings abhängig davon welcher der eben beschriebenen Klassifikation die Infektion zugerechnet wird und welche Mikroorganismen detektiert werden sollen, einer breiten Streuung an Sensibilität und Spezifität unterliegt. Daher kommt es in 10-30% der Fälle zu falsch-negativen Ergebnissen (Corvec et al. 2012a; Tande und Patel 2014b). Aspekte welche sich dafür vorrangig ursächlich zeigen sind die antibiotische Vorbehandlung von Patienten (zu geringe Erregerlast), low-grade Infektionen, niedrig virulente Keime oder klassische Biofilmbildner (Renz et al. 2016b). Diese befinden sich Großteils in einem niedrigen metabolischen Zustand, teilen sich konsekutiv deutlich langsamer und lassen sich schlechter kultivieren. Eine positive Keimdiagnostik steht in diesen Fällen oft erst nach bis zu 14 Tagen zur Verfügung (Portillo et al. 2014). Gegenteilig werden durch hochvirulente Keime herbeigeführte Frühinfektionen, welche sich häufig akute mit fulminantem Verlaufe präsentieren, valide und schnell, binnen dreier Tage, diagnostiziert (Schäfer et al. 2008).

Um bei Infektionsverdacht dennoch möglichst unverzüglich eine Bestätigung sowie mikrobiologische Diagnostik, zur Initiierung der gezielten mikrobiellen Therapie, zu gewährleisten, werden chronologisch festgelegte Verfahren angewandt. Eingangs ist eine ausführliche Anamnese der vom Patienten beschriebenen Klinik vorzunehmen und gleichsam, im Kapitel 3.2.2 erläutert, wegweisend. Anschließend werden im Zuge der Infektdiagnostik bildgebende Verfahren wie Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) und die Serumdiagnostik durchgeführt. Hierbei werden zum sicheren Nachweis eines Infekts laborchemische Entzündungsparameter wie

das C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die Leukozytenanzahl, das Interleukin-6 (IL-6), sowie das Procalcitonin (PCT) ermittelt (Holinka und Windhager 2016). Die Analyse der Synovialflüssigkeit nach Punktion dient mit dem Leukozyten-Esterase-Test und der Anzahl an nachgewiesenen Leukozyten ($> 1700/\mu\text{l}$) bzw. Granulozyten ($4200/\mu\text{l}$) sowohl der Infektdiagnostik, als auch der nachfolgenden Erregerdiagnostik (Trampuz et al. 2004).

Als aktueller Gold-Standard gilt dabei das Ansetzen einer Erregerkultur zum einen ausgehend vom Punktat, zum anderen von intraoperativ gewonnenen Gewebeproben.

Standardisiert werden mindestens drei bis sechs Biopsien unterschiedlicher Lokalisation vorgenommen (Fink et al. 2013).

Eine neue Variante der Erregerextraktion, welche sich nur gering von oben geführten Aspekten verfälschen lässt und laut Abdel et al. mit einer Sensitivität von 78,5 % bis 97 % bei einer Spezifität von 20 81 % bis 98,8 % die bedeutsame Lücke an falsch-negativen Ergebnissen füllen könnte, ist die Sonikation (Jost et al. 2014; Yan et al. 2018). Hierbei werden die explantierten Prothesenteile, welche mit septischem Biofilm überzogen sind, in ein steriles Behältnis eingebracht und mit physiologischer Kochsalzlösung geflutet. Anschließend wird die Flüssigkeit spezifischen Ultraschallwellen ausgesetzt. Hinsichtlich der physikalischen Eigenschaften der Lösung, als nichtelastisches Medium, entstehen in Richtung der Schallausbreitung, mit Dampf gefüllte Blasen, die sogenannten Kavitationsblasen. Diese zeigen sich sehr instabil, weshalb sie nahe der Prothesenoberfläche kollabieren und typische „Micro Jets“ zur Folge haben (Brujan 2004). Diese Verwirbelungen ermöglichen in einem niederfrequenten Ultraschallbereich (40 kHz) bei geringer Intensität ($0,2\text{-}1\text{ W/cm}^2$) eine Ablösung des Biofilms von 99,9%, bei gleichzeitiger Integrität der Mikroorganismen (Renz et al. 2015; Janz et al. 2013).

3.1.7 Erregerspektrum

Der größte Anteil der nachgewiesenen Erreger, mit 50-60%, wird durch grampositive Bakterien getragen, wobei davon wiederum ca. 50% auf Staphylokokken zurückzuführen sind (Holleyman et al. 2016; Drago et al. 2014). Die Gruppe der Staphylokokken ist mit einem Übergewicht von 22-43% durch den in der Standard-Hautflora nachweisbaren *Staphylococcus epidermidis*, welcher als Pathogen den Koagulase-negativen Staphylokokken zugeschrieben wird, vertreten. Der hoch-virulente, einen Großteil der akuten Frühinfektionen auslösende *Staphylokokkus aureus*, tritt bei 12 - 23% der PPI's

auf. Den noch verbleibenden Rest der Grampositiven wird durch Streptokokken und Enterokokken vermerkt (Corvec et al. 2012b; Langvatn et al. 2015).

Weitere 5-25% werden durch Gramnegative, wie *Escherichia coli* oder *Pseudomonas aeruginosa* verursacht. Die noch verbleibenden 1-10% bestreiten obligat anerobe Keime (2 -10%) und Pilze, vornehmlich *Candida* (1-3%).

Tabelle 4: Erregerspektrum bei Protheseninfektionen (modifiziert nach Del Pozo et al. (Del Pozo and Patel, 2009), Winkler et al. (Winkler et al., 2014), Bodler et al. (Bodler, 2015))

Charakteristik	Erreger	Häufigkeit (%)
Gram- positive	Staph. aureus	12- 23
	Koagulase- negative Staphylokokken	22- 43
	Streptokokken	9- 10
	Enterokokken	3- 7
Gram- negative und weitere	Gram- negative Bakterien	5- 25
	Obligat anaerobe Keime	2- 10
	<i>Candida</i>	1- 3

Hier ist allerdings zu beachten, dass etwa die Hälfte der falsch-negativen Erregerdiagnostik, welche fälschlicherweise als Kultur-negativ befunden wird, *Candida*-Befall aufweist (Million et al. 2014). Auf Grund des langsamen Wachstums und der häufigen Biofilm-aktiven Tendenz sind diese sehr schwer nachzuweisen und erfordern Inkubationszeiten von 14 Tagen und mehr (Yoon et al. 2017; Tsui et al. 2016).

3.1.8 Therapieverfahren

Eine stattgehabte PPI stellt eine Major-Komplikationen nach Implantation eines Gelenkersatzes dar, welche einer umgehende Therapieeinleitung bedarf. In Folge etablierter Procedere prä-, peri-, und postoperativ, welche im Gros die Verbesserung der hygienischen Umstände sowie die Reduktion der mikrobiellen Keimzahl fokussieren, ist die Zahl an Implantat assoziierten Infektionen verhältnismäßig rückläufig (Tande und Patel 2014d). Dennoch besteht auf Grund wachsender Endoprothese-Eingriffe eine enorme Belastung an einhergehenden Komplikationen im Sinne der Periprothetischen Infektion. Daher erscheint es unverständlich, dass derzeit keine standardisierten Therapieregime, sowohl konservativ als auch operativ verfasst sind. Verantwortlich ist die mäßig objektivierbare Faktenlage, welche der geringen Menge an vergleichbaren Studien und Metaanalysen geschuldet ist. Determinierte Voraussetzung jedweden

Therapiemanagements im Rahmen einer beschriebenen Infektion ist allerdings die Behandlung mit Antibiotika, fraglich bleibt die ideale Darreichungsform.

Nachfolgend werden die geläufigen Revisionstechniken und Antibiotika, sowie deren Trägersubstanzen beschrieben. Die prothesenerhaltende Behandlung als Suppressionstherapie oder in Kombination mit Débridement und Vacuum-Assisted-Closure (V.A.C.) wird in dieser Arbeit nicht beleuchtet, da kein direkter Bezug zur Fragestellung besteht.

3.1.8.1 Prothesenwechsel

Zu unterscheiden sind Einzeitiger- und Zweizeitiger- Wechsel. Beide haben als Ziel die komplette Eradikation der Pathogene sowie den Erhalt der Gelenkfunktion.

Beim einzeitigen Wechsel wird innerhalb einer Operation die infizierte Prothese mit samt Zement explantiert, ein radikales Debridement in Kombination mit einer Jet-Lavage angewandt und abschließend eine neue Endoprothese implantiert. Zur sicheren systemischen Eradikation des Erregers wird präoperativ, meist eine Stunde vor Eingriff, eine intravenöse (i.v.), antibiogrammgerichte Antibiose verabreicht. Diese wird je nach individuellem Geschehen für ein bis zwei Wochen empfohlen, bevor für weitere zwei bis vier Wochen auf orale antimikrobielle Substanzen umgestellt wird (Anemüller et al. 2019). Voraussetzungen dieser Art der Therapie sind klar in drei Gruppen definiert, wodurch das Patientenklientel stark eingegrenzt wird. Der erste Teil an Kriterien umschreibt die lokale Infektsituation. Dabei dürfen keine signifikanten Weichteilschädigung, Knochenverluste oder Durchblutungsstörungen bestehen. An systemischen Aspekten, welche zum Ausschluss führen würden, sind Sepsis, Reinfektion, sowie Immunsuppression gelistet. Drittens wird Erreger- spezifisch sondiert. Abgewiesen würden bekannte Resistenzen, Mischinfektionen und nicht identifizierbare Keime (Tande und Patel 2014d; Gulhane et al. 2012). Liegt keines dieser Kriterien vor, zeichnet sich diese Methode laut Haddad et al. durch folgende Punkte aus. Im Zusammenhang einer einzelnen Operation ist das Komplikationsrisiko deutlich vermindert (Rakow et al. 2019; Haddad et al. 2015). Daraus resultiert ein verhältnismäßig geringes Schmerzniveau, das seinerseits eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer bzw. eine vorzeitige Anschlussheilbehandlung ermöglicht (Bialecki et al. 2019; Tande und Patel 2014d). Finanzökonomisch lässt sich so gegenüber des Zweizeitigen-Wechsels eine Kostenersparnis um das 1,7-fache errechnen (Klouche et al. 2010).

Beim Zweizeitigen- Wechsel wird der erste operative Eingriff, mit Entfernung aller infektiösen Gewebe- und Prothesenbestandteile, sowie der Wundtoilette analog zum einzeitigen septischen Wechsel vorgenommen (Lausmann et al. 2018). Zur Schaffung bestmöglicher Reimplantationsumstände steht alsdann die Eradikation der nachgewiesenen oder vermuteten Mikroorganismen im Vordergrund. Sofern es sich um ein unkompliziert behandelbares Erregerspektrum handelt, wird für eben jenen prothesenfreien Zeitraum, der sich meist auf zwei bis vier Wochen bemisst, die Implantation eines mit Antibiotikum beladenen Polymethylmethacrylat (PMMA) Zementspacers deklariert (Tande und Patel 2014c). Begleitend erfolgt eine intravenöse antibiotische Therapie welche nach Reimplantation, nochmals dieselbe Zeitspanne umfassend, oralisiert wird. Werden schwer zu behandelnde Keime detektiert, kann das prothesenfreie Intervall auf bis zu sechs Wochen gestreckt werden. Dabei ist eine Therapie ohne Spacer präferiert, da diese ihrerseits ebenfalls Infektpotential bergen. Als biofilmaktives Antibiotikum hat sich Rifampicin in Kombination mit einem Chinolon, zur Vermeidung von Resistenzen, bewehrt (Achermann et al. 2013; Bonanzinga et al. 2017; Winkler et al. 2019; Laffer und Rued 2006).

Bezüglich der Qualität und Anwendbarkeit beider Konzepte werden zur Objektivierung neben der Erfolgsrate auch die Reinfektionsraten betrachtet. So liegen die Heilungsraten beim einzeitigen Vorgehen zwischen 77 und 100 %, bei einem Reinfektionsrisiko von 8,2% (Bialecki et al. 2019).

Der Zweizeitige- Wechsel wird mit Erfolgsraten zwischen 90 und 100%, bei einem Reinfektionsrisiko von 7,9% angegeben (Fleck et al. 2011; Kunutsor et al. 2015).

Auf Grund dieser Ergebnisse und einem großen Maß an Indikation stellt die Zweizeitige Revisionstechnik den momentan gültigen Gold-Standard dar (Senthil et al. 2011).

3.1.8.2 Lokale Antibiotika-Therapie bei Prophylaxe und Revision

Um stattgehabte Periprothetische Infektionen zu eradizieren oder diesen prophylaktisch entgegenzuwirken, bedarf es hohen, lokalen Konzentrationen an Antibiotikum. Im Rahmen der klassischen Endoprothetikoperationen werden standardmäßig systemisch wirkende Antibiotika prä-, oder perioperativ i.v. verabreicht, um eine Erregerbesiedelung der immuninkompetenten inflammatorischen Zone um das Implantat zu verhindern und eine Fremdkörperassoziierte Infektion zu umgehen. Allerdings werden diese nur in Ausnahmefällen, wie drastischer Immunsuppression, auch lokal eingesetzt, weshalb ein

Risiko von 0,2 bis 2% einer PPI bei Primäreingriffen verbleibt (Geipel und Herrmann 2005; Engesaeter et al. 2006).

Konträr dazu steht die lokale antimikrobielle Therapie im Zentrum des Behandlungsregimes bei Infektion des Operationsgebietes. Damit ortsspezifisch appliziert werden kann müssen passende Trägersubstanzen gewählt werden, welche die Pharmakodynamik nicht nachteilig beeinflussen aber gleichzeitig eine ausreichende Trägerkapazität bieten, um möglichst hohe Medikamentenkonzentrationen zu erzielen, ohne mechanische Minderbelastbarkeit zu verursachen. Eine Substanz die sich dabei als geeignet erwiesen hat ist PMMA, wobei momentan, wie auch in dieser Studie, an Alternativen geforscht wird (Fölsch et al. 2015a). Der Knochenzement wird vor Reimplantation regelhaft mit Antibiotikum gemischt, wobei ein Verhältnis von eins zu neun, zur Gewährleistung der Primärstabilität, nicht überschritten werden darf (Beispiel: 1 - 2 g Vancomycin auf 40 g PMMA- Knochenzement) (Renz et al. 2016a; Born et al. 2016). Weiter müssen die antimikrobiellen Mittel aufgrund der exothermen Reaktion, bei Polymerisation des PMMA, wasserlöslich sein, um eine Diffusion in das umgebende Gewebe zu ermöglichen (Parvizi und Gehrke 2014).

Ziel ist es in Kombination mit systemisch angesetzten Antibiotika einen hohen Wirkstoffspiegel vor Ort, unter Schonung anderer Organsysteme, bei niedriger Toxizität zu schaffen (Cui et al. 2007; Savarino et al. 2009; Wodtke und Löhr 2008).

3.2 Hüftendoprothetik- zementierter Geradschaft

Die prothetische Versorgung der Hüfte ist der häufigste Endoprothetikeingriff Deutschlands und hat bezüglich seiner Zielsetzung, Schmerzfreiheit sowie eigenständige Bewältigung des Alltags, enorme sozioökonomische Relevanz (Fuchs et al. 2013).

Dabei ist die Wahl des richtigen Prothesensystems maximal patientenbezogen und abhängig von Kriterien, wie Aktivitätsniveau, Alter, Qualität der Knochensubstanz bzw. Defektregion (Wirth und Mutschler 2009). Bestimmt durch die Defektregion entscheiden sich, ob eine Teilprothese (Bipolarkopfes, Oberflächenersatz) oder Vollprothese, im Sinne einer Totalendoprothese (TEP) indiziert ist. Hinsichtlich einer TEP ist nachfolgend die Schaftform und deren Verankerungstechnik zu erörtern. Hierbei treten die beiden Kriterien Alter und Knochensubstanz in den Vordergrund. Patienten unterhalb des 60.

Lebensjahres, welche eine gute Knochendichte ohne größere ossäre Defekte aufweisen, werden inzwischen bevorzugt mit Kurzschaften versorgt.

Diese werden ausschließlich nicht zementiert verwendet, wobei Sie dank Ihrer proximalen, metaphysären Verankerung, welche eine physiologische Kraftübertragung gewährt, eine gute Primärstabilität bieten. Sekundär zeigt sich eine ossäre Integration zwischen den auswachsenden Knochenbälkchen und dem rauhen, die Prothese überziehendem Knochenersatzmaterial, Hydroxylapatit. Je nach Literatur wird so eine Vollbelastung nach vier bis sechs Wochen in Aussicht gestellt. Ein großer Vorteil ist der geringere Knochenverlust, welcher eine mögliche spätere Revisionsoperation deutlich erleichtert. Der Geradschaft findet seine Anwendung hingegen vorzugsweise im älteren Patientenkollektiv ab dem 60. Lebensjahr oder bei Patienten mit herabgesetzter Knochendichte, wie sie bei Osteoporose auftritt. Weitere Indikation sind ausgeprägte ossäre Defekte, welche nach Wiederaufbau des knöchernen Lagers, mit Hilfe nativer oder allogener Knochentransplantate, präferiert mit einem zementierten Geradschaft versorgt werden, vergleichbar dieser Studie. (Youssef et al. 2014; Lewinski 2018). Die Form ist konisch auslaufend, symmetrisch und die Kanten sind über die gesamte Länge abgerundet. Eine Cobaltbasislegierung bildet die glatte Prothesenoberfläche, welche die Bildung eines geschlossenen Zementköchers während der Implantation ermöglicht. (Frei et al. 2006). Die Verankerung erfolgt in Abhängigkeit der Form sowohl meta- als auch diaphysär, wobei die Ansiedelung im diaphysären Bereich mit dem Risiko des Stress-Shieldings einhergeht. (Weller 2003; Gross und Abel 2001b). Je nach oben beschriebenen patientenspezifischen Gegebenheiten, kann zwischen einer zementierten und nicht zementierten Variante unterschieden werden.

Die Zementierung bietet den Vorteil der Risikominderung bezüglich einer Prothesenlockerung auf Grund vorzeitiger Überbelastung durch den Patienten. Unmittelbar nach der Operation ist der Zement ausgehärtet und eine Vollbelastung möglich. Diese schnelle Mobilisierung kommt vor allem betagten Patienten erheblich zugute, da der Start in die Frührehabilitation beschleunigt wird.

3.3 Palacos®- Knochenzement

Palacos®- Knochenzement basiert auf der Grundlage des Poly-Methyl-Meta-Acrylats (PMMA), welches 1902 durch den deutschen Chemiker Otto Röhm als Plexiglas bekannt wurde.

Seit 1936 wird es als Paladon® im Bereich der Zahnprothetik angewandt. Mit der Umstellung auf ein Zweikomponentensystem im Jahre 1949, bestehend aus PMMA-Zement und einem Katalysator, konnte das Gemisch mit dem Namen Palavit®, welches bei Raumtemperatur in einer exothermen Reaktion selbsthärtend polymerisiert, manuell geformt werden, wodurch die ersten orthopädischen Oberflächenersatz- Operationen mit Acrylglaskappen erfolgten (Frazer et al. 2005).

Weltweite Anerkennung erlangte das Nachfolgeprodukt Palacos® durch den englischen Orthopäden Charnley 1958, welches in seiner Zusammensetzung kaum verändert bis heute die Basis der Prothesenfixierung darstellt (Charnley et al. 1968). Das Zweikomponentensystem definiert ein Pulver, bestehend aus PMMA, Benzoylperoxid als Initiator, Röntgenkontrastmittel und einem fakultativen Antibiotikum (Gentamicin), sowie eine Flüssigkeit mit dem Hauptbestandteil Methylmethacrylat (MMA), welche primär mit PMMA über C-C-Bindungen verknüpft wird (Kuehn et al. 2005).

Nach seiner Applikation, auf welche im folgenden Kapitel eingegangen wird, bildet der Knochenzement einen formschlüssigen Übergang zwischen Prothese und knöchernem Lager. Dabei zeigte sich eine Intrusionstiefe von 2mm und eine Übertagung der Schaftspitze von 25mm durch den Zement, als Mantelstärke, ideal (Breusch et al. 2001). Eine Minderung erhöht das Risiko der aseptischen Lockerung auf Grund einer ungenügenden Fixation bzw. Primärstabilität, wohingegen eine Steigerung der Intrusion, bedingt durch das exotherme Geschehen mit Temperaturen zwischen 67 und 124°C, mit einer Knochennekrose vergesellschaftet ist. Hinsichtlich der Langzeitstabilität stellt sich weiter die Frage welcher Anteil die größte Störanfälligkeit mit sich bringt. Da ermüdungsbedingtes Implantatversagen nach Einführung von Dauerfestigkeitsprüfungen und Frakturereignisse des Knochens dank biomechanisch-physiologische Adaptionsmechanismen kaum dokumentiert sind, präsentiert sich der Zement als originäre Verbundschwachstelle (Frazer et al. 2005). Streicher bzw. Gruen et al. zeigten, dass sich verschiedenste Kriterien negativ auf die Zementqualität auswirken, wodurch eine Festigkeitsminderung von bis zu 69% zu erwarten ist (Buchhorn et al. 1992). Da

besagte Aspekte sehr mannigfaltig sind, hier nur einige Vertreter: Blasenbildung im Zement, Inhomogenität durch Blut, Fett, etc., chargenabhängige Unterschiede und Erfahrung des Operateurs. Kenntnisse, inwiefern die Beimengung von Palmitat die Belastbarkeit verändert, wurden laut Literatur bis dato nicht erlangt (Park 1992).

Entscheidend bei einer stattgehabten Reduktion der Zementqualität sind die Grenzflächen zwischen Zement und Prothese (mikrostrukturierte Oberfläche) bzw. Zement und Knochen (Trabekelstruktur), an welchen die Minderverzahnung des jeweiligen Interfaces zu Auslockerung (engl.: Debonding) des Zementknochens, mit erhöhtem Zementabrieb, Atrophie (Rückbildung) der knöchernen Strukturen und bindegewebsartigen Inkorporationen führen kann (Jones et al. 1992; Oishi et al. 1994).

3.4 Palmitat

Palmitate oder Hexadecanoate entsprechen den Estern und Salzen der Palmitinsäure. Diese sind eine gesättigte Fettsäuren mit der Summenformel $C_{16}H_{32}O_2$. Palmitinsäure ist ein Metabolit im Rahmen der Liponeogenese, zur Schaffung etwaiger Energiereserven aus überschüssigen Kohlenhydraten, womit es zu knapp 30% dem Depotfett zuträglich ist (Titov 2013).

Als Palmitinsäurerest ist es Bestandteil vieler tierischer und pflanzlicher Fette, wie Palmöl (41-45%), Schweineschmalz (25-30%), Rindertalg (25-30%) und Avocadoöl (10-25%). Der physikalische Schmelzpunkt liegt in einem Bereich von 62,5°C bis 63°C (Müller et al. 1987).

Verwendung finden Palmitate heutzutage vorzugsweise in der Kosmetik, wohingegen Sie früher zur Herstellung der Brandwaffe Napalm eingesetzt wurden. In der Medizin ist Palmitat eher unbekannt. Es wird allerdings versucht, entsprechend dieser Studie, dieses als Trägersubstanz diverser Medikamente nutzbar zu machen (Titov 2013; Fölsch et al. 2015a). Sein großer Vorzug ist die Resorbierbarkeit nach Einbringung in den Organismus.

3.5 Femorales Impaktionsverfahren

1975 beschrieben Hastings und Parker erstmals, während einer acetabulären Defektbehandlung, den Vorläufer des heutigen femoralen Impaktionsverfahrens

(Hastings und Parker 1975). Das Verfahren wurde 1978 aufgegriffen und um die Möglichkeit allogenes Knochenmaterial einzubringen erweitert (Gie et al. 1993a). Mit der ersten erfolgreich zementierten Hüftarthroplastik unter Verwendung von Allotransplantat durch Mendes et al., war der Grundstein gelegt, auf welchem Slooff et al., 1984 in Exeter, die moderne Variante des Impaction-Bone-Graftings etablierten (Mendes et al. 1984). Im Rahmen diverser Studien konnte das Verfahren stetig verbessert werden, bis es 1987 auch auf femorale Knochendefekte angewandt werden konnte (Slooff et al. 1984).

3.5.1 Prozess entsprechend biomechanischer Aspekte

Das Impaction-Bone-Graftings stellt eine Methode dar, mit deren Hilfe knöcherne Defektzonen, auf Grund zu geringer Restknochenstruktur, aufgefüllt und damit ausgeglichen werden können. Dies erfolgt sowohl in der plastischen Rekonstruktion als auch vorrangig im Rahmen der Endoprothetik, zur Schaffung eines bestmöglichen Knochenlagers, als Grundgerüst der Prothesenschäfte. Das Verfahren umschreibt das Einbringen autologer oder allogener spongiöser Knochenchips, welche nativ oder thermisch behandelt, in verschiedenen Größen angeboten werden. Dabei ermöglicht eine spezielle Knochenmühle das Anfertigen verschieden großer Allografts, wobei sich Kombinationen aus den Größenintervallen zwischen 3-5mm, 5-8mm und 8-10mm klinisch bewährt haben (Jones 2017).

Um ein ideales Prothesenlager zu erlangen, empfiehlt es sich ein empirisch fundiertes Mischungsverhältnis der einzelnen Chipgrößen, für nativ und thermodesinfiziert, anzustreben. Die durch Fölsch et al. ermittelte Konstellation beschreibt nativ ein Gemisch aus Chips der Größe 3–5 mm (70%) und Chips der Größe 8–10 mm (30%) bzw. thermodesinfiziert ein Gemisch welches zu gleichen Teilen (je 33%) aus Chips aller drei Mahlgrößen besteht (Fölsch et al. 2018d).

Die unterschiedlich großen Chips ermöglichen dem Konstrukt eine bessere Verzahnung in sich und mit der umliegenden Kortikalis. Weiter ist strukturell ein poröses Erscheinungsbild zu erkennen, welches zwei wesentliche Vorteile birgt. Zum einen ermöglicht es dem Zement bei korrekter Impaktionstechnik ein tiefes Eindringen in das Knochenersatzmaterial in gleichmäßige zentrifugale Richtung. Zum anderen schafft es,

mit Eintreten der Wundheilung, ein ideales Gerüst für einwachsende Zellen, ausgehend von der vitalen Kortikalis.

Dennoch wurde mit der Viskoelastizität ein Verhalten beobachtet, das die Prothesenintegration bei zu früher oder intensiver Belastung hemmt. Das Phänomen kennzeichnet sowohl die physikalischen Eigenschaften einer Flüssigkeit, die nicht komprimierbar und in ihrer Verformung reversibel ist, als auch eines Feststoffes, welcher sich irreversibel komprimierbar zeigt. Diese gegensätzlich wirkenden Spezifika verursachen unter Stress Scherkräfte, welche zu erheblichen Komplikationen führen können (Albert et al. 2008).

3.5.2 Osteointegrativer Mechanismus

Um einen Wiederaufbau des defektbehafteten Knochenlagers zu erreichen, bedarf es dem Einwachsen vitaler Osteone, ausgehend von der Mantelkortikalis, entlang bereits beschriebener Gerüststrukturen. Dabei erfolgt die Ossifikation in drei Schritten, der Osteokonduktion, der Osteoinduktion und dem mechanischen Stimulus (Toms et al. 2004; Roffman et al. 1983).

Ersteres definiert sich über das Einsprießen neuer Blutgefäße zur Ernährung der nachfolgenden Zellen. Dessen ungeachtet werden hierbei auch Wachstumsfaktoren wie Bone morphogenetic proteins frei, die ihrerseits den nächsten Schritt, die Osteoinduktion, einleiten. Nach Rekrutierung der Osteoprogenitorzellen differenzieren sich Osteoklasten und Osteoblasten (Rudert et al. 2015b). Osteoklasten lysieren Stück für Stück das allogene Transplantat, wodurch Kavitäten entstehen, die durch, von Osteoblasten, neu synthetisierten Knochen aufgefüllt werden. Durch adäquaten Kompressionsdruck setzt schließlich das Remodeling ein, welches das Ende der Integration darstellt (Ulrich et al. 2008; Toms et al. 2004).

Diese Verfahren wurde als einziges, Knochenverluste kompetent kompensieren zu können, dokumentiert (Lamberton et al. 2011). Dennoch kann das Impaction-Bone-Grafting nicht verallgemeinernd bei jedem Patienten Klientel angewandt werden. So ist eine ausreichend gute Trophik des vorhandenen Restknochens als Basis der späteren Osteointegration unerlässlich, weshalb es bei alten Patienten, Patienten mit schlechter Stoffwechsellage und zu großen ossären Defekten zu Komplikationen kommen kann (Halliday et al. 2003a; Hassaballa et al. 2009). Diese äußern sich meist in

periprothetischen Frakturen und Prothesensenkungen, wobei letzteres maßgeblich die Viskoelastizität als Pathomechanismus aufweist (Ten Have, B L E F et al. 2012b).

3.6 Das Marburger Knochenbank-Systems

Das 1993, in Marburg, von der Firma Telos GmbH entwickelte System, repräsentiert durch das vollautomatisierte Gerät, den Lobator-sd2, desinfiziert allogene humane Spongiosatransplantate mittels thermischen Einflusses. Bei dem auf 94 Minuten determiniertem Vorgang, wird das Allograft zumeist bei kontinuierlicher Erhitzung in einem eigens dafür vorgesehenen Behältnis, welches mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist, für 15 Minuten auf eine Kerntemperatur von 82,5°C gebracht. Dies gewährleistet die Denaturierung der wichtigsten humanpathogenen Erreger wie HIV, CMV, Hepatitis B und C, wobei die biomechanischen Eigenschaften zu mindestens 80% erhalten bleiben (Pruss et al. 2005). Positiver Nebeneffekt ist das Lösen überschüssiger Gewebsreste, sowie eine Minderung des Fettgehalts. Hinsichtlich der Bioaktivität, genauer der biologischen Kriterien zur Osteointegration, ist mit einer Reduktion der ossären Wachstumsfaktoren ab 60°C zurechnen, wodurch die Osteoinduktion allerdings nicht signifikant nachteilig beeinträchtigt wird (Pruss et al. 2003c).

3.7 Die Primärstabilität

Die Primärstabilität beschreibt den unmittelbaren Zeitraum nach Implantation einer Prothese, welcher entscheidend die postoperative Belastungsfähigkeit bestimmt, sowie den grundlegenden Aspekt der nachfolgenden Sekundärstabilität, also der Osteointegration, darstellt. Sie ist charakterisiert durch den Grad der Verzahnung zwischen Zement, welcher starr mit der Prothese verbunden ist und deren Belastungen an selbigen überträgt, und Knochen, wodurch das Zement-Knochen-Interface deskribiert wird. 1993 bewiesen Bergmann et al., dass die in vivo gerierenden Belastungen primär Torsionsmomenten von bis zu 40 Nm entsprechen, welche als Drehmoment im Zement-Knochen-Interface wirken und Mikrorelativbewegungen zur Folge haben (Rohlmann et al. 1996).

Bewegt sich das Implantat mehr als 150 µm relativ zum Knochen, bildet sich ein bindegewebiger Übergangsbereich, der die Sekundärstabilität aufgrund reduzierter Osteointegration verringert, wohingegen Werte unter 28 µm zu einer erhöhten

Knochenresorption, dem "stress shielding", führen, wobei beides eine Implantatlockerung nach sich zieht (Wirtz et al. 1998; Lindahl 2007). Laut Pilliar et al. stellen Bewegungen zwischen 28 – 150 μm , soweit ein ausreichend starker Zementmantel gegeben ist, eine optimale Grundlage für die anschließende Osteointegration dar (Fottner et al. 2009).

Die Stabilität des Implantats hängt also davon ab, wie stark es sich im Verhältnis zu den umgebenden Geweben bewegt, von den einwirkenden Kräften, von den verwendeten Materialien, von der Operationstechnik, sowie maßgeblich von der Qualität und Ausdehnung der Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen (Wirtz et al. 1998).

3.8 Die Rotationsmessmaschine

Wie im vorhergehenden Abschnitt (3.8 Die Primärstabilität) erläutert, unterliegt der neu eingebrachte Prothesenverbund vorrangig alltagsabhängigen Torsionskräften. Diese spiegeln sich, je nach Grad der Primärstabilität, im Ausmaß der Mikrorelativbewegung und der daraus resultierenden Integration oder Lockerung wider (Bergmann et al. 2007). Um die bereits erwähnten Kriterien, welche ihrerseits Einfluss auf beschriebenes Geschehen nehmen, entsprechend ihrer Gewichtung bewerten zu können, bedarf es einem standardisierten Verfahren zur Applikation geeigneter Kräfte. 1999 entwickelten Thomsen et al. eine Methode, mit deren Hilfe es gelang, Rotationsbelastungen gezielt und reliabel auf einen Gegenstand wirken zu lassen. Das Prinzip basiert auf drei Basisbereichen. Der Belastungseinheit, mit welcher die aufzubringende Kraft gemessen wird, den taktilen Messsensoren, welche zur Messung der Bewegungsgröße verwandt werden und dem mathematischen Auswertalgorithmus, der aus den erhobenen Daten die mikrorelativen Bewegungen berechnet (Görtz et al. 2002).

Anhand dieser Erhebungen lassen sich sowohl die Hauptverankerungszonen der Prothesen, als auch Bereiche minderwertiger Verzahnung ermitteln, bei gleichzeitig geringer Fehlerbreite.

Bei diesem Versuchsaufbau wird ein axiales Drehmoment auf die Prothese aufgebracht, um den Lastfall künstlich hervorzubringen. Dabei wird auf das Implantat ein Hebelarm montiert, an dessen lateralen Enden je ein Hacken befestigt ist. An diesen werden die beiden Enden eines Stahlseils befestigt, welches wiederum über Umlenkungen mit einem Linearmotor verbunden ist. Fährt der Motor nun in axialer Richtung, resultiert ein auf die

Prothese wirkendes Drehmoment, wodurch sich sowohl eine Bewegung des Prothesenschafts, als auch des Knochens dokumentieren lässt. Da beide verschieden große Bewegungsausmaß zeigen, ermöglichen die daraus resultierenden Unterschied eine Schlussfolgerung bezüglich der Mikrorelativbewegung (Jakubowitz et al. 2008).

4 Material und Methode

Zur Bearbeitung der dargelegten Aufgabenstellung, bedarf es vorab einer Einführung in die während der Versuchsphase eingesetzten Materialien und angewandten Methoden.

4.1 Die Spongiosa

Zur Schaffung eines bestmöglichen Prothesenlagers im Markraum der verwendeten Femora, wird im Rahmen des Impaction-Bone-Graftings speziell präparierte, allogene Spongiosa benötigt. Die einzelnen Arbeitsschritte werden im Folgenden geschildert.

4.1.1 Berechnung der erforderlichen Volumina

Vorab musste das ungefähre Volumen aller Femurmarkräume ermittelt werden, wobei vereinfacht eine zylindrische Form der Knochenschäfte angenommen wurde.

Nach Einsetzen der Werte für den Radius (r) von 12,5mm und der Höhe (h) des Markraums von 170mm, konnte über die Formel $V=\pi r^2 \cdot h$ ein Volumen von 83448,554 mm³, welches vereinfacht 83,44 cm³ entspricht, pro Femur berechnet werden. Unter Berücksichtigung der angestrebten Zahl an Modellen (42 Stück) ergab sich nach Multiplikation ein Wert von knapp 3504,48 cm³ an anfallendem Volumen hinsichtlich aller Knochen. Um nun einen Rückschluss auf die erforderliche Stückzahl an erforderlichen Femurköpfen zuziehen, war das Volumen an Spongiosa pro einzeltem Femurkopf in Erfahrung zu bringen.

Eine Erleichterung des Vorgehens anstrebend, wurden auch hierbei schematisierend die capita als Kugel dargestellt. Zur Errechnung der Werte wurde für den einzusetzenden Radius (r) der Femurköpfe, der Durchschnittswert von 19mm gewählt. Über die dargestellte Formel, $V=4/3 \cdot \pi \cdot r^3$, ergab sich ein pro Kopf-Volumen von 28730,912 mm³, welches simplifiziert 28,73 cm³ entspricht.

Die Division des Volumens aller Markräume, mit dem pro Kopf-Volumen beläuft sich auf 121,97, gerundet 120 Objekte. Um ein unerwünschtes Stagnieren des anschließenden Arbeitsprotokolls auf Grund von Materialmangel zu vermeiden, wurden über einen Fleischverarbeitungsbetrieb (Lahn Fleisch GmbH & Co. KG, Wetzlar, Deutschland) großzügig 240 Femurköpfe geordert.

4.1.2 Präparation der capita feminium

Die gelieferten Oberschenkelknochen entstammten einem Kollektiv aus männlichen und weiblichen Ferkeln, im Alter von 6-7 Monaten und einem Durchschnittsgewicht von 90kg, 12 Stunden nach Schlachtung.

Initial wurden die proximalen Teile der Knochen mit einem chirurgischen Standardskalpell (FEATHER® Safety Razor Co. Ltd., Osaka, Japan) von grobem Weichteilgewebe befreit. Anschließend erfolgte unter Verwendung einer oszillierenden Säge (Multitalent FMT 250SL, C.&E. Fein GmbH, Schwäbisch Gmünd-Bargau, Deutschland) die Absetzung der Hüftköpfe entlang der ermittelten Resektionslinie, welche zwischen Trochanter major und minor verlief (Abb. 2).

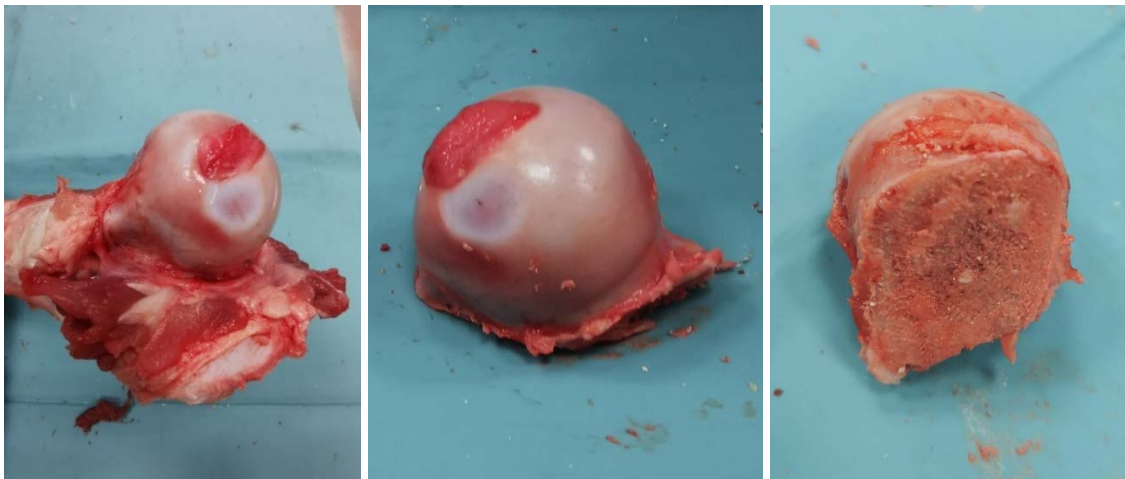


Abbildung 2: Links: Unbehandeltes Femur; Mitte/ Rechts: Abgesetzter Femurkopf

Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die gewonnenen capita bei -20°C kryokonserviert.

4.1.3 Die Thermodesinfektion

Gemäß des Arbeitsprotokolls wurden alle kryokonservierten Knochenbestandteile vor der weiteren Bearbeitung für 16 Stunden bei Raumtemperatur ($21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$) aufgetaut.

Aus der Grundgesamtheit der 240 Stück Femurköpfe erfolgte eine randomisierte Aufteilung in zwei Gruppen, von je 120 Objekten. Davon wurde wiederum eine Gruppe der Thermodesinfektion zugeführt, die andere verblieb nativ. Der eigentliche Desinfektionsprozess geschah mit Hilfe des etablierten Marburger Knochenbank-Systems (Lobator sd-2 Bonebank-System, Telos GmbH, Marburg, Deutschland) (Abb. 3)



Abbildung 3: Lobator sd-2

Hierbei wurde der zentrale Kunststoffbehälter mit 0,9%iger Natrium-Chlorid-Lösung (B. Braun, Melsungen, Deutschland) bis zu einer vorgegebenen Markierung gefüllt. Anschließend waren mit jedem Desinfektionsdurchlauf 3 Femurköpfe in die isotone Kochsalzlösung gegeben und thermisch behandelt worden. Der Prozess selbst dauerte, bei stetig steigender Temperatur, 94 Minuten an. Hierbei musste das Zentrum des Kopfes für mindestens 15 Minuten 82,5°C erfahren. Um die zu desinfizierenden Materialien gleichmäßig mit konstanter Temperatur zu umspülen, rotierte im unteren Bereich des Kunststoffgefäßes ein Magnet.

Die beschriebenen Werte sind validiert, um HIV-1, Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis, CPV, CMV und humane vegetative pathogene Bakterien abzutöten und eine Virus- und Bakterieninaktivierung zu erreichen, ohne dass die Knochenmechanik mehr als maximal 20% verringert wird (Pruss et al. 2003a; Pruss et al. 2003c).



Abbildung 4: Links: Caput vor Thermodesinfektion im Plastikbehälter; Rechts: Thermodesinfizierte porcine Femurköpfe

Nach einem jeden Desinfektionsdurchlauf wurden die porzinen Femurköpfe nochmals händisch von verbliebenem Weichteilgewebe befreit (Abb. 4). Das Behältnis wurde geleert, gespült und erneut gefüllt.

4.1.4 Verarbeitung zu Spongiosa-Chips

Vorbereitend wurden die beiden Gruppen an nativen und thermodesinfizierten Femurköpfen für 16 Stunden, bei Zimmertemperatur ($21^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), in eine 0,9%ige Natrium-Chlorid-Lösung verbracht und aufgetaut. Anschließend folgte der eigentliche Mahlprozess der Knochen hin zu Spongiosa-Chips.

Anwendung fand die bereits in früheren Studien (Fölsch et al. 2016d; Fölsch et al. 2021a; Fölsch et al. 2018b; Cornu et al. 2009b) angeführte Noviomagus Knochenmühle (Noviomagus Knochenmühle, Spierings Orthopädie, Nijmegen, Niederlande) (Abb. 5), welche mit drei auswechselbaren Mahltrommeln, das Anfertigen verschiedener Größenintervalle, bezüglich der Spongiosa-Chips, erlaubte.



Abbildung 5: Noviomagus Knochenmühle

Die Mahltrommeln definieren sich wie folgt in Noviomagus Milling Drum Fine (SBM-9801-03) mit einem Größenintervall von 3-5mm, Noviomagus Milling Drum Coarse (SBM-9801-04) mit einem Größenintervall von 5-8mm und Noviomagus Milling Drum Extra Coarse (SBM-0903-11) mit einem Größenintervall von 8-10mm Chipgröße (Abb. 5). Die Gruppe der nativen Knochen wurde als erste bearbeitet.

Um die bereits erläuterten Chipgrößen von 3-5mm und 8-10mm im korrekten Mischungsverhältnis von 7 zu 3 zu erlangen, wie im Kapitel 3.6 beschrieben, wurden initial 30 Femurköpfe auf eine Größe von 8-10mm gemahlen.

Dabei war ein Femurkopf in seiner Gesamtheit in den Mahltrichter der Mühle eingeführt worden. Anschließend bewirkte das manuelle Drehen des Mühlarms die Rotation der Trommel im Inneren des Mühlgehäuses, wodurch der Knochenkopf in dasselbe gezogen und zerkleinert wurde. Zur Unterstützung des Vorgangs ist über einen Kolben, welcher oberhalb des Knochens in den Zuführungstrichter eingebracht wurde, Schub in Richtung der Mahltrommeln ausgeübt worden. Die so erzeugten Spongiosachips wurden dem Ende der Mahltrommel entnommen und in einer Plastikwanne gesammelt.

Nach Beendigung des ersten Mahlprozesses ergab sich ein Netto-Gewicht von 1095g Chips, welches gleichsam das notwendige 30% Aliquot an 8-10mm großen Partikeln darstellte. Mittels einer Dreisatzberechnung wurde gezeigt, dass die restlichen 70% an 3-5mm Spongiosa mit einem Netto-Gewicht von 2555g in das spätere Gemisch mit einfließen müssen. Im nachfolgenden Zerkleinerungsprozess, entsprechend des bereits beschriebenen Prozederes, wurden bis zum Erreichen des Zielgewichtes weitere 81 Femurköpfe verarbeitet.

Beide Gruppen an Mahlgrößen konnten hiernach unter fließendem Wasser gespült und durch ein vorgefertigtes konkaves Edelstahlnetz gesiebt werden, um Partikel kleiner 2mm auszusortieren. Im Falle der 8-10mm Spongiosa ergab sich dabei ein Absatz von 182g und bezüglich der 3-5mm Chips ein Absatz von 425g. Die Reinmenge des 30%igen Anteils belief sich daher auf 1095g bzw. auf 2558g hinsichtlich des 70%igen Anteils.

Tabelle 5: Übersicht der Spongiosaverarbeitung

nativ						
Chipgröße (mm)	Chipanteil (%)	Anzahl capita	Initialgewicht (g)	Absatz (g)	Reingewicht (g)	Gesamtgewicht (g)
3-5	70	81	2983	425	2558	3653
8-10	30	30	1277	182	1095	
thermodesinfiziert						
Chipgröße (mm)	Chipanteil (%)	Anzahl capita	Initialgewicht (g)	Absatz (g)	Reingewicht (g)	Gesamtgewicht (g)
3-5	33	34	1299	128	1171	3518
5-8	33	34	13005	130	1175	
8-10	33	35	1299	127	1172	

Abschließend wurden beide Größen in eine gemeinsame Plastikbox verbracht, händisch für zwei Minuten vermengt und auf ein Gesamtgewicht von 3653g gewogen. Darauf folgte ein weiterer Zyklus an Kältekonservierung. Selbiger Ablauf fand auch bei der thermodesinfizierte Reihe Anwendung. Ziel war es ein 1:1:1 Mischungsverhältnis von 3-5mm, 5-8mm und 8-10mm zu verschaffen. Entsprechend dieser Vorgabe zeigten sich folgende Werte (Tab. 5, 6):



Abbildung 6: Von links nach rechts: Spongiosachips (thermodesinfiziert) der Größe 3-5mm, 5-8mm, 8-10mm

Nach Beendigung der Chip-Zurichtung ergab sich eine Restmenge an Femurköpfen von, thermodesinfizierten 9 Stück und nativen 17 Stück.

4.2 Das Palmitat

Als optionale Trägersubstanz für Antibiotika wurde das Palmitat in verschiedenen Anteilen den beiden Spongiosagemischen beigemischt.

Dafür wurde bei beiden Versuchsreihen (nativ, thermodesinfiziert) ein gewisser Betrag des jeweiligen Gesamtgewichtes entnommen, ohne Palmitatzusatz (0%) belassen, bzw. mit 33% und 66% Zusatz versehen.

4.2.1 Berechnung der erforderlichen Volumina

Eingangs wurde das native Mischungsverhältnis zu Gunsten des 33% Palmitatanteils berechnet. Dazu sind 560g des nativen Gemisches, wiederum für 16h bei Raumtemperatur, der Kryokonservierung entnommen worden. Anschließend wurde

dieses Gewicht mit 0,33 multipliziert, um die benötigte Palmitatmenge zu erörtern. Dies ergab einen Wert von 184,80 g zuzugebendes Palmitat. Eben dieses Vorgehen brachte für das thermodesinfizierte Gemisch, bei einem Gewicht von 1186g, ein zu entrichtendes Additiv von 391,38g. Gleichsam berechnete sich folglich der prozentuale Anteil von 66% Palmitat. Der nativen Reihe wurde bei einem Gewicht von 1150g, 759g und der thermodesinfizierten Reihe bei einem Gewicht von 1020g, 673g Zusatz beigemessen.

4.2.2 Einbringen des Palmitats

Um nach Vermengung von Spongiosa und Palmitat eine homogene, gleichmäßige Verteilung des Palmitats gewährleisten zu können, musste dieses aus seiner festen Form, in eine besser zu verarbeitbare Form, den flüssigen Zustand, überführt werden.

4.2.2.1 Der Schmelzvorgang

Zu Beginn wurde ein 1000ml Fisherbrand-Glas mit 200ml Wasser befüllt und auf eine Heizplatte gestellt. Mit Aktivierung der Heizplatte ist ein Thermostat, freischwebend, im Wasserband platziert worden, um die Temperaturentwicklung dokumentieren zu können.

Mit Erreichen einer kontinuierlichen Wassertemperatur von 63°C, war wiederum ein kleineres Fisherbrand-Glas, von der Volumeneinheit 250ml, zu etwa einem dritt mit pulverförmigem Palmitat versehen worden. Dieses wurde seinerseits mittig, ohne direkten Glas- Glas- Kontakt, in das wassergefüllte Behältnis, unter strengem Ausschluss von Wasserbeimengung, überführt. Um den Schmelzprozess zu unterstützen ist der Boden des 1000ml Glas mit einem Magneten bestückt worden, der mit Hilfe einer Magnetfunktion der Heizplatte, in Rotation gebracht wurde und so eine sukzessive Umspülung des pulvergefüllten Behältnisses ermöglichte (Abb. 7). Nach etwa 2 Minuten im Wasserbad konnte eine Verflüssigung des dem Glas anliegenden Palmitats beobachtet werden. Nach weiteren 10-12 Minuten hatte sich der Aggregatzustand des gesamten Inhalts, hin zur flüssigen Form, verändert.

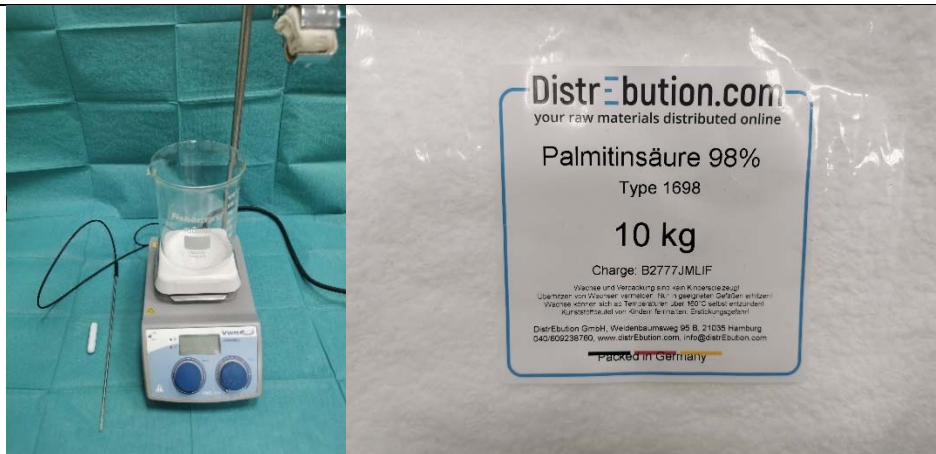


Abbildung 7: Links: Heizplatte, Fischerglas, Thermostat, Magnet; Rechts: Palmitinsäure unbehandelt

4.2.2.2 Vermengung von Spongiosa und Palmitat

Die Vermengung geschah schrittweise, je nach Volumenmenge, in drei bis fünf Zyklen.

Dafür war das entsprechende Spongiosagemisch in eine große Plastikwanne gegeben und möglichst weitläufig verteilt worden. Anschließend entnahm man das 250ml Fisherbrand-Glas mit dem verflüssigten Palmitatinhalt unter Zuhilfenahme eines Handschuhs aus dem Wasserbad. Alsdann wurden die Knochenespäne großflächig mit der Flüssigkeit übergossen. Sobald das Behältnis geleert war, begann man händisch die eigentliche Vermengung der beiden Stoffe, bis augenscheinlich eine ideale homogene Verteilung entstand (Abb. 8). Dargestellter Ablauf musste möglichst rasch, binnen 30 Sekunden von statten gehen, da das Palmitat nach Entnahme aus dem Wasserglas umgehend wieder den ursprünglichen Aggregatzustand anstrebte und folglich eine Mischung unmöglich gemacht hätte.

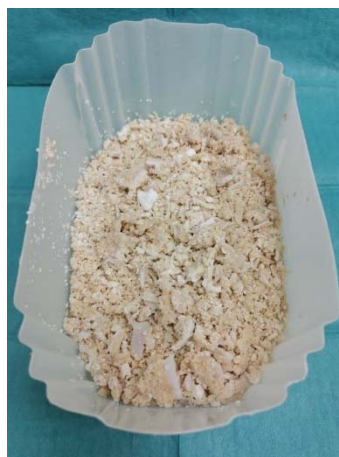


Abbildung 8: Thermodesinfizierte Spongiosachips mit 33% Palmitin

4.3 Der Femurschaft

Im folgenden Kapitel wird, angelehnt an das Vorgehen bei Hüft-TEP Operationen, die Präparation, Marklagerorganisation im Sinne der Impaktierung und die Prothesenimplantation beschrieben. Dabei wurden stellvertretend Rinder Femora behandelt, da diese einen adäquaten Rückschluss auf humane Verhältnisse zulassen.

4.3.1 Die Osteotomie

Im Rahmen der Fallzahlanalyse, während der Poweranalyse, wurden auf Grundlage der vorhergehenden Versuchsanordnungen folgende Parameter festgelegt:

α -Fehler: 0,05

Power: 0,8

Daraus erschloss sich, bei vorliegen zweier Modelreihen (nativ vs. thermodesinfiziert) mit jeweils drei unterschiedlichen Merkmalsausprägungen (0%, 33%, 66% Palmitatzusatz), eine Fallzahl von 7 je Merkmalsgruppe. Die Gesamtfallzahl der zu untersuchenden Modelle belief sich daher auf $n = 6 \times 7 = 42$.

Die Firma Lahn-Fleisch (Lahn Fleisch GmbH & Co. KG, Wetzlar, Deutschland) lieferte 43 Stück Rinderfemura von 18 Monate alten und 550 kg bis 650 kg schweren, adulten Rindern, welche in einem Zeitraum von maximal 12 Stunden vor Lieferung geschlachtet wurden (Abb. 9).

Vor Präparationsbeginn betrug das durchschnittliche Gewicht der Knochen 3,9 kg, bei einer Durchschnittslänge (medialer Femurkondylus zu Ligamentum capitis femoris) von 45 cm. Um eine geeignete Markhöhle für die im Anschluss geplanten Prothesenimplantationen zu ermöglichen, wurde im Zuge der Osteotomie, unter Zuhilfenahme einer oszillierenden Säge (Multitalent FMT 250 SL Start - Oszillierer - 250 W, Fein, Schwäbisch Gmünd-Bargau), das caput femoris submetaphysär abgesetzt (Abb. 9). Die Schnittführung orientierte sich dabei in horizontaler Ausrichtung knapp unterhalb des Trochanter minors. Zusätzlich Abtrennung der lateralen Kondylenflächen (medialis und lateralis) war in Längsrichtung vorgenommen worden, um eine ideale Passform entsprechend der späteren Gipsform zu erzielen (Abb. 9).



Abbildung 9: Links: Unbehandeltes bovines Femur; Mitte: Femur nach Osteotomie; Unten: Oszillierende Säge

Nach Beendigung der Osteotomie betrug das durchschnittliche Gewicht eines Knochens 3,4 kg bei einer Durchschnittslänge von 34 cm. Abschließend wurden mit einem Skalpell grobe Weichteilgewebereste entfernt, bevor die Präparate bei -20°C kryokonserviert worden sind.

4.3.2 Präparation des Markraums

Nach der Entnahme aus der Kryokonservierung wurden die osteotomierten Femura für 16 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Um die Schäfte für das nachfolgende Impaction-Bone-Grafting, sowie die Implantation vorzubereiten, war der Markraum, bis in eine Tiefe von 17 cm, sukzessive von proximale nach distal, unter Verwendung diverser scharfer Löffel, von Knochenmark und Gefäßen befreit worden (Abb. 10).

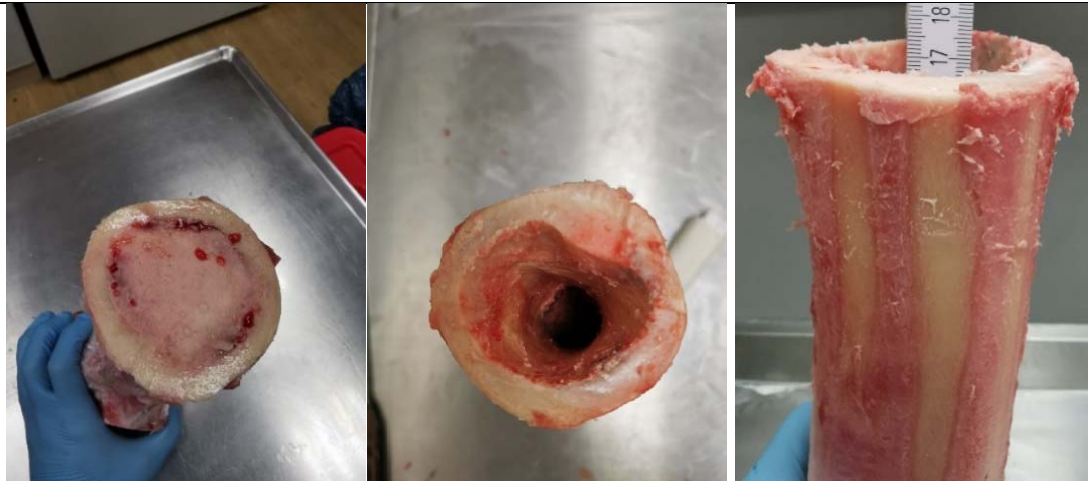


Abbildung 10: Links: Bovines Femur vor Markraumfreilegung; Mitte: Femur nach Markraumfreilegung; Rechts: Tiefe des Markraumes

Die Integrität der umliegenden Kompakta wurde dabei nicht verletzt.

4.3.3 Der Femur-Gips-Verbund

Zur Schaffung einer stabilen Basis für spätere Belastungsproben, wurde jedes Modell individuell in einem Gipssockel verankert.

4.3.3.1 Ausrichtung in Gipsschale

Ziel war es, jedes Präparat standardmäßig zu fixieren. Als Gipsschalung fungierte eine quadratische Aluminiumform, deren Seiten mit Schrauben montiert waren. Eingangs wurden die Innenflächen der Schalung sorgfältig mit Ballistol (Universalöl, BALLISTOL GmbH, Aham, Deutschland) bestrichen, um ein Verkleben zwischen Gips und Aluminium zu vermeiden. Die eigentliche Ausrichtung erfolgte mit Hilfe zweier, im Rechtenwinkel zueinander platzierter, Kreuzlinien-Laser (Quigo, Robert Bosch Power Tools GmbH, Leinfelden-Echterdingen), welche die senkrechte Positionierung der Femura ermöglichte. Dabei wurden die Modelle so ausgerichtet, dass deren Diaphysen bzw. die darin liegenden Markhölen lotrecht zur Unterlage standen (Abb. 11).

4.3.3.2 Anfertigen des Gipssockels

Nach erfolgter Ausrichtung wurde das Gips- Wasser- Gemisch im Verhältnis 5 zu 2, für etwa 3 Minuten, angerührt, bis eine glatte, gut flüssige Masse entstanden war. Das Befüllen der Aluminiumschale geschah abwechselnd von allen vier Seiten, um eine kontinuierliche Umspülung des Knochenmodels zu sichern. Nach Erreichen der

Formgrenzen verblieb der Verbund für weitere 30 Minuten ohne Manipulation auf der Unterlage, sodass eine maximale Aushärtung garantiert war (Abb. 11).



Abbildung 11: Links: Femur in Eingipsschale; Rechts: Femur im Gipssockel

Anschließend ließ sich das Konstrukt ohne wesentliche Kraftaufwendung aus der Form nehmen, worauf sich ein weiterer Zyklus an Kältekonserverung anschloss.

4.4 Die Prothesenmodell

Bei der Wahl des optimalen Prothesentyps sind sowohl biomechanische Aspekte als auch patientenspezifische Faktoren zu berücksichtigen. Dabei spielt neben dem Hauptziel der Schmerzfreiheit vor allem die Primärstabilität eine entscheidende Rolle. Die Auswahl des in dieser Studie verwendeten Prothesenmodell beruhte auf der großen Anzahl der, mit eben diesem System durchgeführten operativen Eingriffe und der damit verbundenen Relevanz bezüglich der klinischen Anwendung. Die hier beschriebene Schaftform entsprach der Gruppe der Geradschäfte, welche den Großteil der endoprothetisch eingebrachten Passformen in der Hüftendoprothetik darstellt.

Das in diesem Versuchsaufbau eingesetzte Prothesenmodell war ein eigens zur Messung der Primärstabilität konzipierter Verbund aus distalem Prothesenstück und daran fixiertem Drehgewinde, zur Befestigung eines Hebelarms als Überträger der Torsionsbewegung in einer Rotationsmessmaschine.

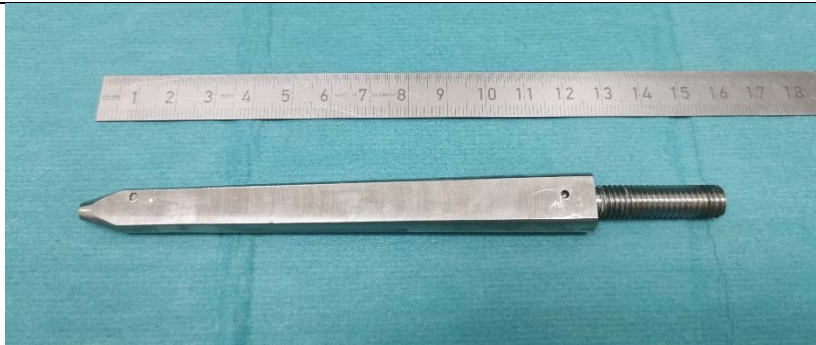


Abbildung 12: Darstellung des Prothesen-Gewindeverbunds

Das Prothesenstück ist nach distal hin konisch zulaufend gewesen. Im Querschnitt lagen sich zwei plane, sowie konvexe Seiten gegenüber. Für die Betrachtung in dieser Arbeit wurde eine reine Schaftlänge von 125mm bei einem distalen Durchmesser der konvexen Passform von 11mm bzw. einem proximalen, nahe des Gewindes gelegenen konvexen Durchmessers von 13,9 mm gewählt. Das Drehgewinde seinerseits maß 30mm in der Länge. Beides bestand aus Edelstahl, bei einem Reingewicht von 93g (Abb. 12).

4.5 Der Prothesenfemurverbund

Dieses Kapitel thematisiert die Impaktierung der vorab bereiteten Spongiosagemische, zur Generierung eines repräsentativen Marklagers für die anschließende Implantation, welche sich in Zementierung und Protheseneinbringung teilt.

4.5.1 Die Impaktierung

Initial wurde mit dem Auftauen der benötigten Spongiosagemische, bei $21\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ Raumtemperatur in 0,9% NaCl-Lösung, für 10 Minuten begonnen. Die gelöste Maße war abermals durch ein Maschengeflecht, mit Maschenweite 2mm, gepresst worden, um untermaßige Partikel abzusetzen. Das fertige Gemisch konnte darauf in ein Bauchtuch (Telasorb[®], Paul Hartmann AG, Heidenheim) geschlagen und ausgepresst werden.

Nachfolgend wurden, entsprechend den Studien von Fölsch et al., um eine ideale Markraumtiefe für das Impaction-Bone-Grafting zu gewährleisten und ein postoperatives Absinken der Prothesen zu meiden, die Markhöhlen, entsprechend dem Prinzip der Markraumsperre, bis zu einer effektiven Tiefe von 17cm mit Sand gefüllt und mit einem freien Impaktorstab verdichtet (Fölsch et al. 2021c).

Zur Durchführung der Impaktion bedurfte es eines speziell angefertigten Impaktorsystems, welches standardisiert hammerschlagähnliche Impulse erlaubte. Dabei handelte es sich um ein Edelstahlgerüst, welches mittels zweier festmontierter, parallel zueinander ausgerichteter Ösen, als Hilfe für die senkrechte Ausrichtung einer 80 cm langen Edelstahlstange, agierte. Diese wiederum diente dem Fallgewicht, eine runde Kombination aus Einzelgewichten mit 803 g Eigengewicht, welches mit jedem Impaktionsimpuls aus einer vorgegebenen Höhe von 218 mm fallen gelassen wurde, als Leitstruktur. Weiter lag an dessen distalem Ende ein Gewinde, auf welches der eigentliche Impaktor, ein zur Prothese identisch aufgebauter Edelstahlbolzen, aufgeschraubt war. Der Impaktor selbst hatte eine Länge von 140 mm bei einem Eigengewicht von 216 g (Abb. 13).



Abbildung 13: Links: Femur mit Impaktor, Fallgewicht und Führungsstab; Mitte: Mit Spongiosachips gefüllter Markraum vor Impaktierung; Rechts: Femur nach Impaktierung

Der eigentliche Impaktierungsvorgang war bezüglich der zuzugebenden Menge an Spongiosa und den damit verbundenen Impaktionsserien, je nachdem ob es sich um die native oder thermodesinfizierte Gruppe handelt, diskrepant. Frühere Studien zeigten, dass sich die stabilsten Spongiosamäntel für native Präparate durch dreimaliges Befüllen des Markraums mit Spongiosa, jeweils zu einem Drittel mit anschließender Impaktierung und für thermodesinfizierte Präparate durch einmaliges Befüllen des gesamten Schaftes bei einmaliger Impaktierung, erzeugen ließen (Fölsch et al. 2018c). Da die Prozedur für unbehandelt belassene Chips komplexer war, wurde exemplarisch darauf eingegangen.

Tabelle 6: Übersicht der Impaktierungsvorgaben; *: thermodesinfiziert

Modellreihe	Bezeichnung	Spongiosa	Chip-Größe (mm)	Chip-Verhältnis	Befüllungs-Intervall	Impaktions-Serien
1	1N_	nativ	3-5/ 8-10	7: 3	1/ 3	dreifach
2	1Th_	thermodes.*	3-5/ 5-8/ 8-10	1:1:1	1	einfach
3	2N_	nativ	3-5/ 8-10	7:3	1/ 3	dreifach
4	2Th_	thermodes.*	3-5/ 5-8/ 8-10	1:1:1	1	einfach
5	3N_	nativ	3-5/ 8-10	7:3	1/ 3	dreifach
6	3Th_	thermodes.*	3-5/ 5-8/ 8-10	1:1:1	1	einfach

Eingangs wurde der Markraum zu einem Drittel mit Spongiosa, welche über einen Löffel abgeschöpft wurde, gefüllt. Im Anschluss ist der Impaktor mittig aufgesetzt und unter den Kraftimpulsen des fallenden Gewichts so häufig eingeschlagen worden, bis das proximale Ende des Edelstahlbolzens auf selber Höhe mit dem Beginn des Markraums war. Die jeweils benötigten Schlagimpulse als auch die hinzugegebene Zahl an Löffelmengen wurde dokumentiert. Anschließend wurde der Impaktor durch retrograde Impulse entfernt und der Ablauf gleichsam zweimal wiederholt. Das Ergebnis war ein aus Allograft gefertigtes Marklager mit vorgeformtem Schaftkanal (Abb. 13).

4.5.2 Die Implantation

Beschreibt die abschließende Einzementierung des Prothesenschafts in den durch das Impaction-Bone-Grafting vorbereiteten Markraum.

4.5.2.1 Einbringen des Knochenzements

Der verwandte Knochenzement ist ein von der Firma Heraeus vertriebener Zweikomponenten-Zement (Palacos® R, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim), bestehend aus dem eigentlichen Knochenzement, welcher in Pulverform vorlag und der Monomerflüssigkeit.

Die Aufbereitung erfolgte mit Hilfe des etablierten Vakuummisch- und Applikationssystems Palamix (Palamix® Vakuumpumpe, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim), welches bei 200 mbar absolutem Druck das Mischen unter kontinuierlich drehenden Auf- und Abwärtsbewegungen, für exakt 30 Sekunden, ermöglichte (Abb. 14).



Abbildung 14: Links: Palacos Knochenzement; Mitte: Monomerflüssigkeit; Rechts: Palamix Vakuumpumpe

Dieses Verfahren garantierte eine homogene und blasenfreie Konsistenz, wodurch mögliche Schwachstellen nach Implantation vermieden werden konnten.

Nach beendeter Vermengung wurde die Zementkartusche von der Vakuumpumpe gelöst und in die Applikationspistole (Palamix® Zementpistole, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim) umfunktioniert, mit welcher der vorgeformte Spongiosakanal retrograd binnen 13-15 Pumpmanövern mit Zement ausgefüllt worden ist, wobei die Schnittkante des bovinen Femurs nicht überschritten werden durfte (Abb. 15).

4.5.2.2 Einbringen der Prothese

Die einzuführende Prothese wurde zunächst mit 2-Propanol 70% gereinigt, um lipidassoziierte Verankerungsdefizite im Prothesen-Zement-Interface zu vermeiden. Anschließend erfolgte die Verschraubung zwischen Prothese und Führungsstab, gleichsam des Impaktors, wodurch das Einbringen in das vorgefertigte Lager entsprechend der lotrechten Ausrichtung, idealisiert ablaufen konnte. Nach korrekter Positionierung wurde der Schaft unter dezentem, kontinuierlichem Druck in den Zement eingeschoben, bis die Eindringtiefe äquivalent zu der des Impaktors war und somit sein proximales Ende plan mit der Femurkante abschloss (Abb. 15).



Abbildung 15: Links: Applikationspistole; Mitte: Mit Palacos gefüllter Markraum; Rechts: Modell während Implantation

Im Implantationsverlauf zeigte sich der Spongiosakörper stabil, ohne dass Gemischaufreibungen beobachtet wurden. Allerdings kam es durch die Verdrängung mittels der Prothese zu regelmäßigem Überquellen des Zementes, welcher sich aber ohne Umstände entfernen ließ. Zur Sicherung einer hinlänglichen Aushärtung ist das Modell 30 Minuten nicht bewegt worden, ehe es wiederum konserviert wurde.

4.6 Das Messprotokoll

Dieses Kapitel beinhaltet alle relevanten Schritte, von der Festlegung der Messpunkte, bis hin zum endgültigen Messvorgang, welche zur Erhebung der zu interpretierenden Daten wichtig sind.

4.6.1 Festlegen der Messpunkte

Um die ab Ende erfolgenden Messungen, trotz einer heterogen beschaffenen Kohorte, objektiv bewerten zu können, bedurfte es eines vereinheitlichten Vorgehens hinsichtlich der Bestimmung der Messpunkte, anhand von festgelegten Referenzmaßen. Zur Ermittlung einer an der Prothesenlänge orientierten Referenzhöhe wurde für jedes Modell mit Hilfe eines Aufreißers ein Punkt am Femurschaft markiert, welcher ausgehend von der Gesamthöhe des Modells, welche die Strecke zwischen Unterlage und Prothesengewindeende darstellte, abzüglich 80mm, vorgegeben war (Abb. 16).



Abbildung 16: Links: Aufreißer; Mitte: Cyanacrylat Kleber; Rechts: Messpins

Zur Eruierung der Mikrorelativbewegung waren Messungen des Bewegungsverhaltens sowohl vom knöchernen Schaft als auch der darin verankerten Prothese nötig. Daher wurden, gleichsam einer Studie von Fölsch et al. aus dem Jahre 2021, zwei prothetische, sowie drei femurale Messpunkte bestimmt (Fölsch et al. 2021b). Der Referenzhöhe entsprechend, konnten mittels des Aufreißers zuzüglich 40 mm bzw. abzüglich 60 mm, Punkte auf der ventralen Seite des Schaftes markiert werden, welche mit Prothese proximal (Pp) und Prothese distal (Pd) dokumentiert waren. Demselben Prinzip nach wurden an den lateralen Seiten die Femurmesspunkte in Höhen zuzüglich 40 mm und abzüglich 60 mm bzw. 80 mm gesetzt.

4.6.2 Anbringen der Messpins

Zur Fixierung der prothetischen Messpins musste vorab die Kortikalis unter Zuhilfenahme eines 8 mm Bohrers (SBEV 1000-2 Schlagbohrmaschine, Metabowerke GmbH, Nürtingen) großzügig aufgebohrt werden, ehe mit einem 2 mm Bohrer (Langhals-Winkelbohrmaschine LWB/E, Proxxon S.A., Wecker, Luxemburg) der Zementmantel für eine bessere Haftung angebohrt werden konnte. Nach Entfernung etwaiger Späne wurde ein längenmäßig angepasster Pin mit Cyanacrylat (Klebfix, Adolf Würth GmbH & Co. KG, Künzelsau, Deutschland) befestigt (Abb. 16).



Abbildung 17: Links: Bohrung für Kortikalispin; Rechts: Bohrung für Zementpin

Analog fand das Vorgehen der femoralen Messpins statt, wobei hier nur die Kortikalis angebohrt werden musste. Jeder Pin wurde nach einer Aushärtungszeit von 5 Minuten auf Festigkeit geprüft, um möglichem Versagen während der Messungen vorzubeugen (Abb. 17).

4.6.3 Das Rotationsmesssystem

Unter Verwendung des Rotationsmesssystems lassen sich alltags übliche Primärbelastungen, wie die Torsionsbewegung, nachahmen, auf Grund derer die meisten Prothesenversagen verursacht werden.

4.6.3.1 Einstellen der Grundposition

Nach oben (Kapitel 4.6.2) beschriebener Befestigung der Messpins, wurde der Prothesen-Knochenverbund abermals in der, in Kapitel 4.3.3 erwähnten, Aluminiumform, welche vorab fest mit einem eigens konzipiertem Aluminiumgerüst auf der Grundplatte der Rotationsmessmaschine (inspekt 20 table blue, Firma Hegewald & Peschke, Mess- und Prüftechnik GmbH, Nossen, Deutschland) verschraubt worden ist, fixiert. Im Anschluss erfolgte die Montage eines, an beiden Enden mit einem Ringhaken versehenen, Hebelarms mit der Gesamtlänge $l = 10$ cm, welcher auf das Gewindestück des Prothesenhalses geschraubt und in der Sagittalebene ausgerichtet wurde, so dass die Haken nach lateral abstanden (Abb. 18).



Abbildung 18: Links: Hebelarm; Mitte: Modell mit Messpins und Hebelarm- Seitansicht; Rechts: Modell mit Messpins und Hebelarm- Ansicht von oben

Anbei konnte eine, in der Frontalebene liegende, Querverstrebung des Torsionsbelastungsmoduls, welche sich zentriert oberhalb des Modells befand, bis etwa 1 cm oberhalb des Verbundes abgesenkt werden. Ermöglicht wurde dies mit Hilfe der Traverse der Universalprüfmaschine, die sich in den beiden seitlich stehenden Aluminiumträgern befanden. Als dann wurden die bilateral gelegenen Ösen eines Stahlseils in die Ringhaken gelegt. Das Seil selbst verlief, über je zwei seitlich am Aluminiumgerüst montierte Rollen, parallel der Aluminiumträger, in Richtung proximal. Von dort erreichte es, nach abermaliger Umlenkung über zwei Rollen der Querverstrebung, seine Mitte zentral oberhalb der Prothese.

4.6.3.2 Ausrichten der Tastfühler

Im Folgenden musste den fünf Pins jeweils ein Feinmesstaster (P2010, Mahr GmbH, Göttingen, Germany) zur Messung etwaiger Mikrobewegung, zugeteilt werden. Um diese positionsstabil zu fixieren, waren Sie in einer Winkelplatte, welche ihrerseits entsprechend der rechtwinkligen Anordnung der Pins ausgerichtet war, verschraubt worden.

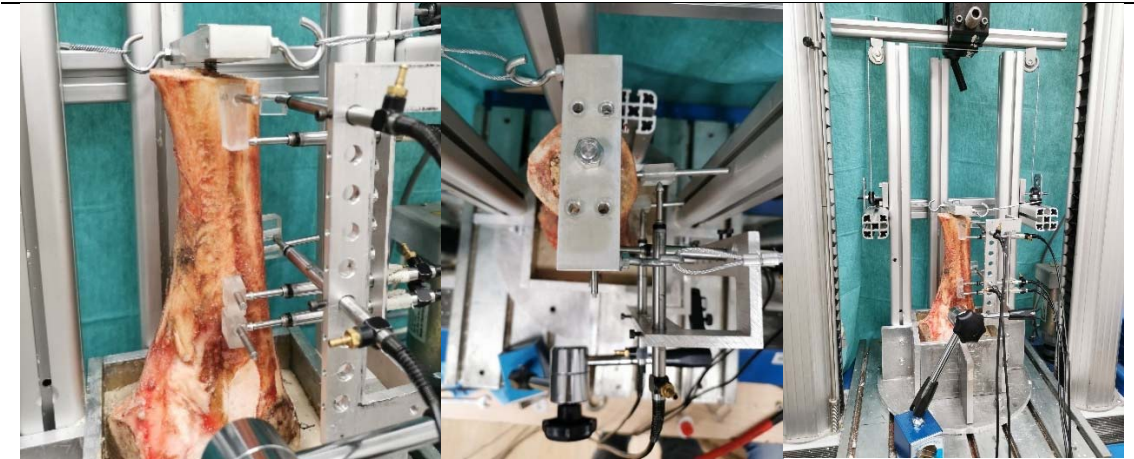


Abbildung 19: Links: Modell in Rotationsmessmaschine- Seitansicht; Mitte: Modell in Rotationsmessmaschine- Ansicht von oben; Rechts: Modell in Rotationsmessmaschine- Übersichtsaufnahme

Im Rahmen des Messbereiches von $\pm 15\text{mm}$, bei einer Auflösung von $0.1\ \mu\text{m}$, musste die Grundeinstellung sehr präzise für jeden der fünf Fühler geschehen. Die entstehenden Kräfte wurden unter Zuhilfenahme der Prüfsoftware (LabMASTER, Version 3.0.4.8, Hegewald&Peschke GmbH, Nossen) aufgezeichnet. Simultan dazu wurden die Mikrobewegungen der Prothese als auch des Knochens an den fünf verschiedenen Messpunkten mittels einer Messsoftware (LabVIEW, National Instruments, Austin, Texas, USA, 2012) erfasst und aufgezeichnet (Abb. 19).

4.6.4 Der Messvorgang

Sobald die Grundposition eingenommen war, konnte die Messung der Mikrobewegungen stattfinden. Dazu wurden die Traverse des Rotationsmesssystems gestartet, woraufhin diese, nach proximal fuhr. Dieser Bewegung folgend, entfernte sich die Querverstrebung, an welchem das Stahlseil aufgehängt war, vom eigentlichen Prothesen-Knochenverbund. Hinsichtlich des stetig steigenden Zugs auf das Stahlseil, welcher durch die Umlenkrollen als reziproke Kraft am Hebelarm wirken konnte, ergab sich eine als Torsion auf die Prothese übertragene Bewegungsenergie. Diese Torsion nahm mit Hilfe der Maschine stufenweise zu, bis es zu einem Bewegungsausmaß von mehr als $150\ \mu\text{m}$ im Zement- Knochen- Interface kam, was gleichsam eine Prothesenlockerung und somit das Implantat Versagen andeutete.

$$M = F * l \quad (1)$$

Anschließend konnte anhand des maximal entstandenen Drehmoments (Nm), berechnet mit Hilfe der abgebildeten Formel (1) in Kapitel 4.6.4, und der maximalen Relativbewegung (μm) die normierte Relativbewegung ($\mu\text{m}/\text{Nm}$) berechnet werden. Die Normierung gestattete die Ergebnisse abschließend statistisch miteinander zu vergleichen und zu analysieren.

4.7 Versuchsprotokoll

Zur Sicherstellung der Validität der einzelnen Arbeitsschritte, sowie der Transparenz der Resultate für die statistische Analyse, wurde sich an etablierten Versuchsprotokollen orientiert, welche bereits in vorangehenden Arbeiten Anwendung fanden (Fölsch et al. 2018b; Fölsch et al. 2021a).

Diese Systematik gewährleistet umfängliche Reliabilität des gesamten Arbeitsprozesses, wodurch studienübergreifende Vergleiche mit vormaligen und zukünftigen Forschungserkenntnissen angestellt werden können.

Die Studie hatte zur Aufgabe den Einfluss von Palmitat im Rahmen des Impaction-Bone-Graftings, bei welchem sowohl native als auch thermodesinfizierte Spongiosa verwendet wurde, hinsichtlich verschiedener Mischungsanteile (0%, 33%, 66%), auf die Primärstabilität unter Torsionsdruck zu prüfen. Die benötigten Spongiosachips konnten aus 240 Stück porcinen capites femores unter Verwendung einer speziell entwickelten Knochenmühle gewonnen werden. Anschließend wurde die Hälfte des Allografts thermodesinfizierend behandelt, woraus sich zwei Modellreihen, einmal nativ und einmal thermodesinfiziert, ergaben. Als Schaftmodelle der späteren Impaktierung sowie Implantation dienten bovine Femura, welche nach submetaphysärer Osteotomie vom Knochenmark befreit worden sind. Nachdem die Rinderknochen einzeln mit einem Gipssockel versehen waren, konnte unter standardisiertem Vorgehen die Impaktierung der Spongiosa, mittels Impaktor und geführter Fallvorrichtung des verwendeten Gewichtes, zur Schaffung eines geeigneten Prothesenlagers erfolgen. Die bei der Implantation aufgewandten Prothesen entsprachen denen früherer Studien. Sie wurden, nach retrograder Befüllung des Implantatlagers mit Knochenzement, unter leichtem Druck eingebracht. Nach Aushärtung der generierten Prothesen-Zement-Spongiosa-Verbunde konnten, anhand vorgegebener Referenzwerte, Pins an den Zementköchern, sowie der Kortikalis fixiert werden, um im Rahmen der nachfolgenden Rotationsmessung

Bewegungsimpulse zu übertragen. Dabei wurden die Modelle fest fixiert und über einen Hebelarm, welcher am Prothesenhals verschraubt war, Rotationsbewegung ausgesetzt. Dabei detektierten Feinmessfühler, die jeweils auf die einzelnen Pins ausgerichtet waren, kleinste Bewegungen von Prothese und Kortikalis. Die Differenz der beiden wurde hierbei als Mikrorelativbewegung aufgezeichnet. Sie gab Auskunft darüber, wie groß die Primärstabilität, also die unmittelbare Belastungsfähigkeit der Prothese, ausfiel.

4.8 Statistische Methoden

Die eingangs stattgehabte statistische Beratung erfolgte durch, die das Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen vertretende Person, Herrn Helge Hudel, sowie im weiteren Verlauf durch Herrn Dr. Alexander Jahnke. Um zwischen den angewandten Methoden und den daraus resultierenden Ergebnissen zu unterscheiden, wurde eine statistische Analyse mittels des Programms SPSS Statistics® (V. 28.0.1.1, IBM, Armonk, USA) für Windows durchgeführt, womit eine differenzierte Darstellung der erhobenen Daten gelang. Im Rahmen der Datenerhebung waren folgende Definitionen vorgenommen worden: Die sechs Testgruppen, welche sich aus den beiden Modelreihen nativ und thermodesinfiziert zusammensetzten, denen jeweils wiederum die drei Gruppen an verschiedenen Palmitatanteilen (0%, 33%, 66%), als auch die Unterteilung in proximale bzw. distale Messorte zu Eigen waren, wurden als unabhängige Faktoren geführt, die unter Einwirkung des Torsionsmoments, die als abhängige Variable deklarierte Mikrorelativbewegung zur Folge hatten.

Die Mikrorelativbewegung (R_m) als Maß der Abhängigkeit der Primärstabilität von der Art der Behandlung (nativ, thermodesinfiziert), dem Anteil an Palmitat (0%, 33%, 66%) und dem Messort (proximal, distal) beschreibt die Bewegung in $\mu\text{m}/\text{Nm}$ zwischen dem Prothesen- Zement- Verbund und der Kortikalis. Dabei konnte jedes Model mithilfe zweier Mikrorelativbewegungen (R_m), welche sich aus der Subtraktion der jeweiligen Prothesenbewegung von der höhenentsprechenden Kortikalisbewegung berechneten, charakterisiert werden.

$$R_{m1} = P_p - F1$$

$$R_{m2} = P_d - F2$$

Auf Grund des Fehlens eines korrespondierenden Prothesenpunktes zu F3, wurde dieser ausschließlich zu deskriptiven Zwecken verwandt.

Betreffend die Anzahl an Modellen $n = 42$ Werte, ergaben sich 84 Stück Einzelerhebungen bzgl. der Mikrorelativbewegung, wovon jeweils 42 Stück dem proximalen, sowie distalen Schaftpunkten zugesagt wurde. Jedes Model erfuhr also fünf Messungen auf Mikrobewegung, wobei vier davon nach Substitution die Mikrorelativbewegung schlussfolgern ließen.

Den Versuchsaufbau systematisiert, erschlossen sich folgende Nullhypothesen (H_0):

- H_0 : Die Primärstabilität wird maßgeblich durch den Ort der Messung beeinflusst.
- H_0 : Die Behandlungen von nativ bzw. thermodesinfiziert haben ihrerseits eine Konsequenz für die Primärstabilität.
- H_0 : Die unterschiedlichen Anteile an Palmitat haben einen Einfluss auf die Primärstabilität.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik waren eingangs die Mittelwerte, sowie die Standardabweichungen der einzelnen Mikrorelativbewegungen berechnet worden. Die weitere Untersuchung verlangte die Testung auf Normalverteilung, unter zur Hilfenahme eines Q- Q- Diagramms und des zur Veranschaulichung besser geeigneten trendbereinigten Q- Q- Diagramms. Ferner wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test, welcher als nicht-parametrischer Test den in der Nullhypothese dargelegten Daten, beim Vorliegen der Resultate größer des Signifikanzniveaus von $\alpha = 5 \%$, Normalverteilung attestiert, eingesetzt. Da bzgl. der Messwerte nicht alle Daten größer des vorgegebenen Signifikanzniveaus von 0,05 angesiedelt waren und somit eine Annahme der Nullhypothese nicht zweifelsfrei vertreten wurde, konnte folglich nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden, weshalb die Prüfung der Homoskedastizität mittels eines generalisierten, univariaten, linearen Modells geschah.

Die Mikrorelativbewegungen wurde, als abhängige Variable (univariat), gegen die beiden Messorte von R_{m1} und R_{m2} , die Art der Behandlung, sowie den Palmitatanteil, abgewogen. Im Rahmen der explorativen Analyse, diente der Levene-Test der Prüfung auf Varianzhomogenität, welche bei Signifikanzniveauwerten größer 0,05 Homogenität der Varianzen über die einzelnen Gruppen hinweg expliziert. Nach Bestätigung einer Homoskedastizität, wurde sich, um alle Paare von Gruppenmittelwerten zu vergleichen, für den im Rahmen der Standard- t- Tests angewandte LSD (least significant difference) Post- hoc- Test entschieden, während der Bonferroni-Test das Signifikanzniveau, unter

Berücksichtigung der α -Fehlerakkumulation, korrigiert, die bei multivariaten Vergleichen auftreten kann #

5 Ergebnisse

Im Rahmen der Ergebnisdarlegung kommt es zur strukturierten Analyse der vorab erhobenen Daten. Dabei werden mittels deskriptiver Analyse die gesammelten Daten übersichtlich dargestellt und für die weitere Verarbeitung zugänglich gemacht. Anschließend erfolgt eine Erörterung etwaiger Signifikanzen, die Zusammenhänge bzw. Abhängigkeiten der einzelnen Variablen zueinander aufzeigt, welche als induktive Analyse geführt wird. Diese wiederum ermöglichten Rückschlüsse, ausgehend von einer Stichprobe, stellvertretend hiesige Studie, auf die Grundgesamtheit.

5.1 Deskriptive Datenanalyse

Die deskriptive Analyse schafft unter Zuhilfenahme von Kennzahlen, Tabellen, Diagrammen und Ähnlichem, die übersichtliche Darstellung der erhobenen epirischen Daten, woraus einerseits erste Tendenzen sowie Verteilungen ermittelt werden können, andererseits stellt diese die grundlegende Datensammlung einer explorativen Analyse dar.

5.1.1 Häufigkeit der Impaktionsschläge

Während der Impaktierung der in den Markraum eingebrachten Spongiosachips, zur Schaffung eines stabilen, die Primärstabilität steigernden, Prothesenlagers, zeigte sich, dass alle sechs Modellreihen eine markant unterschiedliche Zahl an Impaktionsschlägen erfordern. Eine mögliche Korrelation zur Primärstabilität wurde in Erwägung gezogen.

 5.1.1.1 Native Modellreihe

Tabelle 7: Übersicht der Impaktionsschläge der nativen Reihe

	Modell	Impaktionsschläge
Gruppe 1	1N_1	29
	1N_2	29
	1N_3	42
	1N_4	52
	1N_5	24
	1N_6	30
	1N_7	51
	Mittelwert	
Gruppe 2	2N_1	33
	2N_2	38
	2N_3	41
	2N_4	31
	2N_5	37
	2N_6	37
	2N_7	64
	Mittelwert	
Gruppe 3	3N_1	58
	3N_2	82
	3N_3	54
	3N_4	30
	3N_5	66
	3N_6	74
	3N_7	87
	Mittelwert	

Die Betrachtung der Gruppen 1 bis 3 bezieht sich auf die unbehandelte native Spongiosa, wobei Gruppe 1 keinen Zusatz an Palmitat aufwies, Gruppe 2 einen Anteil von 33% und Gruppe 3 von 66% (Tab. 7). Die Mittelwerte beurteilend fiel auf, dass mit steigendem Anteil an Palmitat, auch die Zahl an nötigen Impaktionsschlägen zunahm.

 5.1.1.2 Thermodesinfizierte Modellreihe

Tabelle 8: Übersicht der Impaktionsschläge der thermodesinfizierten Reihe

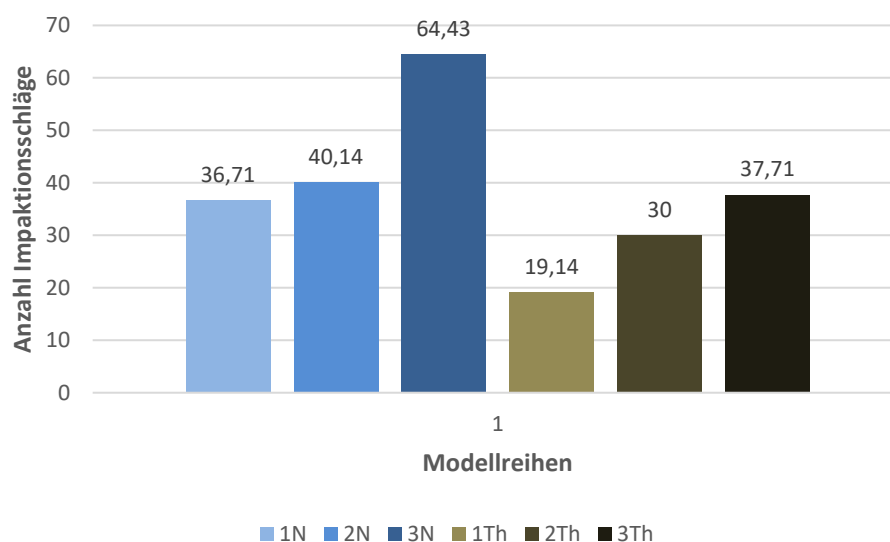
	Modell	Impaktionsschläge
Gruppe 4	1Th_1	9
	1Th_2	27
	1Th_3	8
	1Th_4	24
	1Th_5	21
	1Th_6	18
	1Th_7	27
Mittelwert		19,14
Gruppe 5	2Th_1	18
	2Th_2	64
	2Th_3	23
	2Th_4	15
	2Th_5	47
	2Th_6	19
	2Th_7	24
Mittelwert		30
Gruppe 6	3Th_1	24
	3Th_2	30
	3Th_3	44
	3Th_4	26
	3Th_5	34
	3Th_6	43
	3Th_7	63
Mittelwert		37,71

Analog verhielt es sich in den Gruppen 4 bis 6, obgleich dabei alle thermodesinfizierten Modelle in die Beurteilung eingingen (Tab. 8). Weiterhin stieg der Anteil, beginnend mit Gruppe 4 über Gruppe 5 zu Gruppe 6, an Palmitat von 0% über 33% hin zu 66% an.

Kongruent zu den Ergebnissen der nativen Reihe zeichnet sich ein Zuwachs an Impaktionsschlägen mit steigendem Palmitatverhältnis ab.

5.1.1.3 Vergleich aller sechs Modellreihen

Diagramm 1: Übersicht der Mittelwerte der nativen und thermodesinfizierten Reihen



Mit Hilfe des obigen Diagramms (Diag. 1) wurden die Mittelwerte der jeweiligen Modellreihen optisch hervorgehoben. Dabei wird ersichtlich, dass einerseits die Zahl an aufzubringenden Impaktionsschlägen sukzessive des zunehmenden Palmitatanteils wächst, andererseits liegt die durchschnittliche Zahl an Impaktionen, vergleicht man die entsprechenden Modellreihen gleichen Palmitatmischungsverhältnisses, klar auf Seite der Nativen. Die Erhebung des Durchschnittes an Impaktionsschlägen zwischen den einzelnen Modellreihen (nativ, thermodesinfiziert) gleichen Palmitatanteils zeigt, dass die gegenwärtigen nativen Reihen 18,14 Schläge mehr als die thermodesinfizierten Modelle erfordern. Evaluiert man die Maximalausprägungen nach höchster bzw. niedrigster Zahl an Impaktionen, stellt die Kombination aus nativer Spongiosa und 66% Palmitat das Maximum, mit durchschnittlich 64,43 Einschlägen, die Mischung aus thermodesinfizierter Spongiosa bei 0% Palmitat, bei durchschnittlich 19,14 Einschlägen, das Minimum dar.

5.1.2 Messhöhen der Messpins

Das im Kapitel 4.6.1 dargelegte Vorgehen zur Ermittlung der Höhen zur Fixierung der Messpins, unter Anwendung eines standardisierten Vorgehens zur Objektivierung und Vereinheitlichung der Messumstände bei Vorliegen 42 Stück unterschiedlich geformter Femura, wurde dokumentiert und kann mit Hilfe der folgenden Tabellen nachvollzogen werden.

Tabelle 9: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der nativen Modellreihe, bei 0% Palmitat

Gruppe 1	Modell	Höhe (cm)	Referenz (cm)	F1 (cm)	F2 (cm)	F3 (cm)	Pp (cm)	Pd (cm)
	1N_1	34,4	26,4	30,4	20,4	18,4	30,4	20,4
	1N_2	34,7	26,7	30,7	20,7	18,7	30,7	20,7
	1N_3	34,8	26,8	30,8	20,8	18,8	30,8	20,8
	1N_4	34,8	26,8	30,8	20,8	18,8	30,8	20,8
	1N_5	35,4	27,4	31,4	21,4	19,4	31,4	21,4
	1N_6	33,7	25,7	29,7	19,7	17,7	29,7	19,7
	1N_7	35,3	27,3	31,3	21,3	19,3	31,3	21,3

Für ein besseres Verständnis wurden, analog zur Einteilung der Kapitel 5.1.1 und 5.1.2, die Anlagen nach Gruppen 1 bis 6 beibehalten, wobei Gruppe 1 bis 3 die Nativen (Tab. 9- 11) und Gruppe 4 bis 6 (Tab. 12- 13) die Thermodesinfizierten repräsentiert. Die Maßeinheit wurde in Zentimetern (cm), auf zwei Nachkommastellen angegeben.

Die Punkte F1 bis F3 vertreten die Kortikalismesspunkte von proximal nach distal. Die Punkte Pp (Prothese proximal), sowie Pd (Prothese distal) stellen die Prothesenmesspunkte dar. Für die spätere Begutachtung ist verstehen, dass die Pins F1 und Pp, als auch die Punkte F2 und Pd, auf selber Höhe anzutreffen sind.

Tabelle 10: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der nativen Modellreihe, bei 33% Palmitat

Gruppe 2	Modell	Höhe (cm)	Referenz (cm)	F1 (cm)	F2 (cm)	F3 (cm)	Pp (cm)	Pd (cm)
	2N_1	34,1	26,1	30,1	20,1	18,1	30,1	20,1
	2N_2	33,3	25,3	29,3	19,3	17,3	29,3	19,3
	2N_3	33,3	25,3	29,3	19,3	17,3	29,3	19,3
	2N_4	34,6	26,6	30,6	20,6	18,6	30,6	20,6
	2N_5	33,	25,9	29,9	19,9	17,9	29,9	19,9
	2N_6	33,8	25,8	29,8	19,8	17,8	29,8	19,8
	2N_7	35,3	27,3	31,3	21,3	19,3	31,3	21,3

Tabelle 11: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der nativen Modellreihe, bei 66% Palmitat

Gruppe 3	Modell	Höhe (cm)	Referenz (cm)	F1 (cm)	F2 (cm)	F3 (cm)	Pp (cm)	Pd (cm)
	3N_1	35,9	27,9	31,9	21,9	19,9	31,9	21,9
	3N_2	34,5	26,5	30,5	20,5	18,5	30,5	20,5
	3N_3	34,9	26,9	30,9	20,9	18,9	30,9	20,9
	3N_4	34,1	26,1	30,1	20,1	18,1	30,1	20,1
	3N_5	33,9	25,9	29,9	19,9	17,9	29,9	19,9
	3N_6	34,8	26,8	30,8	20,8	18,8	30,8	20,8
	3N_7	35,0	27,0	31,0	21,0	19,0	31,0	21,0

Nachfolgend erscheinen die Messergebnisse der Messpinhöhen der mit thermodesinfizierten Chips behandelten Schäfte, sprich die Gruppen 4 bis 6.

Tabelle 12: Darstellung der einzelnen Messpindhöhen der thermodesinfizierten Modellreihe, bei 0% Palmitat

Gruppe 4	Modell	Höhe (cm)	Referenz (cm)	F1 (cm)	F2 (cm)	F3 (cm)	Pp (cm)	Pd (cm)
	1Th_1	32,6	24,6	28,6	18,6	16,6	28,6	18,6
	1Th_2	34,8	26,8	30,8	20,8	18,8	30,8	20,8
	1Th_3	34,6	26,6	30,6	20,6	18,6	30,6	20,6
	1Th_4	34,5	26,5	30,5	20,5	18,5	30,5	20,5
	1Th_5	34,8	26,8	30,8	20,8	18,8	30,8	20,8
	1Th_6	35,7	27,7	31,7	21,7	19,7	31,7	21,7
	1Th_7	33,3	25,3	29,3	19,3	17,3	29,2	19,3

Tabelle 13: Darstellung der einzelnen Messpindhöhen der thermodesinfizierten Modellreihe, bei 33% Palmitat

Gruppe 5	Modell	Höhe (cm)	Referenz (cm)	F1 (cm)	F2 (cm)	F3 (cm)	Pp (cm)	Pd (cm)
	2Th_1	34,2	26,2	30,2	20,2	18,2	30,2	20,2
	2Th_2	34,4	26,4	30,4	20,4	18,4	30,4	20,4
	2Th_3	34,7	27,0	30,7	20,7	18,7	30,7	20,7
	2Th_4	33,1	25,1	29,1	19,1	17,1	29,1	19,1
	2Th_5	34,4	26,4	30,4	20,4	18,4	30,4	20,4
	2Th_6	33,3	25,3	29,3	19,3	17,3	29,3	19,3
	2Th_7	33,7	25,7	29,7	19,7	17,7	29,7	19,7

Tabelle 14: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der thermodesinfizierten Modellreihe, bei 66% Palmitat

Gruppe 6	Modell	Höhe (cm)	Referenz (cm)	F1 (cm)	F2 (cm)	F3 (cm)	Pp (cm)	Pd (cm)
	3Th_1	35,3	27,3	31,3	21,3	19,3	31,3	21,3
	3Th_2	35,2	27,2	31,2	21,2	19,2	31,2	21,2
	3Th_3	37,2	29,2	33,2	23,2	21,2	33,2	23,2
	3Th_4	35,4	27,4	31,4	21,4	19,4	31,4	21,4
	3Th_5	35,7	27,7	31,7	21,7	19,7	31,7	21,7
	3Th_6	36,2	28,2	32,2	22,2	20,2	32,2	22,2
	3Th_7	34,6	26,6	30,6	20,6	18,6	30,6	20,6

5.1.3 Darstellung der Grundgesamtheit

Um der Komplexität angesichts der großen Zahl an Daten entgegenzuwirken, welche für die weiteren Erhebungen unerlässlich sind, bot es sich an einen Überblick der bereits erfassten Erkenntnisse, im Sinne dreier Klarlisten, zu erstellen. Dabei wurden alle Messwerte aufgetragen, welche zur Analyse der Ergebnisse wichtig schienen, weshalb einige Werte erst einige Kapitel nachfolgend Erwähnung finden.

Die Nomenklatur entspricht dabei derjenigen, aus den vorherigen Kapiteln. Tabelle Nummer 15 berücksichtigt inhaltlich in erster Linie die, während des Messvorgangs unter Torsionsstress gemessenen, Mikrobewegungen von Kortikalis und Prothesen gleichsam der Messpinhöhen (Kapitel 5.1.2), aus welchen sich, wie im Kapitel 4.8 erläutert, die Mikrorelativbewegungen ($\mu\text{m}/\text{Nm}$) ableiten lassen. Dabei beschreibt Rm1 die Mikrorelativbewegung am proximalen und Rm2 die Mikrorelativbewegung am distalen Teil der Schäfte. Dessen ungeachtet erscheint die Zahl der im Kapitel 5.1.1.1 und 5.1.1.2 dokumentierten Impaktionsschläge, um diese mit der Mikrorelativbewegung ins Verhältnis zu setzen. Als Basisparameter wurde für alle Variablen, mit Ausnahme der

Impaktionswiederholungen, der Mittelwert (\bar{X}), sowie die Standardabweichung (σ) berechnet.

Tabelle Nummer 16 präsentiert die den Modellen zugeordneten maximalen Drehmomente in Newtonmetern (Nm), welche erforderlichen waren, um die Bewegungen von Prothese und Kortikalis zu erreichen. Sie stehen in enger Beziehung zu den Mikrorelativbewegungen und sind mitunter Grundlage der Berechnung besser zu vergleichender Werte, wie die resultierende Bewegung in Mikrometer pro aufgewandtem Newtonmeter. Die letzte, die Zusammenhänge darstellende, Tabelle (Tab. 17) zeigt die bereits in Tabelle 16 gelisteten Werte in logarithmierter Form.

Tabelle 15: Grundgesamtheit der erhobenen Mikrobewegungen, inklusive Mittelwert und Standardabweichung

Modell	F1	Pp	F2	Pd	F3	Rm1	Rm2	Impaktionen
1N_1	343	63	220	82	25	280,0	138,0	29
1N_2	273	104	180	42	77	169,0	138,0	29
1N_3	155	120	114	38	66	35,0	76,0	42
1N_4	315	154	233	120	90	161,0	113,0	52
1N_5	192	136	163	36	53	56,0	127,0	24
1N_6	174	458	139	31	33	284,0	108,0	30
1N_7	122	115	107	47	68	7,0	60,0	51
\bar{X}	225	164	165	57	59	141,7	108,5	36,7
σ	85	133	49	33	23	113,1	30,3	
1Th_1	104	91	76	62	60	13,0	14,0	9
1Th_2	59	99	11	75	70	40,0	64,0	27
1Th_3	76	193	142	101	130	117,0	41,0	8
1Th_4	52	266	242	140	125	214,0	102,0	24
1Th_5	62	257	32	146	174	195,0	114,0	21
1Th_6	79	137	65	112	100	58,0	47,0	18
1Th_7	219	14	178	70	41	205,0	108,0	27
\bar{X}	93	151	107	101	100	120,2	7	19,1
σ	58	93	84	34	47	85,0	38,6	
2N_1	33	184	35	112	39	151,0	77,0	33
2N_2	95	347	66	179	64	252,0	113,0	38
2N_3	55	204	41	192	40	149,0	151,0	41
2N_4	22	229	25	173	32	207,0	148,0	31
2N_5	53	199	30	121	43	146,0	91,0	37
2N_6	50	113	32	89	45	63,0	57,0	37
2N_7	74	62	56	145	54	12,0	89,0	64

\bar{X}	55	191	41	144	45	140	103,7	40,1
σ	24	90	15	39	11	81,2	35,4	
2Th_1	350	42	181	33	31	308,0	148,0	18
2Th_2	181	58	125	58	55	123,0	67,0	64
2Th_3	219	20	167	17	13	199,0	150,0	23
2Th_4	77	45	125	45	49	32,0	80,0	15
2Th_5	308	47	181	38	41	261,0	143,0	47
2Th_6	61	76	94	55	54	15,0	39,0	19
2Th_7	98	17	160	9	4	81,0	151,0	24
\bar{X}	185	44	148	36	35	145,5	111,1	30
σ	114	21	33	18	20	113,4	47,6	
3N_1	11	82	19	120	25	71,0	101,0	58
3N_2	157	210	89	241	77	53,0	152,0	82
3N_3	117	252	64	65	66	135,0	1,0	54
3N_4	109	41	82	28	90	68,0	54,0	30
3N_5	33	186	22	167	53	153,0	145,0	66
3N_6	48	335	15	130	33	287,0	115,0	74
3N_7	90	250	79	56	68	160,0	23,0	87
\bar{X}	81	194	53	115	59	132,4	84,4	64,4
σ	52	102	33	73	23	80,9	59,3	
3Th_1	116	111	229	87	88	5,0	142,0	24
3Th_2	23	79	67	52	64	56,0	15,0	30
3Th_3	27	43	142	22	26	16,0	120,0	44
3Th_4	191	119	85	76	100	72,0	9,0	26
3Th_5	226	28	173	23	23	198,0	150,0	34
3Th_6	248	73	175	29	11	175,0	146,0	43
3Th_7	283	15	177	25	45	268,0	152,0	63
\bar{X}	159	67	150	45	51	112,8	104,8	37,7
σ	105	40	57	27	34	100,9	64,3	

Hinsichtlich der Primärstabilität und davon abzuleitender Abhängigkeiten lassen sich aus Tabelle 15 etliche relevante Daten entnehmen, deren Erscheinen in den nächsten Kapiteln auf Korrelation geprüft wird.

Bei vorläufiger Begutachtung fallen bereits einige, mögliche Muster in der Verteilung der Ergebnisse auf. Bezüglich der generellen Einschätzung der Primärstabilität sei gesagt, dass die distale Verankerung der Prothese im Schaft, sprich eine in diesem Bereich (F2 zu Pd) geringe Mikrorelativbewegung, mit einer guten Primärstabilität korreliert (Fölsch et al. 2021b; Fölsch et al. 2018a). Folglich ist betreffend eines Verhältnisses der

Mittelwertverteilung der Messpunkte (F1, F2, F3, Pp, Pd) nach Größe, keine explizite Reihenfolge von Relevanz, sondern eine Abnahme der aufgezeichneten Bewegungsausmaße von proximal nach distal. So lässt sich auch erklären, weshalb idealer Weise die Werte von Rm1 höher liegen sollten als diejenigen von Rm2. Dies ist laut Tabelle 15 entsprechend des arithmetischen Mittels, welches als Parameter hinzugezogen wird, für alle Modelle gegeben. Weiter ist bezüglich einer vorstellbaren Staffelung der Mittelwerte von Rm2, in absteigender Weise, also von Reihen mit größere Bewegung, hin zu Reihen niedrigerer Bewegung, nachstehende Abfolge abzulesen: $2Th_ > 1N_ > 3Th_ > 2N_ > 3N_ > 1Th_$.

Hinsichtlich eines möglichen Einflusses der Behandlungsart, sprich der Unterscheidung in nativ und thermodesinfiziert, oder der Palmitatanteile auf die Mikrorelativbewegung am distalen Teil der Prothese lassen sich auf diese Art noch keine Tendenzen, welche in Form späterer Signifikanzen erörtert werden könnten, vermuten. Im Rahmen des arithmetischen Mittels der Impaktionsstöße, lässt sich gleichsam eine Reihung beobachten (viele Impaktionen > wenige Impaktionen):

$$3N_ > 2N_ > 3Th_ > 1N_ > 2Th_ > 1Th_$$

Dabei sind keine Parallelen zu den eben beschriebenen Mittelwerten von Rm2, welche eine Korrelation zwischen Impaktionsschlägen und Mikrorelativbewegung andeuten würden, zu erkennen. Dennoch könnte man sagen, dass die thermodesinfizierten Modelle durchschnittlich weniger Impaktionsschlägen erfordern, als die zu vergleichenden Nativen. Abschließend sei zur Standardabweichung (σ) gesagt, dass sie die Streuung der Werte um das arithmetische Mittel (\bar{X}) herum angibt. Sehr prägnant zeigten sich, mit Werten über 100, die Messpins, $1N_ Pp$, $2Th_ F1$, $3N_ Pp$, $3Th_ F1$, sowie die Standardabweichung der Rm1- Bewegung für 1N, 2Th und 3Th.

Tabelle 16: Grundgesamtheit der erhobenen Mikrobewegungen, inklusive maximal angewandter Kraft, dem errechneten Drehmoment und die davon logarithmierte Form

Modell	Rm1	$\mu\text{m}/\text{Nm}$	$\mu\text{m}/\text{Nm}_{\ln}$	Nm max.	Rm2	$\mu\text{m}/\text{Nm}$	$\mu\text{m}/\text{Nm}_{\ln}$	Nm max.
1N_1	280	9,9	2,30	28,1	138,0	5,1	1,6	27,1
1N_2	169	25,3	3,2	6,7	138,0	20,7	3,1	6,7
1N_3	35	2,2	0,8	16,2	76,0	4,3	1,5	17,8
1N_4	161	6,0	1,8	26,8	113,0	4,2	1,4	27,2
1N_5	56	4,1	1,4	13,6	127,0	6,6	1,9	19,2
1N_6	284	13,5	2,6	21,1	108,0	5,1	1,6	21,2
1N_7	7	1,2	0,1	6,1	60,0	1,4	0,3	44,4

\bar{X}	141,7	8,9		16,9	108,5	6,7		23,4
σ	113,1	8,4		8,9	30,3	6,3		11,5
1Th_1	13	1,0	0,1	12,8	14,0	0,9	0,1	15,2
1Th_2	40	2,4	0,9	16,4	64,0	4,3	1,5	14,9
1Th_3	117	4,3	1,5	27,0	41,0	1,9	0,6	21,7
1Th_4	214	7,5	2,0	28,6	102,0	4,3	1,5	23,9
1Th_5	195	11,2	2,4	17,4	114,0	6,7	1,9	17,1
1Th_6	58	3,9	1,4	15,1	47,0	3,2	1,2	14,7
1Th_7	205	13,3	2,6	15,4	108,0	6,9	1,9	15,7
\bar{X}	120,2	6,2		18,9	7	4,0		17,6
σ	85,0	4,6		6,2	38,6	2,2		3,7
2N_1	151,0	10,2	2,3	14,8	77,0	5,8	1,8	13,2
2N_2	252,0	32,9	3,5	7,6	113,0	14,8	2,7	7,6
2N_3	149,0	71,2	4,3	2,1	151,0	72,2	4,3	2,1
2N_4	207,0	64,7	4,2	3,2	148,0	44,0	3,8	3,4
2N_5	146,0	12,5	2,5	11,7	91,0	7,8	2,1	11,7
2N_6	63,0	5,5	1,7	11,5	57,0	3,9	1,4	14,4
2N_7	12,0	9,1	2,2	1,3	89,0	60,4	4,1	1,5
\bar{X}	14	29,5		7,5	103,7	29,9		7,7
σ	81,2	27,8		5,4	35,4	28,5		5,5
2Th_1	308,0	54,3	3,9	5,7	148,0	13,4	2,6	11,1
2Th_2	123,0	6,2	1,8	19,8	67,0	3,4	1,2	19,9
2Th_3	199,0	36,8	3,6	5,4	150,0	27,6	3,3	5,5
2Th_4	32,0	2,6	0,9	12,3	80,0	5,3	1,7	15,2
2Th_5	261,0	19,7	2,9	13,2	143,0	10,8	2,4	13,2
2Th_6	15,0	2,4	0,9	6,4	39,0	2,5	0,9	15,8
2Th_7	81,0	17,6	2,9	4,6	151,0	32,2	3,5	4,7
\bar{X}	145,5	19,9		9,6	111,1	13,6		12,2
σ	113,4	19,4		5,7	47,6	11,9		5,6
3N_1	71,0	71,9	4,3	0,9	101,0	97,5	4,6	1,0
3N_2	53,0	28,0	3,3	1,9	152,0	80,3	4,4	1,9
3N_3	135,0	177,0	5,2	0,8	1,0	4,1	1,4	0,3
3N_4	68,0	3,7	1,3	18,2	54,0	3,9	1,4	13,9
3N_5	153,0	48,9	3,9	3,1	145,0	45,1	3,8	3,2
3N_6	287,0	21,5	3,1	13,4	115,0	9,2	2,2	12,5
3N_7	160,0	63,9	4,2	2,5	23,0	9,2	2,2	2,5
\bar{X}	132,4	59,3		5,8	84,4	35,6		5,0
σ	80,9	57,2		7,0	59,3	39,4		5,7
3Th_1	5,0	107,5	4,7	0,1	142,0	8,9	2,2	11,4
3Th_2	56,0	4,6	1,5	12,3	15,0	1,2	0,2	12,5
3Th_3	16,0	1,5	0,4	10,8	120,0	6,1	1,8	19,7

3Th_4	72,0	4,5	1,5	15,9	9,0	1,4	0,3	6,5
3Th_5	198,0	96,4	4,6	2,1	150,0	73,2	4,3	2,1
3Th_6	175,0	12,0	2,5	14,5	146,0	10,2	2,3	14,4
3Th_7	268,0	16,4	2,8	16,4	152,0	9,3	2,2	16,4
\bar{X}	112,8	34,7		10,3	104,8	15,7		11,8
σ	100,9	46,3		6,6	64,3	25,6		6,0

Die Tabelle erlaubt eine direkte Gegenüberstellung relevanter Werte, wodurch, ohne die Daten zu interpretieren, Tendenzen betreffend der nachfolgenden Analyse, sowie des Verhältnisses der Variablen (thermodesinfiziert vs. nativ, etc.) zueinander, beschrieben werden können. Die entscheidenden Zahlen beziehen sich in dieser Grafik auf die Bewegung in Mikrometern, welche pro Newtonmeter ($\mu\text{m}/\text{Nm}$) resultierte. Damit erfahren die drei bereits in der Fragestellung formulierten Aspekte, Messpunkt, Palmitatgehalt und Behandlungsform, erste Einordnung. Der Einfachheit halber werden nachfolgend nur die arithmetischen Mittel verglichen. Bei Prüfung der Bewegung des jeweiligen Messpunkts (Rm1 vs. Rm2) lässt sich erkennen, dass mit Ausnahme der nativen Reihe mit 33% Palmitat (2N₃), über alle Ergebnisse hinweg die resultierende Bewegung pro aufgewandtem Newtonmeter an Rm2 geringer ausfiel, als an Rm1. Darüber hinaus zeigt die Tabelle ein ähnliches Verhalten der beiden Behandlungsarten (thermodesinfiziert vs. nativ) in puncto Einfluss durch den unterschiedlichen Palmitatgehalt. Betrachtet man in beiden Modellreihen, ohne Bezug zueinander herzustellen zu wollen, die Ergebnisse zwischen 0%, 33% und 66% Masseanteil, so ergibt sich, sowohl am proximalen als auch am distalen Messpunkt, eine sukzessive Zunahme der Mikrobewegung, weshalb eine Korrelation in Aussicht gestellt werden kann. Die daran anknüpfende Gegenüberstellung der Art der Behandlung, nun also mit direktem Bezug zueinander, findet bzgl. Palmitatgehalt und Messpunkthöhe statt. In allen Kombinationen gestatten die thermodesinfizierten Präparate geminderte Bewegung als Folge der Energieaufwendung, im Vergleich zu den Nativen.

5.1.4 Test auf Normalverteilung

Die Testung der Normalverteilung oder Gaußverteilung zeigt die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Daten, welche für die Wahl der nachfolgenden Analysemethodik weisend ist. Im Rahmen dessen werden die Werteergebnisse der unabhängigen Variablen, hier die Behandlungsart (nativ vs. thermodesinfiziert), der Palmitatanteil (0%, 33%, 66%), als auch die Messort (proximal vs. distal), entsprechend der zugehörigen Werte der abhängigen Variablen, der Mikrorelativbewegung, begutachtet.

5.1.4.1 Kolmogorov- Smirnov- Test

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests werden zwei Wahrscheinlichkeitsverteilungen auf Kongruenz getestet. Dabei wird die beobachtete Verteilung der in der Stichprobe gewonnenen Werte der unabhängigen Variablen, mit einer vordefinierten Verteilung, der Normalverteilung, verglichen. Dieser nichtparametrische Test prüft das Vorliegen einer Normalverteilung, bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ (0,05), für die Nullhypothese H_0 . Bei Werten kleiner des Niveaus, also kleiner 0,05 ($< 0,05$), liegt Signifikanz, eine vorstellbare Kausalität, vor, weshalb auf eine nicht Normalverteilung geschlossen wird.

Weiter wurde eine Signifikanzkorrektur nach Lilliefors angewandt, um Abweichungen von der Normalverteilung mit unbekanntem Erwartungswert und unbekannter Varianz zu berücksichtigen. Dabei werden nur Werte die größer 0,2 (korrigiertes Signifikanzniveau) sind, als normalverteilt betrachtet (Tab. 17).

Tabelle 17: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für die Behandlung; * untere Grenze der echten Signifikanz; Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Kolmogorov-Smirnov			
	Behandlung	df	Signifikanz
Mikrorelativbewegung	nativ	42	< 0,001
	thermodesinfiziert	42	< 0,001

Gemäß des Kolmogorov- Smirnov Tests liegt nach Lilliefors Korrektur und Anpassung des Signifikanzniveaus eine Signifikanz, folglich allerdings keine Normalverteilung der unabhängigen Variable Behandlung (nativ, thermodesinfiziert) vor. Die df vergegenwärtigt in diesen Tabellen den Stichprobenumfang.

Tabelle 18: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für das Palmitat; * untere Grenze der echten Signifikanz; Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Kolmogorov-Smirnova			
	Palmitat	df	Signifikanz
Mikrorelativbewegung	0% Palmitat	28	< 0,001
	33% Palmitat	28	< 0,001

	66% Palmitat	28	< 0,001
--	--------------	----	---------

Gleichsam der Behandlung ist auch bezüglich des Palmitats als unabhängige Variable, in keiner Form der Ausprägung, eine Normalverteilung zu erkennen (Tab. 18).

**Tabelle 19: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für den Messort;
Signifikanzkorrektur nach Lilliefors**

Kolmogorov-Smirnova			
	Messort	df	Signifikanz
Mikrorelativbewegung	proximal	42	< 0,001
	distal	42	< 0,001

Da hierbei die Signifikanzen weiterhin unter dem 5% Niveau liegen, erübrigte sich die Korrektur auf 0,200 (Tab. 19). Damit konnte keiner der unabhängigen Variablen eine Normalverteilung nachgewiesen werden. Da einige analytischen Methodiken im Kapitel 5.2.1, wie der Standard-t-Test im Rahmen des Post-hoc-Tests, maßgeblich vom Vorliegen einer Normalverteilung abhängen, wurde versucht über eine Logarithmierung der Werte für die Mikrorelativbewegungen (Tab. 17), eine Normalverteilung zu erreichen.

Tabelle 20: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für die Behandlung, nach Logarithmierung; * untere Grenze der echten Signifikanz; Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Kolmogorov-Smirnov			
	Behandlung	df	Signifikanz
Mikrorelativbewegung	nativ	42	0,109
	thermodesinfiziert	42	0,378

Nach Logarithmierung zeigt sich eine deutliche Erhöhung der Signifikanzen. Die unabhängige Variable Behandlung kann damit als nicht signifikant und folglich normalverteilt angenommen werden.

Tabelle 21: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für das Palmitat, nach Logarithmierung; * untere Grenze der echten Signifikanz; Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Kolmogorov-Smirnova			
----------------------------	--	--	--

	Palmitat	df	Signifikanz
Mikrorelativbewegung	0% Palmitat	28	0,625
	33% Palmitat	28	0,156
	66% Palmitat	28	0,150

Es ergaben sich für die unabhängige Variable Palmitat Werte, welche beträchtlich über dem 5% Niveau (0,05) lagen, weshalb die zugehörigen Ergebnisse Normalverteilung aufweisen.

Tabelle 22: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für den Messort, nach Logarithmierung; Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Kolmogorov-Smirnova			
	Messort	df	Signifikanz
Mikrorelativbewegung	proximal	42	0,610
	distal	42	0,057

Auch die unabhängige Variable Messort kann nun als normalverteilt erachtet werden, wenn auch die Signifikanz der Variablen distal nur knapp um 0,007 über der zugehörigen Grenze liegt. Damit ist eine generelle Normalverteilung als Grundlage der nächsten Methodiken gegeben.

5.1.4.2 Q-Q-Diagramm und trendbereinigtes Q-Q-Diagramm

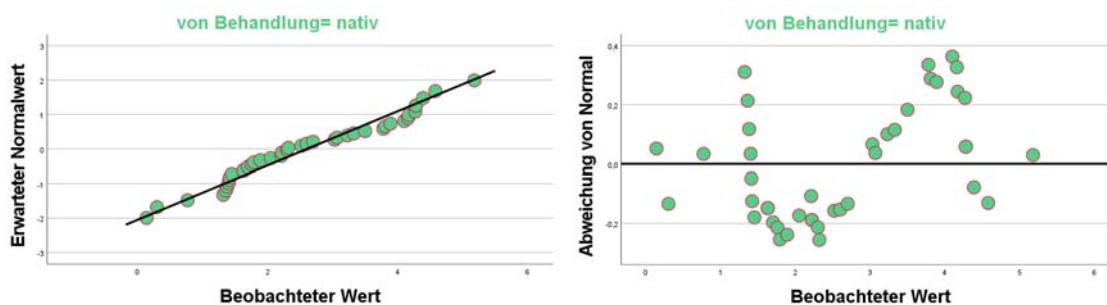
Das Quantil- Quantil- Diagramm (Q- Q- Diagramm) ermöglicht die graphische Darstellung und Schlussfolgerung über die Verteilung der zu betrachtenden Quantile, hinsichtlich der Normalverteilung. Dabei werden die Quantile der empirischen Streuung, also die Werte der jeweiligen Stichprobe, den normalverteilten Quantilen gegenübergestellt. Je genauer diese Quantile einer Normalverteilung folgen, desto detaillierter lagern sich diese, als Punkte dargestellt, einer diagonalen Linie an. Die Methode dient der Veranschaulichung der im Kapitel 5.1.4.1 ermittelten Zahlen.

Das trendbereinigte Q- Q- Diagramm bringt Diskrepanzen zwischen der theoretischen, sowie empirischen Streuung ins Verhältnis zum Wertebereich eben jener Verteilung, wodurch eine bessere Verteilung der Datenstruktur als im Q- Q- Diagramm ersichtlich

wird. Dabei liegt die Linie der theoretischen Normalverteilung als Horizontale direkt auf der X- Achse.

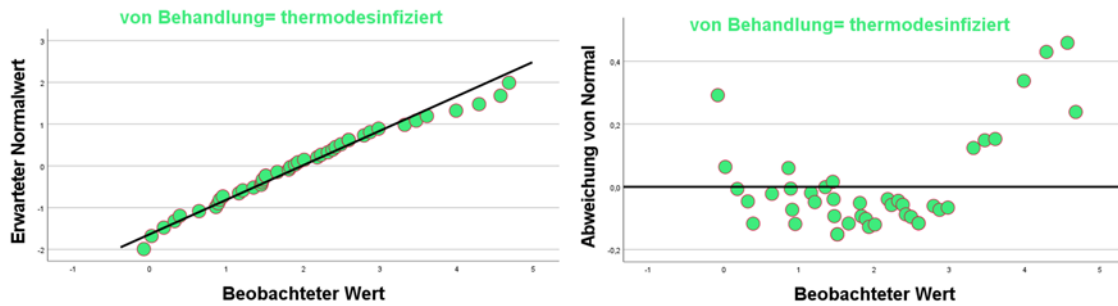
Dem Umstand, dass es sich bei der Normalverteilung um eine graphisch darlegbare Verteilung der empirisch ermittelten Werte handelt, entsprechend, kann man diese je nach Ausprägung darüber hinaus charakterisieren. Demgemäße Kennzahlen sind die Schiefe bzw. die Kurtosis. Die Schiefe beschreibt dabei die Art der Asymmetrie. Bei Werten von 0 wäre die Kurve perfekt symmetrisch, wohingegen positive Zahlen eine Links- und negative Zahlen eine Rechtsverschiebung aufzeigen. Die Kurtosis beschreibt hingegen die Steilheit, sprich die Dichteverteilung der Funktion. Für Ergebnisse um 0 spräche man von nahezu idealer Verteilung. Negative Werte präsentieren eine Stauchung, positive Werte eine Streckung.

Diagramm 2: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Behandlung- nativ; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Behandlung- nativ



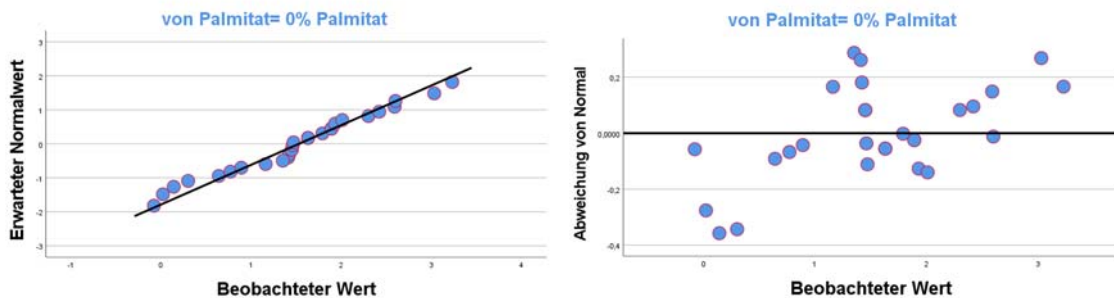
Wie bereits in Kapitel 5.1.4.1 geschrieben, lag die untere Grenze der echten Signifikanz bei 0,200. Die Signifikanz für die unabhängige Variable Behandlung- nativ lag bei 0,109. Folglich war dieser Wert nicht signifikant, weshalb von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Das trendbereinigte Q- Q- Diagramm zeigt weiter einige Ausreißer sowohl im positiven, als auch im negativen Teil der Graphik. Di Schiefe hatte einen Wert von 0,141 und eine Kurtosis von -0,942. Damit war die Kurve leicht linksverschoben, gestaucht (Diag. 2).

Diagramm 3: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Behandlung-thermodesinfiziert; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Behandlung-thermodesinfiziert



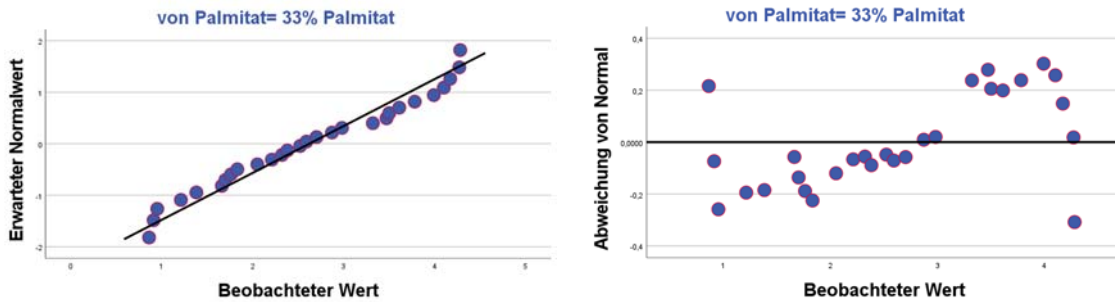
Für die thermodesinfizierte Behandlung verdeutlicht das Trendbereinigte Q- Q-Diagramm eine Anhäufung der Quantile in der unteren Hälfte des Graphen. Die Normalverteilungskurve war mit Schiefe 0,443 und Kurtosis -0,247 linksseitig, gestaucht (Diag. 3).

Diagramm 4: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 0%; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 0%



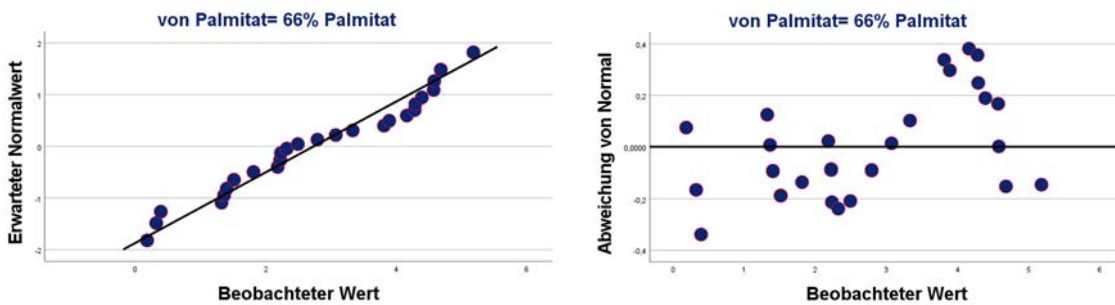
Die Kurvenform hinsichtlich der Variablen Palmitat- 0% Anteil ist rechtslastig (-0,087) gestaucht (-0,267). Es zeigt sich eine an der 0 orientierende Normalverteilung (Diag. 4).

Diagramm 5: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 33%; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 33%



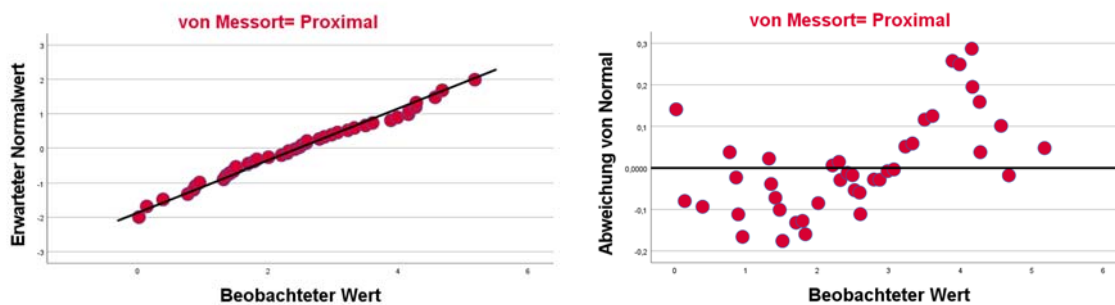
Die Verteilung der Messpunkte (Schiefe: $-0,003$; Kurtosis: $-1,199$) Palmitat- 33% ist ähnlich derer für Palmitat- 0% (Diag.5).

Diagramm 6: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 66%; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 66%



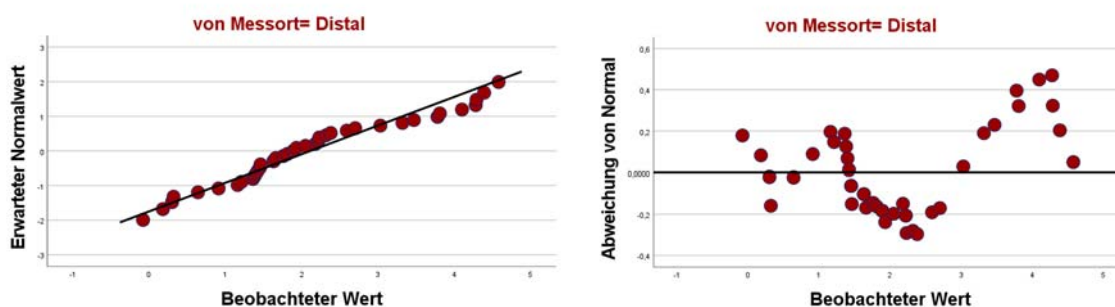
Die Quantile der Reihe Palmitat- 66% zeigen im linken Teil des Graphen eine Streuung im negativen, sowie im rechten Teil eine Streuung im positiven Bereich. Dennoch geben Schiefe ($-0,046$) und Kurtosis ($-1,116$) eine Stauchung mit Rechtsverlagerung an (Diag. 6).

Diagramm 7: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Messort- proximal; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Messort- proximal



Der Großteil der angeführten Messpunkte sammelt sich im Bereich negativ (Kurtosis: -0,802), kleiner (Schiefe: 0,109) Mikrorelativbewegung. Dies spiegelt sich in der Symmetrie der Gaußkurve wieder (gestauchte Linksverschiebung) (Diag. 7).

Diagramm 8: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Messort- distal; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Messort- distal



Analog der Symmetrie des proximalen Messortes, findet sich bei den Quantilen der distalen Aufzeichnungen eine positive Schiefe von 0,455, sowie eine negative Kurtosis (-0,398). Resultierend ergibt sich eine gestauchte, linksverlagerte Form der Normalverteilungskurve (Diag. 8).

Die Zusammenfassung des Kolmogorov- Smirnov- Normaltests für das in dieser Studie präsentierte Stichprobenkollektiv liefert einen Wert von 0,253 nach Lilliefors Korrektur, mit einer unteren Grenze der echten Signifikanz von 0,200.

Schlussfolgernd darf daher, die Verteilung der empirischen Quantile betrachtend, die Aussage über Vorliegen einer Normalverteilung in allen Reihen getroffen werden.

5.2 Erweiterte explorative Datenanalyse

Die explorative Datenanalyse untersucht empirische erhobene Daten, von welchen noch keine Zusammenhänge beschrieben wurden, auf mögliche Kausalität. Entsprechende

Ergebnisse präsentieren sich signifikant, als Abhängigkeit verschiedener Faktoren voneinander, oder nicht- signifikant, sofern keine Konsequenz zu erwarten ist.

5.2.1 Generalisiertes, univariat lineares Modell

Unter dem Begriff des generalisierten linearen Modells, subsumiert sich eine Vielzahl an möglichen Analyseansätzen, welche abhängig von der gegebenen Variablenkonstellation gewählt werden können. Im Rahmen der mehrfaktoriellen Varianzanalyse wird getestet, ob sich die Mittelwerte der einzelnen Modellreihen, welche durch mehrere unabhängige Variablen (Behandlung, Palmitat, Messort) definiert werden, unterscheiden.

Im Kontext der Varianzanalyse werden diese unabhängigen Variablen als Faktoren genannt. Dabei verdeutlicht der Begriff „mehrfaktoriell“, dass im laufenden Prozess diverse unabhängige Variablen geprüft werden. Da die Analyse zum Ziel hat Kontextbezüge bzw. Wirkungskausalitäten von den Faktoren auf eine feste Größe, die abhängige Variable (Mikrorelativbewegung), aufzudecken, spricht man von einem univariaten Modell. Es handelt sich hierbei also im Speziellen um eine mehrfaktorielle, univariate Varianzanalyse, eine Form der geläufigen ANOVA.

Das nachfolgende Unterkapitel (5.2.1) erörtert das Verhältnis der einzelnen empirisch geprüften Faktoren zur abhängigen Variablen, der Mikrorelativbewegung. Da, wie im Kapitel 5.1.4.2 dargelegt, eine Normalverteilung vorliegt, konnte die Varianzanalyse regelhaft erfolgen. Grundlage der Entscheidungsfindung waren weiterhin Signifikanzen, bei einem bestehenden Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$.

5.2.1.1 Levene- Test

Der Levene- Test prüft, unter Berücksichtigung des Signifikanzniveaus von 0,05, ob die betrachteten Stichproben aus einer Grundgesamtheit gleicher Varianz entstammen (gleiche Fehlervarianz der abhängigen Variablen über alle Gruppen hinweg), sprich ob Varianzgleichheit oder Varianzhomogenität vorliegt. Dies ist einerseits Voraussetzung einiger Tests, wie der nachfolgenden ANOVA oder dem LSD Post- hoc- Test und gewährt darüber hinaus eine Einschätzung der Hypothesenbeständigkeit. Es sei nochmals erwähnt, dass, wie im Kapitel 5.1.4, die logarithmierten Zahlen in die Bewertung eingingen. Die Testung, basierend auf den Mittelwerten der einzelnen Faktoren untereinander bzw. zueinander, ergab einen nicht signifikanten Unterschied von 0,397.

Ausführend bedeutet dies, dass die Homogenitätsannahme der Varianz erfüllt ist und die Nullhypothese beibehalten werden kann.

5.2.1.2 Zwischensubjekteffekte

Die tabellarisch gelisteten Zwischensubjekte sind gleich der beschriebenen Faktoren, deren Einfluss auf die abhängige Variable geprüft wurde. Mit Hilfe der Zwischensubjekteffekte lässt sich zeigen, ob signifikante Unterschiede zwischen den unabhängigen Variablen, hinsichtlich der Mikrorelativbewegung, bestehen (Tb. 19). Präsentieren sich also Signifikanzwerte kleiner des Signifikanzniveaus, kleiner 0,05, so bestätigt dies eine direkte Korrelation.

Tabelle 23: Zwischensubjekteffekte

Faktor	Signifikanz
Behandlung	0,015
Palmitat	<0,001
Messort	0,154
Behandlung * Palmitat	0,541
Behandlung * Messort	0,874
Palmitat * Messort	0,630

Die Tabelle veranschaulicht, ob die unabhängigen Variablen (Faktoren) einzeln bzw. zwischen einander Einfluss auf die abhängige Variable haben. In hiesiger Konstellation weisen die Faktoren Behandlung, sowie Palmitat Signifikanz gegenüber der Mikrorelativbewegung auf. Der Messort lässt vermuten, dass selbiger verhältnismäßig wenig Einfluss auf das Verhalten der abhängigen Variable hat. Beurteilt man die einzelnen Faktoren in Kombination, so verlieren diese allerdings an Power und sind nichtmehr signifikant.

5.2.1.3 Bonferroni- Korrektur

Die Durchführung mehrerer zusammenhängender Tests, also der drei faktoriellen Testung auf Signifikanz bzgl. einer abhängigen Variablen, birgt das Risiko der Alpha-

Fehler- Kumulierung. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art für jede Testung nicht bei kontinuierlichen 5 % liegt, sondern sich mit jeder Weiteren erhöht. Die Bonferroni- Korrektur ermöglicht die Regulation des Gesamtrisikos aller Tests auf eben 5 %, womit das Eintreten eines signifikanten Ergebnisses nicht mehr so gehäuft auf zufällige Erscheinung zurückzuführen ist.

Dabei überprüft die Bonferroni- Methode im Speziellen, ob signifikante Unterschiede, im paarweisen Vergleich, zwischen den Mikrorelativbewegungen hinsichtlich der einzelnen Faktoren (unabhängigen Variablen) bestehen.

Tabelle 24: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich der nativen und thermodesinfizierten Behandlung

Abhängige Variablen				Signifikanz
Palmitat	Messort	Behandlung	Behandlung	Signifikanz
0% Palmitat	Proximal	nativ	thermodesinfiziert	0,731
	Distal	nativ	Thermodesinfiziert	0,504
33% Palmitat	Proximal	Nativ	Thermodesinfiziert	0,408
	Distal	Nativ	Thermodesinfiziert	0,300
66% Palmitat	Proximal	Nativ	Thermodesinfiziert	0,096
	distal	nativ	thermodesinfiziert	0,128

Tabelle Nummer 24 vergleicht die beiden Ausprägungen der unabhängigen Variablen Behandlung jeweils unter Berücksichtigung des Messorts und des Palmitatanteils. Grundsätzlich zeigt sich keiner der Vergleiche signifikant, weshalb H0 beibehalten werden sollte. Eine Tendenz zur Signifikanz wäre bei der Gegenüberstellung von nativ und thermodesinfiziert, bei einem Palmitatgehalt von 66%, am proximalen Messpunkt denkbar.

Tabelle 25: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich von 0%, 33% und 66% Palmitat

Abhängige Variablen				Signifikanz
Behandlung	Messort	Palmitat	Palmitat	Signifikanz
nativ	proximal	0% Palmitat	33% Palmitat	0,163
		0% Palmitat	66% Palmitat	0,011
		33% Palmitat	66% Palmitat	0,891
	distal	0% Palmitat	33% Palmitat	0,144
		0% Palmitat	66% Palmitat	0,149
		33% Palmitat	66% Palmitat	1,000
thermodesinfiziert	proximal	0% Palmitat	33% Palmitat	0,441
		0% Palmitat	66% Palmitat	0,302
		33% Palmitat	66% Palmitat	1,000
	distal	0% Palmitat	33% Palmitat	0,316
		0% Palmitat	66% Palmitat	0,788
		33% Palmitat	66% Palmitat	1,000

Der paarweise Vergleich der einzelnen Palmitatanteile zueinander deutet darauf hin, dass keinerlei Abhängigkeit untereinander in der direkten Gegenüberstellung mit den anderen beiden Faktoren besteht. Nur zwischen 0% Palmitat und 66% Palmitat konnte am proximalen Messpunkt in der nativen Reihe das Signifikanzniveau unterschritten werden. Demnach müsste an dieser Stelle die Nullhypothese verworfen werden. Weiter ist bei globalerer Betrachtung zu erkennen, dass die Analyse der Palmitatreihen mit größerem Gewichtsanteil, spricht die Vergleiche zwischen 33% und 66%, durchweg weniger signifikant darstellen.

Tabelle 26: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich von proximalem und distalem Messort

Abhängige Variablen	Signifikanz
---------------------	-------------

Behandlung	Palmitat	Messort	Messort	Signifikanz
nativ	0% Palmitat	proximal	distal	0,837
	33% Palmitat	proximal	distal	0,883
	66% Palmitat	proximal	distal	0,229
Thermodesinfiziert	0% Palmitat	proximal	distal	0,596
	33% Palmitat	proximal	distal	0,721
	66% Palmitat	proximal	distal	0,290

In Tabelle 26 ist keiner der Vergleiche signifikant, weshalb auch hier von einem Bestehen der Nullhypothese (H0) gesprochen werden kann.

5.2.1.4 LSD Post- hoc- Test

Abschließende Anwendung fand der LSD (least significant difference) Post- hoc- Test, welcher mittels Standard- T- Tests alle Paare an Mittelwerten der einzelnen Palmitatanteile kombiniert und auf signifikante Unterschiede hinsichtlich deren erfasster Mikrorelativbewegung prüft. Ergeben sich dabei Werte unterhalb von 0,05, sollte die Nullhypothese verworfen werden, wohingegen nicht signifikante ein Bestehen von H0 attestieren.

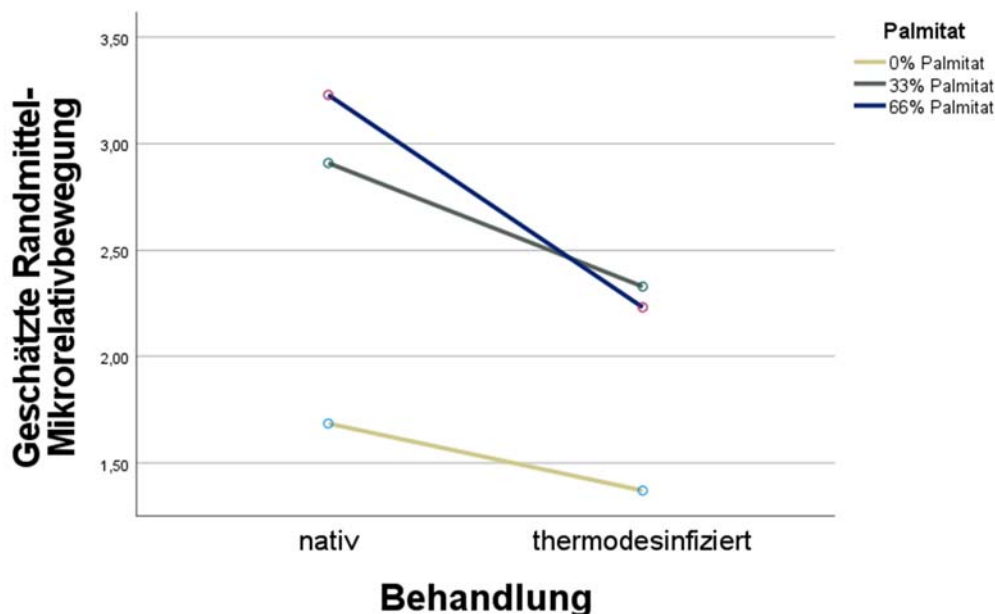
Tabelle 27: LSD Post-hoc- Test der Palmitatanteile

Abhängige Variablen		Signifikanz
Behandlung	Behandlung	Signifikanz
0% Palmitat	33% Palmitat	<0,001
0% Palmitat	66% Palmitat	<0,001
33% Palmitat	66% Palmitat	0,720

Tabelle 27 zeigt ein gemischtes Bild. Im direkten Vergleich der Behandlungsausprägungen 0% Palmitat zu 33% Palmitat bzw. 0% Palmitat zu 66% Palmitat, zeigen beide Paarungen einen signifikanten Bezug zur abhängigen Variablen,

weshalb H_0 abgelehnt werden müsste. Die Paarung von 33% Palmitat und 66% Palmitat ist hingegen nicht signifikant und bekräftigt die Nullhypothese.

Diagramm 9: Einfluss des Palmitats auf die Mikrorelativbewegung unter Berücksichtigung der Behandlung



Die Ergebnisse komplementierend, lassen sich mit Hilfe geeigneter Diagramme die Einflüsse der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable unterstützend veranschaulichen und interpretieren. Diagramm Nummer 9 (Diag. 9) expliziert den Effekt der unterschiedlichen Gewichtsanteile an Palmitat auf die Mikrorelativbewegung, unter Berücksichtigung der Vorbehandlung. Am ersichtlichsten ableitbar ist eine deutliche Minderung der Mikrorelativbewegung für die 0% Palmitat Modelle, im Vergleich zu den Modellen mit 33% und 66%. Hieraus lässt sich vermuten, dass eine größere Primärstabilität vorherrschend ist. Bezüglich der Mikrorelativbewegung liegen die beiden Modellreihen mit Palmitatanteil benachbart, wobei auch dort die Präparate mit reduziertem Palmitatanteil zumindest im Rahmen der nativen Behandlung stabiler scheinen. Ferner ist hinsichtlich des Effekts der Behandlung (nativ vs. thermodesinfiziert) eine klare Tendenz zu beschreiben, nach welcher, mit thermodesinfizierter Spongiosa, behandelte Präparate weniger Mikrobewegung der Prothesen zur Folge haben.

Diagramm 10: Einfluss der Behandlung auf die Mikrorelativbewegung unter Berücksichtigung des Palmitats

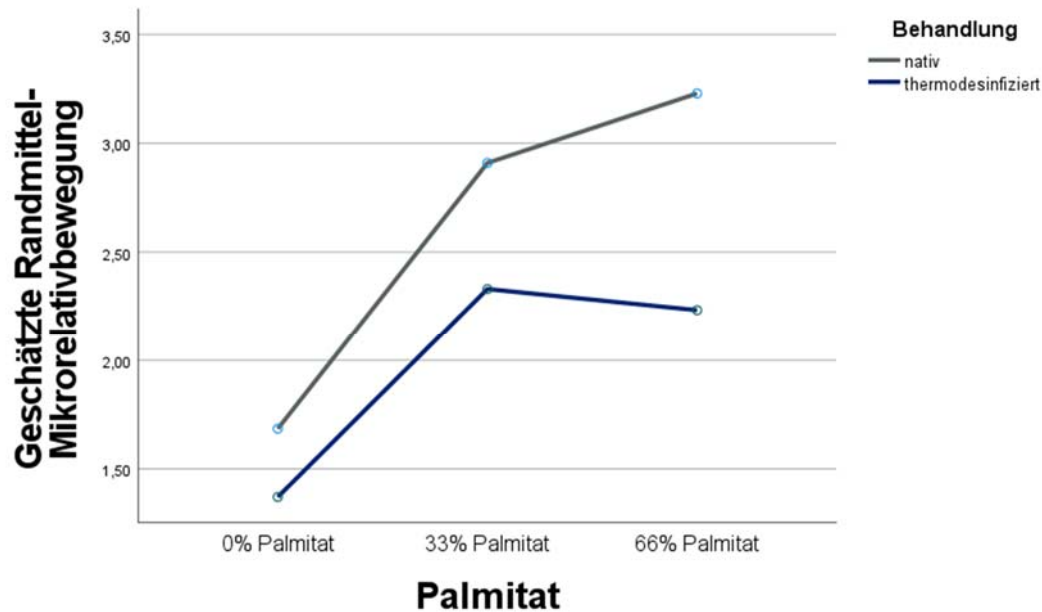
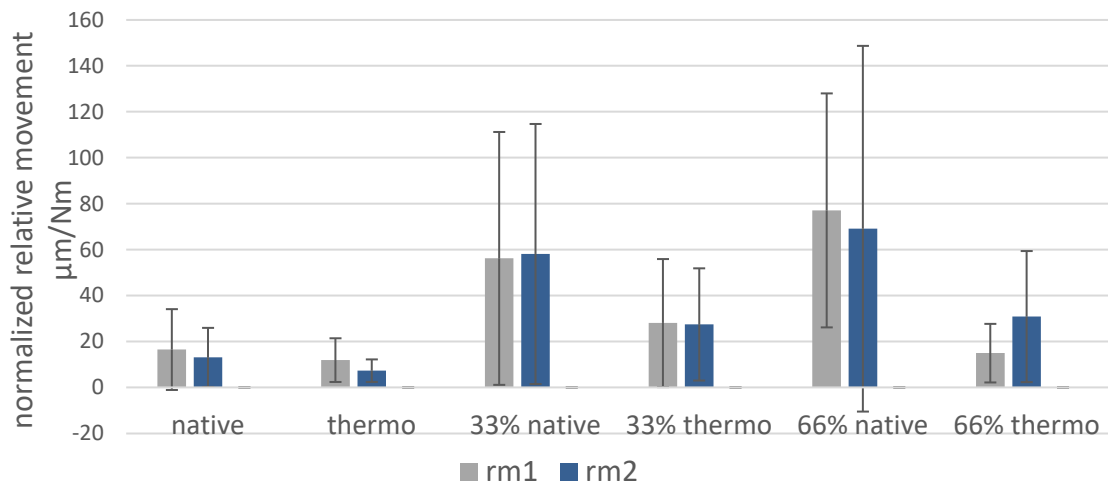


Diagramm Nummer 10 ist den angezeigten Konsequenzen nach ähnlich zu lesen wie Diagramm Nummer 9.

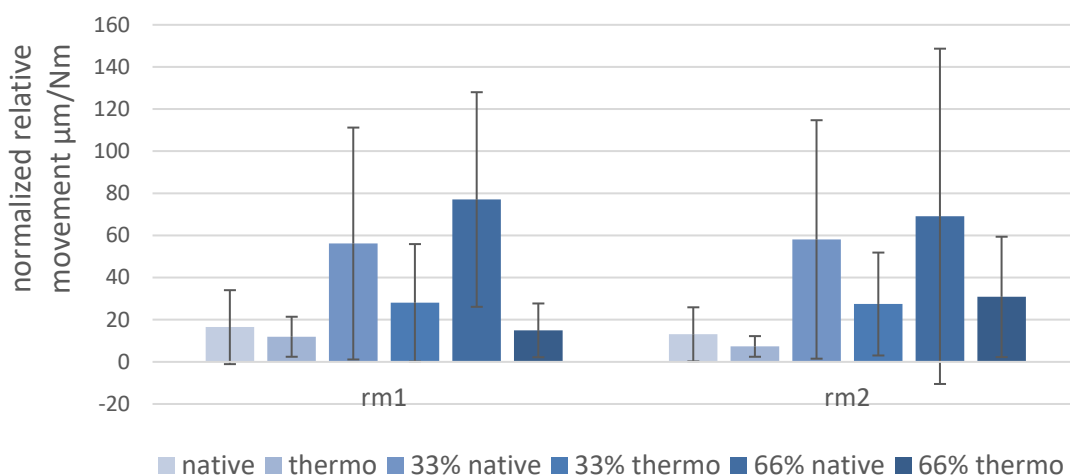
Dessen ungeachtet verdeutlicht es eindrücklich die Effektstärke, welche die Behandlung auf die abhängige Variable hat, bei gleichzeitiger Darlegung der Palmitatkonzentration. Dabei zeigen sich die thermodesinfizierten Modellreihen bezüglich aller sechs Versuchsaufbauten hinweg, gegenüber den nativ belassenen Knochenersatzmaterialien, überlegen und somit stabiler.

Diagramm 11: Mikrorelativbewegung der sechs Modellreihen unter Berücksichtigung des Messortes



Die beiden Diagramme Nummer 11 und 12 geben ein Kollektiv an relevanten Studienresultaten wieder, wobei auch die Zusammenhänge der einzelnen Faktoren untereinander ersichtlich werden. Da Diagramm 11 primär den Vergleich zwischen den Messorten (Rm1 vs. Rm2) der jeweiligen Modellreihe darstellt, zeigt sich, dass rm1, sprich der proximale Messpunkt größtenteils mehr Bewegung zulässt als der distale Messpunkt (Rm2). Ausnahmen stellen die Modellreihen mit nativem Knochenersatzmaterial bei 33% Palmitat und mit thermodesinfiziertem Knochenmaterial bei 66% Palmitat dar. Bei diesen beiden überwiegt die Mikrorelativbewegung des distalen Messorts. Eine zusätzliche Variable betrachtend vergegenwärtigt den Einfluss des Gewichtsanteils von Palmitat. So korreliert eine größere Mengenzugabe der Palmitinsäure positiv mit der zu erwartenden Beweglichkeit bzw. negativ mit der resultierenden Stabilität. Auch in dieser Ansicht erweist sich die prozessierte Präparat Reihe mit 66% Palmitat widersprüchlich, worauf allerdings in der Erläuterung des nachfolgenden Diagramms nochmals eingegangen wird. Sehr deutlich ist darüber hinaus zu beschreiben, dass eine vorangegangene Thermodesinfektion, unabhängig vom Grad des lipophilen Trägers, eine höhere Stabilität aufweist.

Diagramm 12: Mikrorelativbewegung entsprechend des Messorts unter Berücksichtigung des Palmitatanteils



Das letzte Diagramm, Diagramm Nummer 12, beinhaltet dieselben Parameter wie Diagramm 11. Da hier jedoch alle sechs Modellreihen direkt bezüglich der Messorte verglichen werden, ergibt sich für jeden der beiden Punkte (Rm1 und Rm2) die Möglichkeit die Präparate regelrecht entsprechend der Behandlung, sowie des Palmitats gegeneinander abzuwägen.

Die Schlussfolgerung, nach welcher ein höherer Palmitatgehalt mit geringerer Stabilität bzw. größeren resultierenden Mikrorelativbewegungen einhergeht, vervollständigend, widerspricht die thermodesinfizierte Reihe mit 66% Palmitat nur hinsichtlich des proximalen Messpunkts, da der distale Messort in der direkten Gegenüberstellung zu den eruierten Werten der ebenfalls prozessierten Reihe mit 33% Trägerzusatz, dem Gros der Präparate folgend, mehr Bewegung bietet. Von klinischer Wichtigkeit ist die Zunahme der Beweglichkeit für beide Prozessierungsansätze entsprechend des Beitrags an lipophilem Ersatzmaterial. So zeigen sowohl die nativen als auch die thermodesinfizierten Modelle den größten Verlust an Stabilität zwischen 0% und 33% Palmitat. Abschließend kann im Rahmen der Ergebnisse dieser Studie klar auf eine Überlegenheit der Präparatmodelle mit thermodesinfiziertem Knochenersatzmaterial, bei geringerer, auf einwirkende Kraft resultierende, Mikrorelativbewegung und damit höherer Stabilität über alle Versuchsaufbauten hinweg, geschlossen werden.

5.3 Zement-Knochen-Interface

Nach Beendigung der Messvorgänge wurden randomisiert jeweils 3 Modelle jeder der sechs Gruppen per oszillierender Säge geöffnet, um den Verzahnungsgrad von Spongiosa, Zement und Kortikalis makroskopisch zu beurteilen. Die dadurch ersichtlichen Unterschiede waren höchst eindrucksvoll, stehen allerdings im Kontrast zu den analytischen Erkenntnissen (Kapitel 5.2), wonach die Stabilität weitestgehend unbeeinflusst vom Palmitatanteil ist.

Je mehr Palmitinsäure dem Spongiosagemisch zugegeben wurde, desto weniger fest waren die Prothesen, nach Eröffnung des Knochens, mit der Kortikalis fixiert. Mögliche Ursache, welche bereits durch Fölsch et al. dargelegt wurde, wäre eine abgeschwächte Zementpenetration des Spongiosagemisches, auf Grund einer verminderten, eingebrachten Knochenersatzmaterialien (Palmitat, Herafill®) geschuldeten, Porigkeit bzw. Porosität (Fölsch et al. 2020). Dies führt zu einer Abschwächung der zentrifugalen Zementausbreitung, genauer in Richtung der Kortikalis, wodurch sich der Zement nicht in Richtung selbiger ausbreiten oder verbinden kann. Hinsichtlich der Relevanz einer rein distal im Schaft lokalisierten Prothesenfixierung waren die Formen der Zementköcher, welche als Bindestruktur zwischen Prothese und Kortikalis dienen, stark beeinflusst durch das Palmitat. Bei 0% Beimengung ergab der Spongiosa- Zement- Verbund eine Struktur, welche sich stabil dem Markraum anpasste und sowohl proximal als auch distal eine Kaliberzunahme (Doppelkeulenform) erfuhr. Mit 33% Palmitinsäure wirkten die Verbundgrenzen unscharf. Die zuvor beschriebene bilateral erhabene Ausdehnung war reduziert, wodurch der Köcher eine Zylinderform annahm. Nach 66% Zugabe ist kaum noch Verbundfestigkeit zu erkennen. Das Palmitat füllt die peripheren Schaftbereiche aus und weist kaum Verzahnung zum Zement auf, vielmehr bröckelt er von diesem ab. Die nachgewiesene Form war nach distal hin konisch zulaufend (Abb. 20, 21).



Abbildung 20: Links: Eröffneter Markraum mit eingebrachtem Spongiosa- Zement- Prothesen- Verbund, 66% Palmitatanteil; Rechts: Verschiedene Palmitatanteile, von links nach rechts- 66%, 33%, 0%.

Allerdings konnte entsprechend der Zementverteilung ein weiterer Aspekt dokumentiert werden, welcher möglicherweise ursächlich für die, sich im Rahmen des generalisierten, univariaten, linearen Modell ergebenen, kongruenten Ergebnisse, unabhängig der einzelnen Faktoren, ist. Dabei ist voranzustellen, dass, wie im Kapitel 4.5.2.1 geschrieben, alle Modelle eine nahezu identische Menge an Knochenzement verabreicht bekommen haben. Dennoch unterscheiden sich die jeweiligen Messreihen, je nach Palmitatzusatz, deutlich in Form und Verteilungsmuster der Zementfigur (Abb. 21).



Abbildung 21: Links: Verschiedene Palmitatanteile, Ansicht von oben, von links nach rechts- 66%, 33%, 0%; Rechts: Spongiosa- Zement- Mantel bei unterschiedlicher Palmitatbeimengung, von links nach rechts- 66%, 33%, 0%.

Die Schäfte mit einem Palmitinsäureanteil von 66% wiesen zwar die geringste Spongiosa- Zement- Penetration auf, konnten allerdings eine deutliche Kaliberzunahme im proximalen Schaftbereich aufweisen, welche Ihrerseits möglicherweise eine Markraumverkantung mit gesteigerter Torsionsstabilität erbrachte.

6 Diskussion

Der Anstieg an revisions-chirurgischen Eingriffen ist begleitet von diversen, das Therapieergebnis beeinflussenden Aspekten, welche ihrerseits eine Herausforderung für den jeweiligen Operateur darstellen und auf selbiges maßgeblichen Einfluss haben. Besonderes Interesse kommt dabei der Prozessierung allogenen Knochenmaterials zur Behebung ossärer Defekte, sowie der Verhütung beschriebener Infektionen durch bakterielle Erreger zu. Eine mögliche lokale Applikation von Antibiotika, könnte die systemischen Nebenwirkungen vermeiden und höhere räumlich begrenzte Wirkstoffkonzentrationen erzielen, wodurch Bakterien, welche gegen eine systemische Therapie resistent sind, möglicherweise sensibel bekämpft würden (; ; Kittinger et al. 2011; Frommelt 2018; Coraça-Huber et al. 2016b; Fölsch et al. 2015a; Rudelli et al. 2020; Overstreet et al. 2015). Hinsichtlich des Infektionsrisikos von Endoprothesen spielt die Prävention der Biofilmbildung eine entscheidende Rolle, welche mit Hilfe einer geeigneten Trägersubstanz für Antibiotika, wie die Beschichtung mit Palmitat, gelingen könnte (Coraça-Huber et al. 2016b). Palmitat zeigt auf Grund seiner hydrophoben Eigenschaft eine gute Biokompatibilität mit dem eingebrachten allogenen Knochen, speziell aber mit thermodesinfizierten Transplantaten, die in Folge der Hitzeprozessierung einen Großteil des Lipidanteils verloren hatten. Die lipophile Beschichtung und das kontinuierliche Freiwerden von gebundenem Antibiotikum, wie bereits am Beispiel des Gentamicins in früheren Studien gezeigt, wirkt der Besiedelung entgegen (Fölsch et al. 2016a; Frommelt 2018). Weiter sind keine relevanten Aggregatsänderungen oder anderweitige, die Eigenschaften tangierenden Strukturanpassungen des Trägermediums (engl.: Carrier), wegen der Temperaturdifferenzen von 21°C auf 37°C, anzunehmen (Matl et al. 2009).

Bezüglich des einzubringenden Knochens wird weiterhin Spongiosa präferiert, da diese durch ihre porige Struktur ideale Voraussetzungen zur Aufnahme des Trägers schafft, sich einwirkenden Kräften reversibel anpasst und die Sekundärstabilität, welche den Grad der Osteointegration wiedergibt, begünstigt. Bezieht sich des Spenders bleibt frischer, autogener Knochen der Goldstandard. Auf Grund der eingeschränkten Eigenspenderkapazität wird sich bei größeren Knochendefekten allogenen Materials bedient, das wegen des Risikos der Infektionsübertragung thermodesinfiziert und nicht nativ eingebracht wird (Halliday et al. 2003b; Howie et al. 2010; Pruss et al. 2003b). Hinsichtlich der zu wählenden Träger kommen mehrere Substanzen in Betracht, welche

sich in der Freisetzungskinetik von Antibiotika, sowie im Verhalten auf die exotherme Reaktion des PMMA-Zements, durch die es zur Inaktivierung der beigetzten Arzneimittel kommen kann, unterscheiden (Lewis et al. 2012; Cornu et al. 2009b). Additiv zu allogenen Knochen angewandte keramische Calciumphosphate und Hydroxylapatit verändern neben der Zementpenetration während des Impaktionsprozesses auch die mechanische Stabilität des Implantats, wobei die gemessenen Translationsbewegungen stark vom jeweiligen Mischungsverhältnis abhängen (Halliday et al. 2003a; Bolder et al. 2003; van Haaren et al. 2005). Dabei beeinflusst die physiologische Kollagenstruktur des allogenen Materials das visköselastischen Verhalten der Trägersubstanzen positiv (Fosse et al. 2006a).

Diese Studie verglich, gleichsam vorangegangener Studien, die Anzahl der erforderlichen Impaktionsschläge, den damit einhergehenden Impaktionsgrad, als auch die Rotationsfestigkeit, welche eine Aussage über die resultierende Primärstabilität, sowie einen Hinweis auf die klinische Anwendbarkeit zulässt, zwischen thermodesinfizierter und nativer Spongiosa. Dabei konnte gezeigt werden, dass prozessierter Knochen weniger Impaktionsschläge bedarf als nativer. Ein möglicher Grund ist der während der Thermodesinfektion stattgehabte Verlust an Wasser und Fett. Die Zugabe von Palmitat hingegen erbrachte einen erforderlichen Anstieg an Impaktionsschlägen. Obwohl diesbezüglich kein offensichtlicher Unterschied zwischen den beiden Knochenvarianten festgestellt wurde, war der Effekt bei nativem Material etwas ausgeprägter. Der Impaktionsgrad, der durch die Kompaktheit des eingebrachten Gemisches beschrieben wird, konnte nach Eröffnung der Schaftmodelle eindrucksvoll veranschaulicht werden. Die thermodesinfizierten Spongiosachips hatten eine höhere Verbundsteifigkeit zueinander erlangt, wodurch die erzeugte Schaftköcher stabiler waren als diejenigen der nativen Modelle mit vergleichbarem Palmitinanteil. Hinsichtlich der Rotationssteifigkeit des Prothesen-Knochen-Verbundes, welche als Maß der Primärstabilität in diesem Versuchsaufbau galt und folglich die klinische Anwendbarkeit der thermodesinfizierten Knochenmaterialien determinierte, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Modelreihen ermittelt werden. Dennoch waren die wärmebehandelten Modelle über alle drei Modellaufbauten, mit ihren unterschiedlichen Trägeranteilen, den Unbehandelten leicht überlegen (Cornu et al. 2004; Cornu et al. 2011; Oakley und Kuiper 2006). Die verwendeten Messpunkte wurden entsprechend der Vorläuferstudien definiert, um möglichst aussagekräftige bzw. objektivierbare Aussagen treffen zu können. Dabei

waren gemäß früherer Studien, die proximalen Messpunkte weniger resistent gegenüber einwirkender Rotationskräfte als die distalen Punkte, was auf die Reproduzierbarkeit des In-vitro-Modells hinweist (Fölsch et al. 2016c; Fölsch et al. 2018d).

Neben den bekannten Einflussfaktoren, wie ein unterschiedliches Mischungsverhältnis von Spongiosachips verschiedener Größe, auf die in der Studie festgestellten Parameter, Anzahl der Impaktionsschläge, Grad der Impaktierung und Rotationssteifigkeit, werden auch die Wirkung von Wasser und Fettgehalt diskutiert (Pruss et al. 2003b; Dunlop et al. 2003; McKenna et al. 2013). Ein ideales Verhältnis von Fett wurde noch nicht empirisch festgehalten, weshalb in früheren Untersuchungsaufbauten Uneinigkeit besteht. Belegt ist hingegen, dass die Thermodesinfektion zu einer Reduktion an hydrophoben Bestandteilen führt, welche ihrerseits allerdings das mechanische Geschehen, durch ein verändertes Verteilungsmuster des Zements, als auch das Adhäsionsverhaltens ausschlaggebend modulieren (Fosse et al. 2006b; McKenna et al. 2013). Dieser, das Zement-Knochen-Interface prägende Aspekt, konnte im Rahmen einiger Stichproben fotodokumentarisch (Kap. 3.5) aussagekräftig, dargestellt werden. Es zeigte sich, dass mit zunehmendem Palmitatanteil die Zementpenetration im distalen Schaftbereich gemindert wurde. Bezüglich der Primärstabilität ist eine geringfügige, aber nicht signifikante Verringerung nach Beladung mit der Trägersubstanz gemessen worden. Im Vergleich zwischen nativer und thermodesinfizierter Reihe konnte eine ausgeprägte, negative Wirkung auf Seiten des unbehandelten Knochens beobachtet werden. Über die rein mechanischen Betrachtungen hinaus, verändern Lipide auch die Adhärenz von Proteinen, wie Bakterien. Der bereits hinreichend erläuterte Prozess der bakteriellen Besiedelung von Fremdkörpern (Kap. 3.2.1), welcher unter Umständen im Rahmen einer Biofilmbildung erfolgt, stellt eine zwingende Indikation zur Revision dar. Zur Vermeidung einer solchen Komplikation trägt womöglich, begleitend zur Basisithérapie mit lokal applizierten Arzneimitteln, auch die lipophile Beschichtung bei, welche die Reservoir-Bildung hemmen kann (Kuehn et al. 2005; Kittinger et al. 2011).

Die Rotationssteifigkeit bzw. Scherkraftbeständigkeit wurde als Maß der Widerstandsfähigkeit der Prothesen-Schaft-Modelle genutzt. Dabei wurden die Modelle einzeln in eine Universalmaschine eingespannt, mit welcher, über einen am Prothesenschaft montierten Hebelarm, es möglich war, standardisierte Drehmomente auszuüben. Während dieser Kraftanlage wurden die Bewegungsausschläge, genauer die Mikrorelativbewegungen, von der implantierten Prothese und dem umgebenden Knochen

gemessen. War ein vorab definiertes, maximales Bewegungsausmaß erreicht worden, konnte der Versuch gestoppt und die erforderliche Kraft ermittelt werden. Die Studie zeigte, dass sowohl die Behandlung des Knochens im Sinne der Thermodesinfektion, als auch die unterschiedlichen Anteile an Palmitat, die Rotationssteifigkeit beeinflussen. Grundsätzlich wiesen die Versuchsreihen mit vorbehandeltem Knochen eine höhere Resistenz gegenüber einwirkenden Kräften auf. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass mit zunehmender Beimengung an Trägersubstanz (0%, 33% und 66% Teilgewicht), unabhängig von der Art der spongiösen Chipherstellung, die Scherspannungsfestigkeit verringert wird. Um dahingehend signifikante Ergebnisse zu erhalten, müsste ein größeres Studiendesign gewählt werden.

Ausgehend von der Annahme eines dosisabhängigen Einflusses auf die Scherkraftbeständigkeit, wurden beide Knochenvarianten bezüglich des Knochen-Palmitat-Verhältnisses untersucht. Der native Knochen erreichte ein signifikantes Niveau, sofern er mit zwei Dritteln Partialgewicht Palmitat angereichert war, was auf eine andere Speicherkapazität für hydrophobe Substanzen im Vergleich zu thermodesinfiziertem Knochen hinweist. Für die einzelnen Modellreihen des wärmebehandelten Knochens ergaben sich hinsichtlich einer Minderung der Stabilität keine signifikanten Ergebnisse, weshalb anzunehmen ist, dass thermodesinfizierter Knochen eine größere Kapazität für hydrophobe Additive bietet, bis eine entsprechende Beeinträchtigung der Scherkraftbeständigkeit auftritt. Dies expliziert, neben dem eigentlichen Anwendungsgrund der Thermodesinfektion im Rahmen des Knochenbankverfahrens, einen weiteren Vorteil, welcher infolge der stattgehabten Fettreduktion darin besteht, die Aufnahmefähigkeit der Spongiosa für lipophile Zusätze zu erhöhen (Fölsch et al. 2018c; Fölsch et al. 2021a). Folglich sollte der modifizierte Zellknochen mehr Ladekapazität für eine Hydrophobträgersubstanz wie ein Antibiotikum bieten, da die Ergänzung mit unterschiedlichem Partialgewicht von Palmitat eine geringere Abnahme der Scherkraftbeständigkeit im Vergleich zu nativem spongiösem Schweineknochen erbrachte.

Die Beimengung von weniger als 33% Palmitat Partialgewicht erscheint in der klinischen Anwendung realisierbar, da dies ausreicht, um die notwendige Konzentration von Antibiotika zu gewährleisten. Das ideale, anteilige Volumen, welches dem allogenen Knochen ohne relevante Störung der mechanischen Eigenschaften zugesetzt werden soll, bedarf allerdings weiterer Untersuchungen (Kittinger et al. 2011; Coraça-Huber et al.

2016a; Fölsch et al. 2015b; Fölsch et al. 2016b). Ein darüber hinaus erfolgreicher Zusatz an Trägermedium könnte dennoch geeignet sein, sofern die Freisetzung des Antibiotikums in Abhängigkeit vom Knochendefekt wichtiger erscheint als die mechanische Stabilität des betroffenen Knochens. Dessen ungeachtet müssen die patientenbezogenen Vorgaben, wie die Lokalisation der Transplantation oder mögliche vorangegangene Therapieansätze berücksichtigt werden, da die Anforderungen an die mechanischen Eigenschaften, sowie an das dem Erreger angepasste Behandlungsregime, unterschiedlich sein können. Nachfolgende In-vivo-Studien werden erforderlich sein, um die antibiotische Aktivität gegen die Besiedelung verschiedener Bakterien und die knöcherne Integration des allogenen Knochentransplantats, welche die Grundlage für eine adäquate Sekundärstabilität darstellt, zu bewerten. Einheitliche, klinisch relevante Ergebnisse würden die Option eröffnen, Knochen- bzw. Transplantatinfektionen einheitlich, entsprechend eines vorgegebenen Therapieregimes, zu behandeln, um so wissenschaftlich vergleichbare Datenerhebungen zu generieren und den Patienten ein bestmögliches Ergebnis (engl.: Outcome) zu sichern. Darüber hinaus könnten Präventivmaßnahmen die Zahl an Implantat-assoziierten Infektionen verhindern oder reduzieren, wodurch ein immenses finanzielles Einsparpotential bestünde, mit welchem das Gesundheitssystem in nicht unerheblichem Maße entlastet würde.

6.1 Einschränkungen

Der Einfluss diverser Faktoren auf das Studiendesign, die angewandte Methodik, sowie das gemessene Verankerungsverhalten müssen berücksichtigt werden, versucht man die Ergebnisse auf den klinischen Alltag zu extrapolieren. Bei Bewertung eben dieser Faktoren sollte, entsprechend der Gewichtigkeit des Einflusses auf das Ergebnis, im Hinblick auf vorliegende Studie, die begrenzte Anzahl an Proben genannt werden. Diese bedingt unter anderem, auf Grund der Heterogenität des Knochenmaterials, welche sich im Ausmaß der Standardabweichungen widerspiegelt, eine Beeinflussung des Signifikanzniveaus. So könnte eine signifikante Abnahme des Scherkraftwiderstands im Zusammenhang mit der Mischung aus spongiösem Knochen und Palmitat, bei einem größeren Probenumfang erwartet werden. Auch eine spezifische Korrelation von Volume der Trägersubstanz zu mechanischem Parameter wäre realisierbar. Um also ein genaues Partialvolumen an Palmitat, bezüglich der aufzuwendenden Menge an allogenen Knochenmaterial, das die notwendige Antibiotika-Verträglichkeit ohne relevante

Beeinträchtigung der mechanischen Eigenschaften bietet, abschätzen zu können, bedarf es weiterer Untersuchungen, wobei mehr Proben sicherlich signifikante Ergebnisse liefern sollten.

Neben dem beschriebenen Studienumfang, hat auch die Wahl der verwendeten Materialien einen Effekt auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse. Dem Ziel dieser Studie, der klinischen Integration der erlangten Erkenntnisse und damit einhergehender Verbesserung der medizinischen Versorgung, steht eine humane In-vivo Studie vor. Da die ersten Versuche im Rahmen der Primärstabilitätsmessung, unter Einfluss verschiedener Behandlungsmethoden und Zusätzen, an synthetischen Knochen durchgeführt wurden, welche Ihrer Beschaffenheit nach erhebliche Unterschiede zu menschlichem Material aufweisen, ist diese Arbeit als praxisnaher Zwischenschritt zu sehen. Trotz der großen Gemeinsamkeiten zwischen bovinem und humanem Knochen, existieren auch hier Diskrepanzen, wie ein größerer Markraumdurchmesser, eine abweichenden Schaftform und individueller kortikaler Zustand.

Eine fundierte Aussage mit klinischem Bezug ist weiter nur bedingt möglich, da die untersuchten Modelle zwar standardisiert, aber nicht vital waren. Folglich könnte ein möglicher Effekt der Körpertemperatur auf die beschriebenen Materialien nur näherungsweise geschlussfolgert werden. Zur genaueren Erörterung erscheinen weitere objektivierbare Messverfahren, wie eine dreidimensionale computertomographische Analyse zur Verteilung von Palmitat und Knochentransplantat nützlich.

6.2 Fazit

Palmitinsäure scheint eine geeignete Trägersubstanz für Antibiotika zu sein, da keine signifikante Abnahme der Scherkraftbeständigkeit nach Beladung von thermodesinfiziertem spongiösem Schweineknöchel gemessen wurde. Eine ausgeprägte dosisabhängige Reduktion, also eine negative Korrelation, der Rotationssteifigkeit wurde für die Ergänzung von nativem Knochen mit Palmitat, bei einem Anteil von 66%, gezeigt. Darüber hinaus waren die thermodesinfizierten Modelle hinsichtlich der Primärstabilität den nativen Modellen zwar immer überlegen, allerdings lagen diese Unterschiede oberhalb des Signifikanzniveaus, weshalb sie sich nicht signifikant präsentierten. Entsprechend der gewählten Messpunkte, blieb die Rotationsfestigkeit am distalen Prothesenschaft im Vergleich zum proximalen Bereich, unter Anlage des

Drehmoment und in Anwesenheit von Palmitat für nativen und verarbeiteten Knochen, länger erhalten. Der Prozess der Thermodesinfektion ermöglichte die Auswaschung lipidhaltiger Anteile, woraus eine Kapazitätssteigerung für hydrophobe Substanzen, die Palmitinsäure, resultierte. Eine Minderung der mechanischen Belastbarkeit musste dadurch nicht hingenommen werden. Die anfängliche Freisetzung von Gentamicin aus dem Trägermedium, sowie die Wirksamkeit einer antibakteriellen Behandlung wurden bewiesen, wobei nachfolgende Studien das notwendige Partialvolumen von Palmitat für eine möglichst wirksame Behandlung, ohne Störung der mechanischen Eigenschaften des impaktierten Knochens, definieren sollten. Dennoch bleibt das Volumen der subventionierten Substanz eine Individualentscheidung, bei der je nach gewünschten mechanischen Eigenschaften des Knochentransplantats und benötigter Antibiotikumskonzentration entschieden werden sollte.

7 Zusammenfassung

Der stetig fortschreitende Demographische Wandel und die daraus resultierende Überalterung der Gesellschaft hat unmittelbare Konsequenz auf die medizinische Versorgung, sowie die damit einhergehende Wirtschaftlichkeit des Gesundheitssystems zur Folge. Hinsichtlich dieser Entwicklung, mit gleichsam Zunahme altersspezifischer Erkrankungen, vorweg diejenigen degenerativen Ursprungs, welche mit erheblichem subjektivem Leidensdruck vergesellschaftet sind, werden effizientere Verfahren der klinischen Therapie erforderlich. Bei einer steigenden Zahl an operativen Eingriffen zeichnet sich allerdings auch eine, zumeist durch mikrobiellen Erregerbefall hervorgerufen, Progression an Komplikationen ab.

Um eben jenem Risikozuwachs adäquat entgegenzuwirken, untersucht diese Studie den Einfluss von Palmitat, als potentes Trägermedium für Antibiotika, auf die Primärstabilität endoprothetischer Modelle, im Rahmen des femoralen Impaktionsverfahrens.

Zur Schaffung des benötigten Knochenersatzmaterials wurden porcine Femurköpfe abgesetzt, in einer Knochenmühle auf vorgegebene Chipgröße gemahlen und anschließend unter Standardbedingungen thermodesinfiziert bzw. nativ belassen. Prozessierte Rinderfemura stellten die Schaftmodelle dar. Daraufhin waren die beiden, nach geschilderter Behandlung unterschiedenen, Spongiosagemische mengenmäßig gedrittelt und mit jeweils 0%, 33% oder 66% Palmitatanteil gemischt worden. Das Messprotokoll gerierte demnach zwei Messreihen, nach nativ sowie thermodesinfiziert getrennt, welche Ihrerseits mit abweichendem Palmitatzusatz versehen wurden. Alsdann erfolgte die Impaktierung und zementierte Implantation eines eigens angefertigten Prothesenmodells gemäß vorgegebener Arbeitsmethodik. Zur Messung des eigentlichen Einflusses der bereiteten Gemischverhältnisse auf die Primärstabilität der eingebrachten Schäfte, wurden die Modelle mittels einer Universalmessmaschine, über einen fest montierten Hebelarm am Hals der Prothesen, auf Torsionsimpulse geprüft. Über fünf Feinmesstaster, welche Kontakt zu, an Kortikalis und Knochenzement fixierte, Pins hatten, konnten Mikrobewegungen erfasst werden. Nach Subtraktion der auf selber Höhe, sprich Kortikalis- und Zementpunkt, detektierten Bewegungsausschläge erschloss sich die Mikrorelativbewegung, deren Grenzwertüberschreitung von 150 µm einer Prothesenlockerung gleichkam.

Die statistische Analyse erfolgte über ein generalisiertes, univariat lineares Modell mittels Bonferroni Korrektur, sowie einen LSD Post- hoc Test bei einem Signifikanzniveau von 5%. Dabei wurde der drei faktorielle Einfluss von Behandlung (nativ, thermodesinfiziert), Palmitat (0%, 33%, 66%) und Messort (proximal, distal) auf die abhängige Variable Mikrorelativbewegung gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass sich trotz stark heterogener Modellverhältnisse keine signifikanten Unterschiede bezüglich der resultierenden Mikrorelativbewegung ergaben. Einzig eine Tendenz der Stabilitätsminderung bei 33% Palmitatanteil über alle Gruppen hinweg hatte Bestand.

Palmitat, welches sich bereits als guter Antibiotikumsträger erwies, scheint in keinem signifikant negativen Zusammenhang mit Prothesenversagen zu stehen. Um fundiertere Aussagen hinsichtlich einer empirisch gestützten Empfehlung genauer Palmitatanteile zu ermöglichen und eine klinische Etablierung zu ermöglichen, sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

8 Abstract

The constantly advancing demographic change and the resulting ageing of society has a direct consequence on medical care and the associated economic efficiency of the healthcare system. In regards to this development, with an equal increase in age-specific diseases, and especially those of degenerative origin which are associated with considerable subjective suffering, more efficient methods of clinical therapy are required. With an increasing number of surgical interventions, however, there is also a progression of complications, mostly caused by microbial infestation. In order to adequately counteract this increase in risk, this study investigates the influence of palmitate as a potent carrier medium for antibiotics on the primary stability of endoprosthetic models in the context of the Impaction-Bone-Grafting. To create the required bone substitute material, porcine femur heads were removed, ground to the specified chip size in a bone mill and then thermally disinfected under standard conditions or left native. Processed bovine femurs represented the shaft models. The two spongiosa mixtures, differentiated according to the treatment described, were then divided into thirds and mixed with 0%, 33%, or 66% palmitate. The measurement protocol therefore generated two measurement series, separated into those left native and those thermally disinfected, which in turn were provided with different palmitate additives. Then, the impaction and cemented implantation of a custom-made prosthesis model took place according to the specified work methodology. In order to measure the actual influence of the mixture ratios prepared on the primary stability of the utilised shafts, the models were tested for torsional impulses using a universal measuring machine via a permanently mounted lever arm on the necks of the prostheses. Micro-movements were recorded using five precision measuring probes, which were in contact with pins fixed to the cortical bone and bone cement. After subtracting the movement deflections detected at the same level, i.e. cortical and cement point, the micro-relative movement was revealed, exceeding the limit value of 150 μm , equivalent to a prosthesis loosening.

The three-factorial influence of treatment (native, thermally disinfected), palmitate (0%, 33%, 66%) and measurement location (proximal, distal) on the dependent variable of micro-relative movement was measured. It could be shown that, despite strongly heterogeneous model conditions, there were no significant differences with regard to the resulting micro-relative movement. Only a trend towards reduced stability at 33% palmitate across all groups persisted.

Palmitate, which has already proven to be a good antibiotic carrier, does not appear to be significantly negatively associated with prosthesis failure. Further investigations should be carried out to enable more informed statements regarding an empirically supported recommendation of precise palmitate proportions, and to enable clinical establishment.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sagittalschnitt proximales Femur; Druck- (blaue Bögen) und Zugtrabekel (orangene Bögen) des proximalen Femurs, sowie "Wardsches Dreieck" (weißer Stern). (Quelle: Kreiskrankenhaus Weilburg)

Abbildung 2: Links: Unbehandeltes Femur; Mitte/ Rechts: Abgesetzter Femurkopf

Abbildung 3: Lobator sd-2

Abbildung 4: Links: Caput vor Thermodesinfektion im Plastikbehältnis; Rechts: Thermodesinfizierte porcine Femurköpfe

Abbildung 5: Noviomagus Knochenmühle

Abbildung 6: Von links nach rechts: Spongiosachips (thermodesinfiziert) der Größe 3-5mm, 5-8mm, 8-10mm

Abbildung 7: Links: Heizplatte, Fischerglas, Thermostat, Magnet; Rechts: Palmitinsäure unbehandelt

Abbildung 8: Thermodesinfizierte Spongiosachips mit 33% Palmitin

Abbildung 9: Links: Unbehandeltes bovines Femur; Mitte: Femur nach Osteotomie; Unten: Oszillierende Säge

Abbildung 10: Links: Bovines Femur vor Markraumfreilegung; Mitte: Femur nach Markraumfreilegung; Rechts: Tiefe des Markraumes

Abbildung 11: Links: Femur in Eingipsschale; Rechts: Femur im Gipssockel

Abbildung 12: Darstellung des Prothesen-Gewindeverbunds

Abbildung 13: Links: Femur mit Impaktor, Fallgewicht und Führungsstab; Mitte: Mit Spongiosachips gefüllter Markraum vor Impaktierung; Rechts: Femur nach Impaktierung

Abbildung 14: Links: Palacos Knochenzement; Mitte: Monomerflüssigkeit; Rechts: Palamix Vakuumpumpe

Abbildung 15: Links: Applikationspistole; Mitte: Mit Palacos gefüllter Markraum;
Rechts: Modell während Implantation

Abbildung 16: Links: Aufreißer; Mitte: Cyanacrylat Kleber; Rechts: Messpins

Abbildung 17: Links: Vorbohrung für Kortikalispin; Rechts: Vorbohrung für Zementpin

Abbildung 18: Links: Hebelarm; Mitte: Modell mit Messpins und Hebelarm- Seitansicht;
Rechts: Modell mit Messpins und Hebelarm- Ansicht von oben

Abbildung 19: Links: Modell in Rotationsmessmaschine- Seitansicht; Mitte: Modell in
Rotationsmessmaschine- Ansicht von oben; Rechts: Modell in
Rotationsmessmaschine- Übersichtsaufnahme

Abbildung 20: Links: Eröffneter Markraum mit eingebrachtem Spongiosa- Zement-
Prothesen- Verbund, 66% Palmitatanteil; Rechts: Verschiedene
Palmitatanteile, von links nach rechts- 66%, 33%, 0%.

Abbildung 21: Links: Verschiedene Palmitatanteile, Ansicht von oben, von links nach
rechts- 66%, 33%, 0%; Rechts: Spongiosa- Zement- Mantel bei
unterschiedlicher Palmitatbeimengung, von links nach rechts- 66%, 33%,
0%.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten bei Hüfterstimplantationen in 2020. (Quelle: Endoprothesenregister Deutschland, Jahresbericht 2021)

Tabelle 2: zeitliche Entstehungsphase einer periprothetischen Infektion in Anlehnung an Zimmerli et al. (Zimmerli et al., 2004) und Renz et al. (Renz et al., 2016)

Tabelle 3: Sonikation von Endoprothesen- und Fremdmaterial bei periprothetischen Infektionen . (Quelle: Ann-Christin Nöh, Charité – Universitätsmedizin, Berlin, 04.03.2022)

Tabelle 4: Erregerspektrum bei Protheseninfektionen (modifiziert nach Del Pozo et al. (Del Pozo and Patel, 2009), Winkler et al. (Winkler et al., 2014), Bodler et al. (Bodler, 2015))

Tabelle 5: Übersicht der Spongiosaverarbeitung

Tabelle 6: Übersicht der Impaktierungsvorgaben; *: thermodesinfiziert

Tabelle 7: Übersicht der Impaktionsschläge der nativen Reihe

Tabelle 8: Übersicht der Impaktionsschläge der thermodesinfizierten Reihe

Tabelle 9: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der nativen Modellreihe, bei 0% Palmitat

Tabelle 10: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der nativen Modellreihe, bei 33% Palmitat

Tabelle 11: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der nativen Modellreihe, bei 66% Palmitat

Tabelle 12: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der thermodesinfizierten Modellreihe, bei 0% Palmitat

Tabelle 13: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der thermodesinfizierten Modellreihe, bei 33% Palmitat

Tabelle 14: Darstellung der einzelnen Messpinhöhen der thermodesinfizierten

Modellreihe, bei 66% Palmitat

Tabelle 15: Grundgesamtheit der erhobenen Mikrobewegungen, inklusive Mittelwert und Standardabweichung

Tabelle 16: Tabelle 16: Grundgesamtheit der erhobenen Mikrobewegungen, inklusive maximal angewandter Kraft, dem errechneten Drehmoment und die davon logarithmierte Form

Tabelle 17: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für die Behandlung;
* untere Grenze der echten Signifikanz; ^a Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 18: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für das Palmitat;
* untere Grenze der echten Signifikanz; ^a Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 19: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für den Messort;

^a Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 20: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für die Behandlung, nach Logarithmierung; * untere Grenze der echten Signifikanz; ^a Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 21: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für das Palmitat, nach Logarithmierung; * untere Grenze der echten Signifikanz; ^a Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 22: Test auf Normalverteilung nach Kolmogorov- Smirnov für den Messort, nach Logarithmierung; ^a Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Tabelle 23: Zwischensubjekteffekte

Tabelle 24: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich der nativen und Thermodesinfizierten Behandlung

Tabelle 25: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich von 0%, 33% und 66% Palmitat

Tabelle 26: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich von proximalem und distalem Messort

Tabelle 28: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich zwischen Behandlung, Palmitat und Messort

Tabelle 29: Bonferroni- Korrektur- paarweiser Vergleich zwischen Behandlung, Palmitat und Messort

Tabelle 30: LSD Post-hoc-Test der Palmitatanteile

Diagrammverzeichnis

- Diagramm 1: Übersicht der Mittelwerte der nativen und thermodesinfizierten Reihen
- Diagramm 2: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Behandlung- nativ;
Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable
Behandlung- nativ
- Diagramm 3: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Behandlung-
thermodesinfiziert; Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die
unabhängige Variable Behandlung- thermodesinfiziert
- Diagramm 4: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 0%;
Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable
Palmitat- 0%
- Diagramm 5: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 33%;
Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable
Palmitat- 33%
- Diagramm 6: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Palmitat- 66%;
Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable
Palmitat- 66%
- Diagramm 7: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Messort- proximal;
Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable
Messort- proximal
- Diagramm 8: Links: Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable Messort- distal;
Rechts: Trendbereinigtes Q-Q-Diagramm für die unabhängige Variable
Messort- distal
- Diagramm 9: Einfluss des Palmitats auf die Mikrorelativbewegung unter
Berücksichtigung der Behandlung
- Diagramm 10: Einfluss der Behandlung auf die Mikrorelativbewegung unter
Berücksichtigung des Palmitats

Diagramm 11: Relativbewegung auf Grundlage der geschätzten Randmittel,

Gegenüberstellung des proximalen und distalen Messortes in

Abhängigkeit des Palmitats

Diagramm 12: Mikrorelativbewegung entsprechend des Messorts unter Berücksichtigung

des Palmitatanteils

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl	bezüglich
bzw	beziehungsweise
CCD	Collum-Corpus-Diaphysen-Winkel
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktive Protein
CT	Computertomographie
DDT	Difficult-to-treat- Keime
DRG	Diagnosis Related Group
EPRD	Endoprothesenregister Deutschland
€	Euro
h	Höhe
IL-6	Interleukin- 6
i.v.	intravenös
l	Länge
LSD	least significant difference
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
mm	Millimeter
\bar{X}	Mittelwert
MMA	Methylmethacrylat
MRT	Magnetresonanztomographie
Nm	Newtonmeter
OPS5	amtlicher Operationen- und Prozedurenschlüssel

PCT	Procalcitonin
PMMA	Polymethylmethacrylat
PPI	Periprothetische Infektion
Pd	Prothese distal
Pp	Prothese proximal
r	Radius
Rm	Mikrorelativbewegung
σ	Standardabweichung
Staph. Aureus	Staphylokokkus aureus
TEP	Totalendoprothese
VAC	Vacuum-Assisted-Closure

Literaturverzeichnis

[Der Titel "Frommelt 2018 – Use of antibiotics in bones" kann nicht dargestellt werden. Die Vorlage "Literaturverzeichnis - Zeitschriftenaufsatz - Feld "Autor" ist leer" beinhaltet nur Felder, welche bei diesem Titel leer sind.]

[Der Titel "Howie, Callary et al. 2010 – Reduced femoral component subsidence" kann nicht dargestellt werden. Die Vorlage "Literaturverzeichnis - Zeitschriftenaufsatz - Feld "Autor" ist leer" beinhaltet nur Felder, welche bei diesem Titel leer sind.]

Abu-Amer, Yousef; Darwech, Isra; Clohisy, John C. (2007): Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies. In: *Arthritis research & therapy* 9 Suppl 1 (Suppl 1), S6. DOI: 10.1186/ar2170.

Achermann, Y.; Eigenmann, K.; Ledergerber, B.; Derksen, L.; Rafeiner, P.; Clauss, M. et al. (2013): Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. In: *Infection* 41 (2), S. 431–437. DOI: 10.1007/s15010-012-0325-7.

Ahmed, G. A.; Ishaque, B.; Rickert, M.; Fölsch, C. (2018): Allogeneic bone transplantation in hip revision surgery : Indications and potential for reconstruction. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 52–66. DOI: 10.1007/s00132-017-3506-3.

Albert, Carolyne; Masri, Bassam; Duncan, Clive; Oxland, Thomas; Fernlund, Göran (2008): Impaction allografting--the effect of impaction force and alternative compaction methods on the mechanical characteristics of the graft. In: *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 87 (2), S. 395–405. DOI: 10.1002/jbm.b.31117.

Anemüller, Ruben; Belden, Katherine; Brause, Barry; Citak, Mustafa; Del Pozo, Jose L.; Frommelt, Lars et al. (2019): Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. In: *The Journal of arthroplasty* 34 (2S), S463-S475. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.032.

Arens, S.; Kutscha-Lissberg, F.; Hebler, U.; Wingenfeld, C.; Kälicke, T.; Muhr, G. (2002): Pyogenic infection after joint replacement operations: incidence and economic effects. In: *Kongressband. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. Kongress* 119, S. 738–742.

Arts, J. J. C.; Walschot, L. H. B.; Verdonschot, N.; Schreurs, B. W.; Buma, P. (2007): Biological activity of tri-calciumphosphate/hydroxyl-apatite granules mixed with impacted morsellized bone graft. A study in rabbits. In: *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 81 (2), S. 476–485. DOI: 10.1002/jbm.b.30687.

- Ascenzi, Maria-Grazia; Roe, Allison K. (2012): The osteon: the micromechanical unit of compact bone. In: *Frontiers in bioscience (Landmark edition)* 17, S. 1551–1581. DOI: 10.2741/4003.
- Baier, R. E.; Meyer, A. E.; Natiella, J. R.; Natiella, R. R.; Carter, J. M. (1984): Surface properties determine bioadhesive outcomes: methods and results. In: *Journal of biomedical materials research* 18 (4), S. 337–355. DOI: 10.1002/jbm.820180404.
- Bayliss, Lee E.; Culliford, David; Monk, A. Paul; Glyn-Jones, Sion; Prieto-Alhambra, Daniel; Judge, Andrew et al. (2017): The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. In: *Lancet (London, England)* 389 (10077), S. 1424–1430. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30059-4.
- Bergmann, G.; Graichen, F.; Rohlmann, A.; Westerhoff, P.; Bender, A.; Gabel, U.; Heinlein, B. (2007): Loads acting on orthopaedic implants. Measurements and practical applications. In: *Der Orthopade* 36 (3), 195-6, 198-200, 202-4. DOI: 10.1007/s00132-007-1055-x.
- Bialecki, Jerzy; Bucsi, Laszlo; Fernando, Navin; Foguet, Pedro; Guo, Shengjie; Haddad, Fares et al. (2019): Hip and Knee Section, Treatment, One Stage Exchange: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. In: *The Journal of arthroplasty* 34 (2S), S421-S426. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.026.
- Bolder, S. B. T.; Verdonschot, N.; Schreurs, B. W.; Buma, P. (2003): The initial stability of cemented acetabular cups can be augmented by mixing morsellized bone grafts with tricalciumphosphate/hydroxyapatite particles in bone impaction grafting. In: *The Journal of arthroplasty* 18 (8), S. 1056–1063. DOI: 10.1016/s0883-5403(03)00408-x.
- Bonanzinga, Tommaso; Tanzi, Giuseppe; Iacono, Francesco; Ferrari, Matteo Carlo; Marcacci, Maurilio (2017): Periprosthetic knee infection: two stage revision surgery. In: *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 88 (4S), S. 114–119. DOI: 10.23750/abm.v88i4-S.6802.
- Born, Philipp; Ilchmann, Thomas; Zimmerli, Werner; Zwicky, Lukas; Graber, Peter; Ochsner, Peter E.; Clauss, Martin (2016): Eradication of infection, survival, and radiological results of uncemented revision stems in infected total hip arthroplasties. In: *Acta orthopaedica* 87 (6), S. 637–643. DOI: 10.1080/17453674.2016.1237423.
- Boyle, Christopher; Kim, Il Yong (2011): Three-dimensional micro-level computational study of Wolff's law via trabecular bone remodeling in the human proximal femur using design space topology optimization. In: *Journal of biomechanics* 44 (5), S. 935–942. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2010.11.029.
- Breusch, S. J.; Lukoschek, M.; Kreutzer, J.; Brocai, D.; Gruen, T. A. (2001): Dependency of cement mantle thickness on femoral stem design and centralizer. In: *The Journal of arthroplasty* 16 (5), S. 648–657. DOI: 10.1054/arth.2001.23920.

- Brujan, E. A. (2004): The role of cavitation microjets in the therapeutic applications of ultrasound. In: *Ultrasound in medicine & biology* 30 (3), S. 381–387. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.019.
- Buchhorn, G. H.; Streicher, R. M.; Willert, H. G. (1992): Exposure of surgical/orthopedic operating room personnel to monomer vapors during the use of bone cements--review of the literature and report of experiences. In: *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering* 37 (12), S. 293–302. DOI: 10.1515/bmte.1992.37.12.293.
- Carter, J. M.; Natiella, J. R.; Baier, R. E.; Natiella, R. R. (1984): Fibroblastic activities post implantation of cobalt chromium alloy and pure germanium in rabbits. In: *Artificial organs* 8 (1), S. 102–104. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1984.tb04252.x.
- Cerceo, Elizabeth; Deitelzweig, Steven B.; Sherman, Bradley M.; Amin, Alpesh N. (2016): Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. In: *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)* 22 (5), S. 412–431. DOI: 10.1089/mdr.2015.0220.
- Charnley, J.; Follacci, F. M.; Hammond, B. T. (1968): The long-term reaction of bone to self-curing acrylic cement. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 50 (4), S. 822–829.
- Chen, Antonia; Haddad, Fares; Lachiewicz, Paul; Bolognesi, Michael; Cortes, Luis E.; Franceschini, Massimo et al. (2014): Prevention of late PJI. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 32 Suppl 1, S158-71. DOI: 10.1002/jor.22561.
- Coraça-Huber, Débora C.; Ammann, Christoph G.; Nogler, Michael; Fille, Manfred; Frommelt, Lars; Kühn, Klaus-Dieter; Fölsch, Christian (2016a): Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. In: *Cell and tissue banking* 17 (4), S. 629–642. DOI: 10.1007/s10561-016-9582-5.
- Coraça-Huber, Débora C.; Ammann, Christoph G.; Nogler, Michael; Fille, Manfred; Frommelt, Lars; Kühn, Klaus-Dieter; Fölsch, Christian (2016b): Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. In: *Cell and tissue banking* 17 (4), S. 629–642. DOI: 10.1007/s10561-016-9582-5.
- Cornu, Olivier; Boquet, Jérôme; Nonclercq, Olivier; Docquier, Pierre-Louis; van Tomme, John; Delloye, Christian; Banse, Xavier (2011): Synergetic effect of freeze-drying and gamma irradiation on the mechanical properties of human cancellous bone. In: *Cell and tissue banking* 12 (4), S. 281–288. DOI: 10.1007/s10561-010-9209-1.
- Cornu, Olivier; Libouton, Xavier; Naets, Bénédicte; Godts, Bernard; van Tomme, John; Delloye, Christian; Banse, Xavier (2004): Freeze-dried irradiated bone brittleness improves compactness in an impaction bone grafting model. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 75 (3), S. 309–314. DOI: 10.1080/00016470410001240.

Cornu, Olivier; Schubert, Thomas; Libouton, Xavier; Manil, Olivier; Godts, Bernard; van Tomme, John et al. (2009a): Particle size influence in an impaction bone grafting model. Comparison of fresh-frozen and freeze-dried allografts. In: *Journal of biomechanics* 42 (14), S. 2238–2242. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.06.045.

Cornu, Olivier; Schubert, Thomas; Libouton, Xavier; Manil, Olivier; Godts, Bernard; van Tomme, John et al. (2009b): Particle size influence in an impaction bone grafting model. Comparison of fresh-frozen and freeze-dried allografts. Größe der Chips hat Auswirkung auf Eigenschaft- Groß. In: *Journal of biomechanics* 42 (14), S. 2238–2242. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2009.06.045.

Corvec, Stéphane; Portillo, María E.; Pasticci, Bruna Maria; Borens, Olivier; Trampuz, Andrej (2012a): Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. In: *The International journal of artificial organs* 35 (10), S. 923–934. DOI: 10.5301/ijao.5000168.

Corvec, Stéphane; Portillo, María E.; Pasticci, Bruna Maria; Borens, Olivier; Trampuz, Andrej (2012b): Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. In: *The International journal of artificial organs* 35 (10), S. 923–934. DOI: 10.5301/ijao.5000168.

Costerton, J. W.; Stewart, P. S.; Greenberg, E. P. (1999): Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. In: *Science (New York, N.Y.)* 284 (5418), S. 1318–1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318.

Cui, Quanjun; Mihalko, William M.; Shields, John S.; Ries, Michael; Saleh, Khaled J. (2007): Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 89 (4), S. 871–882. DOI: 10.2106/JBJS.E.01070.

Darouiche, R. O. (2001): Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 33 (9), S. 1567–1572. DOI: 10.1086/323130.

Darouiche, Rabih O. (2004): Treatment of infections associated with surgical implants. In: *The New England journal of medicine* 350 (14), S. 1422–1429. DOI: 10.1056/NEJMra035415.

Del Pozo, Jose L.; Patel, Robin (2009): Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. In: *The New England journal of medicine* 361 (8), S. 787–794. DOI: 10.1056/NEJMcp0905029.

Depypere, M.; Morgenstern, M.; Kuehl, R.; Senneville, E.; Moriarty, T. F.; Obremskey, W. T. et al. (2020): Pathogenesis and management of fracture-related infection. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 26 (5), S. 572–578. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.006.

Drago, Lorenzo; Vecchi, Elena de; Cappelletti, Laura; Mattina, Roberto; Vassena, Christian; Romanò, Carlo L. (2014): Role and antimicrobial resistance of staphylococci involved in prosthetic joint infections. In: *The International journal of artificial organs* 37 (5), S. 414–421. DOI: 10.5301/ijao.5000334.

Dunlop, Douglas G.; Brewster, Nigel T.; Madabhushi, S. P. Gopal; Usmani, Asif S.; Pankaj, P.; Howie, Colin R. (2003): Techniques to improve the shear strength of impacted bone graft: the effect of particle size and washing of the graft. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 85 (4), S. 639–646. DOI: 10.2106/00004623-200304000-00009.

Eiff, Christof von; Peters, Georg; Becker, Karsten (2006): The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. In: *Injury* 37 Suppl 2, S26-33. DOI: 10.1016/j.injury.2006.04.006.

Engesaeter, Lars B.; Espehaug, Birgitte; Lie, Stein Atle; Furnes, Ove; Havelin, Leif Ivar (2006): Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. In: *Acta orthopaedica* 77 (3), S. 351–358. DOI: 10.1080/17453670610046253.

Fink, Bernd; Gebhard, Alexander; Fuerst, Martin; Berger, Irina; Schäfer, Peter (2013): High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. In: *Clinical orthopaedics and related research* 471 (3), S. 956–964. DOI: 10.1007/s11999-012-2474-5.

Fleck, Erin E.; Spangehl, Mark J.; Rapuri, Venkat R.; Beauchamp, Christopher P. (2011): An articulating antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip. In: *Clinical orthopaedics and related research* 469 (11), S. 3055–3064. DOI: 10.1007/s11999-011-1903-1.

Fleischmann, W.; Suger, G.; Kinzl, L. (1992): Treatment of bone and soft tissue defects in infected nonunion. In: *Acta orthopaedica Belgica* 58 Suppl 1, S. 227–235.

Fölsch, C.; Bok, J.; Krombach, G. A.; Rickert, M.; Ulloa, C. A. Fonseca; Ahmed, G. A. et al. (2020): Influence of antibiotic pellets on pore size and shear stress resistance of impacted native and thermodisinfectated cancellous bone: An in vitro femoral impaction bone grafting model. In: *Journal of orthopaedics* 22, S. 414–421. DOI: 10.1016/j.jor.2020.09.011.

Fölsch, C.; Jahnke, A.; Groß, A.; Martels, G.; Krombach, G. A.; Rickert, M.; Kampschulte, M. (2018a): Influence of thermodisinfection on impaction of cancellous bone : An in vitro model of femoral impaction bone grafting. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 39–51. DOI: 10.1007/s00132-017-3509-0.

Fölsch, C.; Jahnke, A.; Groß, A.; Martels, G.; Krombach, G. A.; Rickert, M.; Kampschulte, M. (2018b): Influence of thermodisinfection on impaction of cancellous

bone : An in vitro model of femoral impaction bone grafting. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 39–51. DOI: 10.1007/s00132-017-3509-0.

Fölsch, C.; Jahnke, A.; Groß, A.; Martels, G.; Krombach, G. A.; Rickert, M.; Kampschulte, M. (2018c): Influence of thermodisinfection on impaction of cancellous bone : An in vitro model of femoral impaction bone grafting. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 39–51. DOI: 10.1007/s00132-017-3509-0.

Fölsch, C.; Jahnke, A.; Groß, A.; Martels, G.; Krombach, G. A.; Rickert, M.; Kampschulte, M. (2018d): Influence of thermodisinfection on impaction of cancellous bone : An in vitro model of femoral impaction bone grafting. Die Primärstabilität wird mit Hilfe der Mikrobewegung des Schaftes, gemessen an zwei fest fixierten Punkten am Knochenschaft, proximal und distal, ermittelt.- Primärstabi. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 39–51. DOI: 10.1007/s00132-017-3509-0.

Fölsch, C.; Jahnke, A.; Groß, A.; Martels, G.; Krombach, G. A.; Rickert, M.; Kampschulte, M. (2018e): Influence of thermodisinfection on impaction of cancellous bone : An in vitro model of femoral impaction bone grafting. Thermodesinfektion-> größere Porösität -> geringere mechanische Belastbarkeit -> aber besseres Zement-Kn--Interface - nativ vs. thermo. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 39–51. DOI: 10.1007/s00132-017-3509-0.

Fölsch, C.; Sahm, P.; Ulloa, C. A. Fonseca; Krombach, G. A.; Kampschulte, M.; Rickert, M. et al. (2021a): Effect of synthetic bone replacement material of different size on shear stress resistance within impacted native and thermodisinfectected cancellous bone: an in vitro femoral impaction bone grafting model. In: *Cell and tissue banking*. DOI: 10.1007/s10561-021-09924-w.

Fölsch, C.; Sahm, P.; Ulloa, C. A. Fonseca; Krombach, G. A.; Kampschulte, M.; Rickert, M. et al. (2021b): Effect of synthetic bone replacement material of different size on shear stress resistance within impacted native and thermodisinfectected cancellous bone: an in vitro femoral impaction bone grafting model. In: *Cell and tissue banking* 22 (4), S. 651–664. DOI: 10.1007/s10561-021-09924-w.

Fölsch, C.; Sahm, P.; Ulloa, C. A. Fonseca; Krombach, G. A.; Kampschulte, M.; Rickert, M. et al. (2021c): Effect of synthetic bone replacement material of different size on shear stress resistance within impacted native and thermodisinfectected cancellous bone: an in vitro femoral impaction bone grafting model. Thermodesinfizierter Knochen hat höhere Scheerkraftresistenz- nativ vs. thermo. In: *Cell and tissue banking*. DOI: 10.1007/s10561-021-09924-w.

Fölsch, Christian; Federmann, Maïke; Kuehn, Klaus D.; Kittinger, Clemens; Kogler, Stefan; Zarfel, Gernot et al. (2015a): Coating with a novel gentamicinpalmitate formulation prevents implant-associated osteomyelitis induced by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a rat model. In: *International orthopaedics* 39 (5), S. 981–988. DOI: 10.1007/s00264-014-2582-9.

Fölsch, Christian; Federmann, Maïke; Kuehn, Klaus D.; Kittinger, Clemens; Kogler, Stefan; Zarfel, Gernot et al. (2015b): Coating with a novel gentamicinpalmitate formulation prevents implant-associated osteomyelitis induced by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a rat model. In: *International orthopaedics* 39 (5), S. 981–988. DOI: 10.1007/s00264-014-2582-9.

Fölsch, Christian; Federmann, Maïke; Lakemeier, Stefan; Kuehn, Klaus D.; Kittinger, Clemens; Kerwat, Martina et al. (2016a): Systemic antibiotic therapy does not significantly improve outcome in a rat model of implant-associated osteomyelitis induced by Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 136 (4), S. 585–592. DOI: 10.1007/s00402-016-2419-7.

Fölsch, Christian; Federmann, Maïke; Lakemeier, Stefan; Kuehn, Klaus D.; Kittinger, Clemens; Kerwat, Martina et al. (2016b): Systemic antibiotic therapy does not significantly improve outcome in a rat model of implant-associated osteomyelitis induced by Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 136 (4), S. 585–592. DOI: 10.1007/s00402-016-2419-7.

Fölsch, Christian; Kellotat, Andreas; Rickert, Markus; Ishaque, Bernd; Ahmed, Gafar; Pruss, Axel; Jahnke, Alexander (2016c): Effect of thermodesinfection on mechanic parameters of cancellous bone. Vorteile der Thermodesinfection. In: *Cell and tissue banking* 17 (3), S. 427–437. DOI: 10.1007/s10561-016-9567-4.

Fölsch, Christian; Kellotat, Andreas; Rickert, Markus; Ishaque, Bernd; Ahmed, Gafar; Pruss, Axel; Jahnke, Alexander (2016d): Effect of thermodesinfection on mechanic parameters of cancellous bone. Reduktion der immunogenen Eigenschaften bei Thermodes.- nativ vs. thermo. In: *Cell and tissue banking* 17 (3), S. 427–437. DOI: 10.1007/s10561-016-9567-4.

Fosse, Lars; Muller, Sébastien; Rønningen, Helge; Irgens, Fridtjov; Benum, Pål (2006a): Viscoelastic modelling of impacted morsellised bone accurately describes unloading behaviour: an experimental study of stiffness moduli and recoil properties. Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung, Wasser- und Fettgehalt. In: *Journal of biomechanics* 39 (12), S. 2295–2302. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2005.07.014.

Fosse, Lars; Rønningen, Helge; Benum, Pål; Sandven, Rolf B. (2006b): Influence of water and fat content on compressive stiffness properties of impacted morsellized bone: an experimental ex vivo study on bone pellets. Flüssigkeitseinfluss auf Steifigkeit. In: *Acta orthopaedica* 77 (1), S. 15–22. DOI: 10.1080/17453670610045641.

Fottner, Andreas; Schmid, Markus; Birkenmaier, Christof; Mazoochian, Farhad; Plitz, Wolfgang; Volkmar, Jansson (2009): Biomechanical evaluation of two types of short-stemmed hip prostheses compared to the trust plate prosthesis by three-dimensional measurement of micromotions. In: *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)* 24 (5), S. 429–434. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2009.02.007.

Frazer, Robert Q.; Byron, Raymond T.; Osborne, Paul B.; West, Karen P. (2005): PMMA: an essential material in medicine and dentistry. In: *Journal of long-term effects of medical implants* 15 (6), S. 629–639. DOI: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.v15.i6.60.

Frei, Hanspeter; Gadala, Mohamed S.; Masri, Bassam A.; Duncan, Clive P.; Oxland, Thomas R. (2006): Cement flow during impaction allografting: a finite element analysis. Zementpenetration ist abhängig von Markraumgeometrie und Porosität des Spongiosagemisches - Einfluss. (Zementpenetration). In: *Journal of biomechanics* 39 (3), S. 493–502. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.12.010.

Frommelt, L. (2004): Guidelines on antimicrobial therapy in situations of periprosthetic THR infection. In: *Der Orthopade* 33 (7), S. 822–828. DOI: 10.1007/s00132-004-0677-5.

Frommelt, L. (2008): Aspiration of joint fluid for detection of the pathogen in periprosthetic infection. In: *Der Orthopade* 37 (10), 1027-34; quiz 1035-6. DOI: 10.1007/s00132-008-1345-y.

Frommelt, L. (2018): Use of antibiotics in bones : Prophylaxis and current treatment standards. In: *Der Orthopade* 47 (1), S. 24–29. DOI: 10.1007/s00132-017-3508-1.

Fuchs, J.; Rabenberg, M.; Scheidt-Nave, C. (2013): Prevalence of selected musculoskeletal conditions in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 678–686. DOI: 10.1007/s00103-013-1687-4.

Gehrke, T.; Gebauer, M.; Kendoff, D. (2013): Femoral stem impaction grafting: extending the role of cement. In: *The bone & joint journal* 95-B (11 Suppl A), S. 92–94. DOI: 10.1302/0301-620X.95B11.32762.

Geipel, U.; Herrmann, M. (2004): The infected implant. Part 1: bacteriology. In: *Der Orthopade* 33 (12), 1411-26; 1427-8. DOI: 10.1007/s00132-004-0741-1.

Geipel, U.; Herrmann, M. (2005): The infected implant: bacteriology. In: *Der Unfallchirurg* 108 (11), 961-975; quiz 976-7.

Gie, G. A.; Linder, L.; Ling, R. S.; Simon, J. P.; Slooff, T. J.; Timperley, A. J. (1993a): Contained morselized allograft in revision total hip arthroplasty. Surgical technique. In: *The Orthopedic clinics of North America* 24 (4), S. 717–725.

Gie, G. A.; Linder, L.; Ling, R. S.; Simon, J. P.; Slooff, T. J.; Timperley, A. J. (1993b): Impacted cancellous allografts and cement for revision total hip arthroplasty. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 75 (1), S. 14–21. DOI: 10.1302/0301-620X.75B1.8421012.

Görtz, W.; Nägerl, U. V.; Nägerl, H.; Thomsen, M. (2002): Spatial micromovements of uncemented femoral components after torsional loads. In: *Journal of biomechanical engineering* 124 (6), S. 706–713. DOI: 10.1115/1.1517565.

Gristina, A. G. (1994): Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. In: *Clinical orthopaedics and related research* (298), S. 106–118.

Gross, S.; Abel, E. W. (2001a): A finite element analysis of hollow stemmed hip prostheses as a means of reducing stress shielding of the femur. In: *Journal of biomechanics* 34 (8), S. 995–1003. DOI: 10.1016/s0021-9290(01)00072-0.

Gross, S.; Abel, E. W. (2001b): A finite element analysis of hollow stemmed hip prostheses as a means of reducing stress shielding of the femur. In: *Journal of biomechanics* 34 (8), S. 995–1003. DOI: 10.1016/s0021-9290(01)00072-0.

Gulhane, S.; Vanhegan, I. S.; Haddad, F. S. (2012): Single stage revision: regaining momentum. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 94 (11 Suppl A), S. 120–122. DOI: 10.1302/0301-620X.94B11.30746.

Gundtoft, Per Hviid; Pedersen, Alma Becic; Varnum, Claus; Overgaard, Søren (2017): Increased Mortality After Prosthetic Joint Infection in Primary THA. In: *Clinical orthopaedics and related research* 475 (11), S. 2623–2631. DOI: 10.1007/s11999-017-5289-6.

Haddad, Fares Sami; Sukeik, Mohamed; Alazzawi, Sulaiman (2015): Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? In: *Clinical orthopaedics and related research* 473 (1), S. 8–14. DOI: 10.1007/s11999-014-3721-8.

Halliday, B. R.; English, H. W.; Timperley, A. J.; Gie, G. A.; Ling, R. S. M. (2003a): Femoral impaction grafting with cement in revision total hip replacement. Evolution of the technique and results. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 85 (6), S. 809–817.

Halliday, B. R.; English, H. W.; Timperley, A. J.; Gie, G. A.; Ling, R. S. M. (2003b): Femoral impaction grafting with cement in revision total hip replacement. Evolution of the technique and results. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 85 (6), S. 809–817.

Hassaballa, M.; Mehendale, S.; Poniatowski, S.; Kalantzis, G.; Smith, E.; Learmonth, I. D. (2009): Subsidence of the stem after impaction bone grafting for revision hip replacement using irradiated bone. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 91 (1), S. 37–43. DOI: 10.1302/0301-620X.91B1.20376.

Hastings, D. E.; Parker, S. M. (1975): Protrusio acetabuli in rheumatoid arthritis. In: *Clinical orthopaedics and related research* (108), S. 76–83. DOI: 10.1097/00003086-197505000-00012.

- Heyligers, I. C.; Schreurs, B. W.; van Haaren, E. H. (2014): Femoral revision with impaction bone grafting and a cemented polished tapered stem. In: *Operative Orthopädie und Traumatologie* 26 (2), S. 156–161. DOI: 10.1007/s00064-013-0272-1.
- Holinka, J.; Windhager, R. (2016): Management of prosthetic joint infections. In: *Der Orthopäde* 45 (4), 359-73; quiz 374. DOI: 10.1007/s00132-016-3247-8.
- Holleyman, Richard J.; Baker, Paul N.; Charlett, Andre; Gould, Kate; Deehan, David J. (2016): Analysis of causative microorganism in 248 primary hip arthroplasties revised for infection: a study using the NJR dataset. In: *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* 26 (1), S. 82–89. DOI: 10.5301/hipint.5000313.
- Howie, D. W.; Callary, S. A.; McGee, M. A.; Russell, N. C.; Solomon, L. B. (2010): Reduced femoral component subsidence with improved impaction grafting at revision hip arthroplasty. In: *Clinical orthopaedics and related research* 468 (12), S. 3314–3321. DOI: 10.1007/s11999-010-1484-4.
- Jakubowitz, Eike; Bitsch, Rudi G.; Heisel, Christian; Lee, Christoph; Kretzer, Jan P.; Thomsen, Marc N. (2008): Primary rotational stability of cylindrical and conical revision hip stems as a function of femoral bone defects: an in vitro comparison. In: *Journal of biomechanics* 41 (14), S. 3078–3084. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2008.06.002.
- Janz, Viktor; Wassilew, Georgi I.; Hasart, Olaf; Matziolis, Georg; Tohtz, Stephan; Perka, Carsten (2013): Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. In: *International orthopaedics* 37 (5), S. 931–936. DOI: 10.1007/s00264-013-1853-1.
- Jones, S. M.; Pinder, I. M.; Moran, C. G.; Malcolm, A. J. (1992): Polyethylene wear in uncemented knee replacements. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 74 (1), S. 18–22. DOI: 10.1302/0301-620X.74B1.1732256.
- Jones, Stephen A. (2017): Impaction Grafting Made Easy. In: *The Journal of arthroplasty* 32 (9S), S54-S58. DOI: 10.1016/j.arth.2017.02.045.
- Jost, Gregory F.; Wasner, Morten; Taub, Ethan; Walti, Laura; Mariani, Luigi; Trampuz, Andrej (2014): Sonication of catheter tips for improved detection of microorganisms on external ventricular drains and ventriculo-peritoneal shunts. In: *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 21 (4), S. 578–582. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.05.025.
- Kadoya, Y.; Kobayashi, A.; Ohashi, H. (1998): Wear and osteolysis in total joint replacements. In: *Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum* 278, S. 1–16.
- Kain, Michael S.; Marcantonio, Andrew J.; Iorio, Richard (2014): Revision surgery occurs frequently after percutaneous fixation of stable femoral neck fractures in elderly

patients. In: *Clinical orthopaedics and related research* 472 (12), S. 4010–4014. DOI: 10.1007/s11999-014-3957-3.

Kaltsas, Dimitris S. (2004): Infection after total hip arthroplasty. In: *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 86 (4), S. 267–271. DOI: 10.1308/147870804579.

Kittinger, Clemens; Marth, Egon; Windhager, Reinhard; Weinberg, Annelie M.; Zarfel, Gernot; Baumert, Rita et al. (2011): Antimicrobial activity of gentamicin palmitate against high concentrations of *Staphylococcus aureus*. In: *Journal of materials science. Materials in medicine* 22 (6), S. 1447–1453. DOI: 10.1007/s10856-011-4333-4.

Klouche, S.; Sariali, E.; Mamoudy, P. (2010): Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach. In: *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR* 96 (2), S. 124–132. DOI: 10.1016/j.rcot.2010.02.005.

Knobben, Bas A. S.; Engelsma, Yde; Neut, Daniëlle; van der Mei, Henny C; Busscher, Henk J.; van Horn, James R. (2006): Intraoperative contamination influences wound discharge and periprosthetic infection. In: *Clinical orthopaedics and related research* 452, S. 236–241. DOI: 10.1097/01.blo.0000229339.11351.ea.

Konttinen, Yrjö T.; Zhao, Desheng; Beklen, Arzu; Ma, Guofeng; Takagi, Michiaki; Kivelä-Rajamäki, Marjo et al. (2005): The microenvironment around total hip replacement prostheses. In: *Clinical orthopaedics and related research* (430), S. 28–38. DOI: 10.1097/01.blo.0000150451.50452.da.

Kuehn, Klaus-Dieter; Ege, Werner; Gopp, Udo (2005): Acrylic bone cements: composition and properties. In: *The Orthopedic clinics of North America* 36 (1), 17-28, v. DOI: 10.1016/j.ocl.2004.06.010.

Kunutsor, Setor K.; Whitehouse, Michael R.; Blom, Ashley W.; Beswick, Andrew D. (2015): Re-Infection Outcomes following One- and Two-Stage Surgical Revision of Infected Hip Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *PloS one* 10 (9), e0139166. DOI: 10.1371/journal.pone.0139166.

Kurtz, Steven; Ong, Kevin; Lau, Edmund; Mowat, Fionna; Halpern, Michael (2007): Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 89 (4), S. 780–785. DOI: 10.2106/JBJS.F.00222.

Laffer, R.; Ruef, C. (2006): Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 65 (1), 12, 14-7. DOI: 10.1007/s00393-005-0016-1.

Lamberton, Tony D.; Kenny, Paddy J.; Whitehouse, Sarah L.; Timperley, A. John; Gie, Graham A. (2011): Femoral impaction grafting in revision total hip arthroplasty: a follow-up of 540 hips. In: *The Journal of arthroplasty* 26 (8), S. 1154–1160. DOI: 10.1016/j.arth.2011.03.028.

Langvatn, Håkon; Lutro, Olav; Dale, Håvard; Schrama, Johannes Cornelis; Hallan, Geir; Espehaug, Birgitte et al. (2015): Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register. In: *The open orthopaedics journal* 9, S. 445–449. DOI: 10.2174/1874325001509010445.

Lausmann, Christian; Citak, Mustafa; Hessling, Udo; Wolff, Matthias; Gehrke, Thorsten; Suero, Eduardo M.; Zahar, Akos (2018): Preliminary results of a novel spacer technique in the management of septic revision hip arthroplasty. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 138 (11), S. 1617–1622. DOI: 10.1007/s00402-018-3038-2.

Learmonth, Ian D.; Young, Claire; Rorabeck, Cecil (2007): The operation of the century: total hip replacement. In: *Lancet (London, England)* 370 (9597), S. 1508–1519. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7.

Lewinski, Gabriela von (2018): Short Stem, Straight Stem or Anatomical Stem: Free Decision or Recommendations? In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 156 (6), S. 718–722. DOI: 10.1055/a-0658-5988.

Lewis, Christine S.; Supronowicz, Peter R.; Zhukauskas, Rasa M.; Gill, Elise; Cobb, Ronald R. (2012): Local antibiotic delivery with demineralized bone matrix. In: *Cell and tissue banking* 13 (1), S. 119–127. DOI: 10.1007/s10561-010-9236-y.

Li, Cheng; Renz, Nora; Trampuz, Andrej (2018): Management of Periprosthetic Joint Infection. In: *Hip & pelvis* 30 (3), S. 138–146. DOI: 10.5371/hp.2018.30.3.138.

Lichstein, Paul; Gehrke, Thorsten; Lombardi, Adolph; Romano, Carlo; Stockley, Ian; Babis, George et al. (2014): One-stage versus two-stage exchange. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 32 Suppl 1, S141-6. DOI: 10.1002/jor.22558.

Lindahl, Hans (2007): Epidemiology of periprosthetic femur fracture around a total hip arthroplasty. In: *Injury* 38 (6), S. 651–654. DOI: 10.1016/j.injury.2007.02.048.

Lovald, Scott T.; Ong, Kevin L.; Lau, Edmund C.; Schmier, Jordana K.; Bozic, Kevin J.; Kurtz, Steve M. (2013): Mortality, cost, and health outcomes of total knee arthroplasty in Medicare patients. In: *The Journal of arthroplasty* 28 (3), S. 449–454. DOI: 10.1016/j.arth.2012.06.036.

Maggiano, Isabel S.; Maggiano, Corey M.; Cooper, David Ml (2021): Osteon circularity and longitudinal morphology: Quantitative and qualitative three-dimensional perspectives on human Haversian systems. In: *Micron (Oxford, England : 1993)* 140, S. 102955. DOI: 10.1016/j.micron.2020.102955.

Mahomed, Nizar N.; Barrett, Jane; Katz, Jeffrey N.; Baron, John A.; Wright, John; Losina, Elena (2005): Epidemiology of total knee replacement in the United States

Medicare population. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 87 (6), S. 1222–1228. DOI: 10.2106/JBJS.D.02546.

Matl, F. D.; Zlotnyk, J.; Obermeier, A.; Friess, W.; Vogt, S.; Büchner, H. et al. (2009): New anti-infective coatings of surgical sutures based on a combination of antiseptics and fatty acids. In: *Journal of biomaterials science. Polymer edition* 20 (10), S. 1439–1449. DOI: 10.1163/092050609X12457418973107.

McKenna, Paul B.; Leahy, J. J.; Masterson, Eric L.; McGloughlin, Timothy M. (2013): Optimizing the fat and water content of impaction bone allograft. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 31 (2), S. 243–248. DOI: 10.1002/jor.22213.

Melter, O.; Radojevič, B. (2010): Small colony variants of *Staphylococcus aureus*--review. In: *Folia microbiologica* 55 (6), S. 548–558. DOI: 10.1007/s12223-010-0089-3.

Mendes, D. G.; Roffman, M.; Silbermann, M. (1984): Reconstruction of the acetabular wall with bone graft in arthroplasty of the hip. In: *Clinical orthopaedics and related research* (186), S. 29–37.

Million, Matthieu; Belleveque, Lucile; Labussiere, Anne-Sophie; Dekel, Michal; Ferry, Tristan; Deroche, Philippe et al. (2014): Culture-negative prosthetic joint arthritis related to *Coxiella burnetii*. In: *The American journal of medicine* 127 (8), 786.e7-786.e10. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.03.013.

Mühlhofer, H.; Renz, N.; Zahar, A.; Lüdemann, M.; Rudert, M.; Hube, R. et al. (2021): Diagnosis of periprosthetic joint infection : Development of an evidence-based algorithm by the work group of implant-associated infection of the AE-(German Society for Arthroplasty). In: *Der Orthopade* 50 (4), S. 312–325. DOI: 10.1007/s00132-020-03940-6.

Mühlhofer, Heinrich M. L.; Feihl, Susanne; Suren, Christian; Banke, In Go J.; Pohlig, Florian; Eisenhart-Rothe, Rüdiger von (2020): Implant-associated joint infections. In: *Der Orthopade* 49 (3), S. 277–286. DOI: 10.1007/s00132-020-03877-w.

Müller, G.; Röhnert, L.; Möller, T.; Wiederanders, B. (1987): Measurement of lipid digestion and lipid absorption with 3H-palmitic acid and 14C-tripalmitate. In: *Radiologia diagnostica* 28 (3), S. 421–425.

Oakley, J.; Kuiper, J. H. (2006): Factors affecting the cohesion of impaction bone graft. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 88 (6), S. 828–831. DOI: 10.1302/0301-620X.88B6.17278.

Ohashi, Hirotsugu; Matsuura, Masanori; Ebara, Tsuneyuki; Okamoto, Yusaku; Kou, Hironori (2009): Factors influencing the stability of stems fixed with impaction graft in vitro. Je größer die Knochendicke, desto größer die Torsionssteifigkeit, desto besser die

Primärstabi- Torsion. In: *Clinical orthopaedics and related research* 467 (9), S. 2266–2273. DOI: 10.1007/s11999-009-0703-3.

Oishi, C. S.; Walker, R. H.; Colwell, C. W., JR (1994): The femoral component in total hip arthroplasty. Six to eight-year follow-up of one hundred consecutive patients after use of a third-generation cementing technique. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 76 (8), S. 1130–1136. DOI: 10.2106/00004623-199408000-00003.

Overstreet, Derek; McLaren, Alex; Calara, Francis; Vernon, Brent; McLemore, Ryan (2015): Local gentamicin delivery from resorbable viscous hydrogels is therapeutically effective. In: *Clinical orthopaedics and related research* 473 (1), S. 337–347. DOI: 10.1007/s11999-014-3935-9.

Papadopoulos, J. S.; Hofmann, A. (1972): Periosteal growth as the principal means of functional adaptation of the femoral neck-femoral shaft angle. In: *Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie* 73 (1), S. 33–46. DOI: 10.1007/BF00419069.

Park, J. B. (1992): Orthopedic prosthesis fixation. In: *Annals of biomedical engineering* 20 (6), S. 583–594. DOI: 10.1007/BF02368607.

Parvizi, Javad; Gehrke, Thorsten (2014): International consensus on periprosthetic joint infection: let cumulative wisdom be a guide. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96 (6), S. 441. DOI: 10.2106/JBJS.N.00023.

Patel, A.; Pavlou, G.; Mújica-Mota, R. E.; Toms, A. D. (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. In: *The bone & joint journal* 97-B (8), S. 1076–1081. DOI: 10.1302/0301-620X.97B8.35170.

PAUWELS, F. (1948): The importance of the principles of support and musculoskeletal system for the stress on the long bones; first contribution to the functional anatomy and causal morphology of the support apparatus. In: *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte* 114 (1-2), S. 129–166.

Portillo, María Eugenia; Salvadó, Margarita; Alier, Albert; Martínez, Santos; Sorli, Lluïsa; Horcajada, Juan P.; Puig, Lluïsa (2014): Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. In: *The Journal of infection* 69 (1), S. 35–41. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.03.002.

Prendergast, P. J.; Huiskes, R. (1995): The biomechanics of Wolff's law: recent advances. In: *Irish journal of medical science* 164 (2), S. 152–154. DOI: 10.1007/BF02973285.

Pruss, A.; Knaepler, H.; Katthagen, B-D; Frommelt, L. (2005): Consequence of European Directive 2004/23/EC for bone banks in Germany. In: *Der Orthopäde* 34 (11), 1160, 1162-6, 1168. DOI: 10.1007/s00132-005-0876-8.

Pruss, Axel; Kao, Moujahed; Garrel, Thomas von; Frommelt, Lars; Gürtler, Lutz; Benedix, Frank; Pauli, Georg (2003a): Virus inactivation in bone tissue transplants (femoral heads) by moist heat with the 'Marburg bone bank system'. Validierung des Lobator sd-2 - Versuchsprotokoll. In: *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization* 31 (1), S. 75–82. DOI: 10.1016/s1045-1056(02)00095-7.

Pruss, Axel; Seibold, Michael; Benedix, Frank; Frommelt, Lars; Garrel, Thomas von; Gürtler, Lutz et al. (2003b): Validation of the 'Marburg bone bank system' for thermodisinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores. In: *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization* 31 (4), S. 287–294. DOI: 10.1016/j.biologicals.2003.08.002.

Pruss, Axel; Seibold, Michael; Benedix, Frank; Frommelt, Lars; Garrel, Thomas von; Gürtler, Lutz et al. (2003c): Validation of the 'Marburg bone bank system' for thermodisinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores. In: *Biologicals : journal of the International Association of Biological Standardization* 31 (4), S. 287–294. DOI: 10.1016/j.biologicals.2003.08.002.

Putzer, David; Huber, Debora Coraca; Wurm, Alexander; Schmoelz, Werner; Nogler, Michael (2014): The mechanical stability of allografts after a cleaning process: comparison of two preparation modes. Gereinigtes Knochenmaterial ist stabiler. In: *The Journal of arthroplasty* 29 (8), S. 1642–1646. DOI: 10.1016/j.arth.2014.03.028.

Rakow, A.; Perka, C.; Trampuz, A.; Renz, N. (2019): Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25 (7), S. 845–850. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.10.010.

Renz, N.; Cabric, S.; Janz, V.; Trampuz, A. (2015): Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation. In: *Der Orthopade* 44 (12), S. 942–945. DOI: 10.1007/s00132-015-3192-y.

Renz, N.; Perka, C.; Trampuz, A. (2016a): Management of periprosthetic infections of the knee. In: *Der Orthopade* 45 (1), S. 65–71. DOI: 10.1007/s00132-015-3217-6.

Renz, N.; Perka, C.; Trampuz, A. (2016b): Management of periprosthetic infections of the knee. In: *Der Orthopade* 45 (1), S. 65–71. DOI: 10.1007/s00132-015-3217-6.

Roffman, M.; Silbermann, M.; Mendes, D. G. (1983): Incorporation of bone graft covered with methylmethacrylate onto acetabular wall. An experimental study. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 54 (4), S. 580–583. DOI: 10.3109/17453678308992892.

Rohlmann, A.; Riley, L. H. 3rd; Bergmann, G.; Graichen, F. (1996): In vitro load measurement using an instrumented spinal fixation device. In: *Medical engineering & physics* 18 (6), S. 485–488. DOI: 10.1016/1350-4533(95)00087-9.

- Rudelli, Bruno Alves; Giglio, Pedro Nogueira; Carvalho, Vladimir Cordeiro de; Pécora, José Ricardo; Gurgel, Henrique Melo Campos; Gobbi, Ricardo Gomes et al. (2020): Bacteria drug resistance profile affects knee and hip periprosthetic joint infection outcome with debridement, antibiotics and implant retention. In: *BMC musculoskeletal disorders* 21 (1), S. 574. DOI: 10.1186/s12891-020-03570-1.
- Rudert, M.; Holzapfel, B. M.; Rottkay, E. von; Holzapfel, D. E.; Noeth, U. (2015a): Impaction bone grafting for the reconstruction of large bone defects in revision knee arthroplasty. In: *Operative Orthopädie und Traumatologie* 27 (1), S. 35–46. DOI: 10.1007/s00064-014-0330-3.
- Rudert, M.; Holzapfel, B. M.; Rottkay, E. von; Holzapfel, D. E.; Noeth, U. (2015b): Impaction bone grafting for the reconstruction of large bone defects in revision knee arthroplasty. In: *Operative Orthopädie und Traumatologie* 27 (1), S. 35–46. DOI: 10.1007/s00064-014-0330-3.
- Rudert, M.; Holzapfel, B. M.; Rottkay, E. von; Holzapfel, D. E.; Noeth, U. (2015c): Impaction bone grafting for the reconstruction of large bone defects in revision knee arthroplasty. In: *Operative Orthopädie und Traumatologie* 27 (1), S. 35–46. DOI: 10.1007/s00064-014-0330-3.
- Ruimerman, R.; Hilbers, P.; van Rietbergen, B.; Huiskes, R. (2005): A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. In: *Journal of biomechanics* 38 (4), S. 931–941. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2004.03.037.
- Sadoghi, Patrick; Liebensteiner, Michael; Agreiter, Mark; Leithner, Andreas; Böhler, Nikolaus; Labek, Gerold (2013): Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers. In: *The Journal of arthroplasty* 28 (8), S. 1329–1332. DOI: 10.1016/j.arth.2013.01.012.
- Savarino, Lucia; Tigani, Domenico; Baldini, Nicola; Bochicchio, Valerio; Giunti, Armando (2009): Pre-operative diagnosis of infection in total knee arthroplasty: an algorithm. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 17 (6), S. 667–675. DOI: 10.1007/s00167-009-0759-3.
- Schäfer, Peter; Fink, Bernd; Sandow, Dieter; Margull, Andreas; Berger, Irina; Frommelt, Lars (2008): Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (11), S. 1403–1409. DOI: 10.1086/592973.
- Senthi, Surendra; Munro, Jacob T.; Pitto, Rocco P. (2011): Infection in total hip replacement: meta-analysis. In: *International orthopaedics* 35 (2), S. 253–260. DOI: 10.1007/s00264-010-1144-z.
- Slooff, T. J.; Huiskes, R.; van Horn, J.; Lemmens, A. J. (1984): Bone grafting in total hip replacement for acetabular protrusion. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 55 (6), S. 593–596. DOI: 10.3109/17453678408992402.

Tande, Aaron J.; Patel, Robin (2014a): Prosthetic joint infection. In: *Clinical microbiology reviews* 27 (2), S. 302–345. DOI: 10.1128/CMR.00111-13.

Tande, Aaron J.; Patel, Robin (2014b): Prosthetic joint infection. In: *Clinical microbiology reviews* 27 (2), S. 302–345. DOI: 10.1128/CMR.00111-13.

Tande, Aaron J.; Patel, Robin (2014c): Prosthetic joint infection. In: *Clinical microbiology reviews* 27 (2), S. 302–345. DOI: 10.1128/CMR.00111-13.

Tande, Aaron J.; Patel, Robin (2014d): Prosthetic joint infection. In: *Clinical microbiology reviews* 27 (2), S. 302–345. DOI: 10.1128/CMR.00111-13.

Ten Have, B L E F; Brouwer, R. W.; van Biezen, F. C.; Verhaar, J. A. N. (2012a): Femoral revision surgery with impaction bone grafting: 31 hips followed prospectively for ten to 15 years. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 94 (5), S. 615–618. DOI: 10.1302/0301-620X.94B5.27909.

Ten Have, B L E F; Brouwer, R. W.; van Biezen, F. C.; Verhaar, J. A. N. (2012b): Femoral revision surgery with impaction bone grafting: 31 hips followed prospectively for ten to 15 years. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 94 (5), S. 615–618. DOI: 10.1302/0301-620X.94B5.27909.

Titov, V. N. (2013): The high content of palmitinic fatty acid in food as a major cause of increase of concentration of cholesterol and low density lipoproteins and atheromatous plaques of arteries' intima. In: *Klinicheskaia laboratornaia diagnostika* (2), S. 3–10.

Toms, Andrew D.; Barker, Ross L.; Jones, Richard Spencer; Kuiper, Jan Herman (2004): Impaction bone-grafting in revision joint replacement surgery. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 86 (9), S. 2050–2060. DOI: 10.2106/00004623-200409000-00028.

Trampuz, Andrej; Hanssen, Arlen D.; Osmon, Douglas R.; Mandrekar, Jayawant; Steckelberg, James M.; Patel, Robin (2004): Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. In: *The American journal of medicine* 117 (8), S. 556–562. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022.

Trampuz, Andrej; Zimmerli, Werner (2005): Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. In: *Swiss medical weekly* 135 (17-18), S. 243–251.

Tsui, Christina; Kong, Eric F.; Jabra-Rizk, Mary Ann (2016): Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. In: *Pathogens and disease* 74 (4), ftw018. DOI: 10.1093/femspd/ftw018.

Ulrich, Slif D.; Seyler, Thorsten M.; Bennett, Derek; Delanois, Ronald E.; Saleh, Khaled J.; Thongtrangan, Issada et al. (2008): Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? In: *International orthopaedics* 32 (5), S. 597–604. DOI: 10.1007/s00264-007-0364-3.

Urquhart, Donna M.; Hanna, Fahad S.; Brennan, Sharon L.; Wluka, Anita E.; Leder, Karin; Cameron, Peter A. et al. (2010): Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. In: *The Journal of arthroplasty* 25 (8), 1216-22.e1-3. DOI: 10.1016/j.arth.2009.08.011.

van Haaren, E. H.; Smit, T. H.; Phipps, K.; Wuisman, P I J M; Blunn, G.; Heyligers, I. C. (2005): Tricalcium-phosphate and hydroxyapatite bone-graft extender for use in impaction grafting revision surgery. An in vitro study on human femora. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 87 (2), S. 267–271. DOI: 10.1302/0301-620x.87b2.14749.

Weller, Siegfried (2003): Fifteen years of experience with the BiCONTACT hip endoprosthesis system--the past, the present, the future. What has been achieved? In: *International orthopaedics* 27 Suppl 1, S2-6.

Wengler, Annelene; Nimptsch, Ulrike; Mansky, Thomas (2014): Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (23-24), S. 407–416. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0407.

Wetters, Nathan G.; Murray, Trevor G.; Moric, Mario; Sporer, Scott M.; Paprosky, Wayne G.; Della Valle, Craig J. (2013): Risk factors for dislocation after revision total hip arthroplasty. In: *Clinical orthopaedics and related research* 471 (2), S. 410–416. DOI: 10.1007/s11999-012-2561-7.

Wilson, M. J.; Hook, S.; Whitehouse, S. L.; Timperley, A. J.; Gie, G. A. (2016): Femoral impaction bone grafting in revision hip arthroplasty: 705 cases from the originating centre. In: *The bone & joint journal* 98-B (12), S. 1611–1619. DOI: 10.1302/0301-620X.98B12.37414.

Winkler, Tobias; Stuhler, Malte G. W.; Lieb, Elke; Müller, Michael; Roth, Philipp von; Preininger, Bernd et al. (2019): Outcome of short versus long interval in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: a prospective cohort study. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 139 (3), S. 295–303. DOI: 10.1007/s00402-018-3052-4.

Wirth, C. J.; Mutschler, W. (2009): Major challenges in routine care: complications in orthopedics and trauma surgery (interview by Thorsten Kemm). In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 147 (5), S. 524. DOI: 10.1055/s-0029-1242060.

Wirtz, D. C.; Heller, K. D.; Niethard, F. U. (1998): Biomechanical aspects of load-bearing capacity after total endoprosthesis replacement of the hip joint. An evaluation of current knowledge and review of the literature. In: *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 136 (4), S. 310–316. DOI: 10.1055/s-2008-1053743.

Wodtke, J.; Löhr, J. F. (2008): The infected implant. In: *Der Orthopäde* 37 (3), 257-67; quiz 268-9. DOI: 10.1007/s00132-008-1216-6.

Yan, Qun; Karau, Melissa J.; Greenwood-Quaintance, Kerryl E.; Mandrekar, Jayawant N.; Osmon, Douglas R.; Abdel, Matthew P.; Patel, Robin (2018): Comparison of Diagnostic Accuracy of Periprosthetic Tissue Culture in Blood Culture Bottles to That of Prosthesis Sonication Fluid Culture for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection (PJI) by Use of Bayesian Latent Class Modeling and IDSA PJI Criteria for Classification. In: *Journal of clinical microbiology* 56 (6). DOI: 10.1128/JCM.00319-18.

Yoon, Hong-Kwon; Cho, Seong-Hee; Lee, Dong-Yeong; Kang, Byeong-Hun; Lee, Sang-Hyuk; Moon, Dong-Gyu et al. (2017): A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. In: *Knee surgery & related research* 29 (3), S. 155–164. DOI: 10.5792/ksrr.16.034.

Youssef, Bishoy; Pavlou, George; Shah, Nikhil; Macheras, George; Tsiridis, Eleftherios (2014): Impaction bone grafting for periprosthetic fractures around a total hip arthroplasty. In: *Injury* 45 (11), S. 1674–1680. DOI: 10.1016/j.injury.2014.07.028.

Zimmerli, W.; Flückiger, U. (2004): Classification and microbiology of osteomyelitis. In: *Der Orthopade* 33 (3), S. 267–272. DOI: 10.1007/s00132-003-0604-1.

Zimmerli, Werner; Trampuz, Andrej; Ochsner, Peter E. (2004): Prosthetic-joint infections. In: *The New England journal of medicine* 351 (16), S. 1645–1654. DOI: 10.1056/NEJMra040181.

Zmistowski, Benjamin; Karam, Joseph A.; Durinka, Joel B.; Casper, David S.; Parvizi, Javad (2013): Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 95 (24), S. 2177–2184. DOI: 10.2106/JBJS.L.00789.

Anhang

Publikationsverzeichnis

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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

Ich widme diese Arbeit meiner Frau Lara, die unsere drei großartigen Kinder, trotz der beträchtlichen Entfernung und des enormen Zeitaufwands, allein hütete, und mir so die Möglichkeit gab, mich voll auf die Forschung zu konzentrieren.

Obgleich aller großen Herausforderung stehst du mir immer besonnen zur Seite.

Vielen Dank.