

Einfluss von Antibiotikapellets (*Herafill*®) auf die primäre Torsionsstabilität und die Porosität von impaktiertem nativem und thermodesinfiziertem Knochen bei zementierten Hüftprothesenmodellen

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Bok, Julian Claus

aus Herrenberg

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Labor für Biomechanik der

Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

Gutachter: PD Dr. Christian Fölsch

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Hans-Peter Howaldt

Tag der Disputation: 28.04.2022

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	STAND DER FORSCHUNG.....	2
2	FRAGESTELLUNG	5
3	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	6
3.1	MAKROSKOPISCHE ANATOMIE DES FEMURS	6
3.2	MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DES FEMURS	7
3.2.1	<i>Zellen im Knochen.....</i>	<i>8</i>
3.2.2	<i>Primäre und sekundäre Frakturheilung.....</i>	<i>9</i>
3.3	BIOMECHANISCHE EIGENSCHAFTEN DES HÜFTGELENKS	9
3.4	DIE IMPLANTATION EINES KÜNSTLICHEN HÜFTGELENKERSATZES: URSACHEN	11
3.5	ERSTIMPLANTATION EINER HÜFTENDOPROTHESE	13
3.5.1	<i>Primär- und Sekundärstabilität.....</i>	<i>15</i>
3.6	REVISIONSEINGRIFFE UND DEREN URSACHEN	15
3.6.1	<i>Impaction-Bone-Grafting – ein Standard bei Revisionseingriffen.....</i>	<i>18</i>
3.6.2	<i>Biologische und biomechanische Hintergründe</i>	<i>21</i>
3.6.3	<i>Infektprävention mittels Thermodesinfektion und Antibiose.....</i>	<i>24</i>
4	MATERIAL UND METHODEN.....	28
4.1	UNTERSUCHUNGSDESIGN	28
4.2	HERSTELLUNG DER PROTHESENMODELLE	29
4.3	HERSTELLUNG DER KNOCHENCHIPS	29
4.4	GRUPPENEINTEILUNG	32
4.5	ANTIBIOTIKAPELLETS.....	33
4.6	PROTHESENMODELLE	34
4.7	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG.....	35
4.8	RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG.....	39
4.9	BIOMECHANISCHE TESTUNG.....	40
4.10	RADIOLOGISCHE AUSWERTUNG	43
4.10.1	<i>Verteilung der Antibiotikapellets.....</i>	<i>43</i>
4.10.2	<i>Porenanalyse</i>	<i>46</i>
4.10.3	<i>Peripherieanalyse der Antibiotikapellets</i>	<i>46</i>
4.11	STATISTIK	47
5	ERGEBNISSE.....	50
5.1	BIOMECHANISCHE TESTUNG AUF TORSIONSSTABILITÄT	50
5.1.1	<i>Tests auf Normalverteilung.....</i>	<i>50</i>
5.1.2	<i>Deskriptive Statistik.....</i>	<i>53</i>

5.1.3	<i>Vergleich der Torsionsstabilität zwischen den Gruppen</i>	53
5.2	RADIOLOGISCHE AUSWERTUNG	54
5.2.1	<i>Quantifizierung der Antibiotikapellets</i>	54
5.2.2	<i>Korrelation der Torsionsstabilität mit der Lage der Antibiotikapellets</i>	56
5.2.3	<i>Porenanalyse</i>	57
5.2.4	<i>Peripherieanalyse der Antibiotikapellets</i>	59
5.3	ERGEBNISÜBERSICHT	60
6	DISKUSSION	61
6.1	ANTIBIOTIKAPELLETS KÖNNEN DIE TORSIONSSTABILITÄT NEGATIV BEEINFLUSSEN	62
6.2	ANTIBIOTIKAPELLETS AKKUMULIEREN DISTAL DER PROTHESE	67
6.3	MITTIG GELEGENE ANTIBIOTIKAPELLETS KORRELIEREN NEGATIV MIT DER TORSIONSSTABILITÄT	68
6.4	DIE POROSITÄT ÄNDERT SICH NICHT DURCH DIE ZUGABE VON ANTIBIOTIKAPELLETS	69
6.5	DIE POROSITÄT SINKT MIT ZUNEHMENDEM ABSTAND VON ANTIBIOTIKAPELLETS	71
6.6	LIMITATIONEN	72
6.7	FAZIT UND AUSBLICK	74
7	ZUSAMMENFASSUNG	76
8	ABSTRACT	78
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
	TABELLENVERZEICHNIS	V
	DIAGRAMMVERZEICHNIS	VI
	LITERATURVERZEICHNIS	VII
	ANHANG	A
	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	E
	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	F
	DANKSAGUNG	G
	LEBENS LAUF	H

1 Einleitung

„Der Mensch ist so jung wie seine Gelenke“, so lautet ein Buchtitel des deutschen Orthopäden Prof. Dr. Horst Cotta aus dem Jahr 1979 [26]. Diese Aussage hat einen wissenschaftlichen Hintergrund, denn Arthrose ist die häufigste Ursache für eine Gelenkdestruktion beim erwachsenen Menschen und führt zu einer chronisch-progredienten Einschränkung der Lebensqualität von Betroffenen. Bisher ist die Arthrose nicht heilbar und Therapiemöglichkeiten sind rein symptomatisch [50,121,143,151]. In weit fortgeschrittenem Stadium hat sich der Ersatz des betroffenen Gelenks etabliert [85,105]. Insbesondere der endoprothetische Hüftgelenkersatz ist in Deutschland eine der häufigsten und erfolgreichsten Operationen überhaupt und schon seit der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts ein Routineeingriff [121,122]. Alleine im Jahr 2016 wurden über 195.000 Hüftprothesen implantiert [121]. Da auch zunehmend jüngere Patienten auf ein neues Hüftgelenk angewiesen sind und die Gesellschaft immer älter wird, steigt die Anzahl an Revisionseingriffen stetig [50,78,91]. Die Gründe für eine Revision sind aber nicht nur im jüngeren Patientenalter zu sehen, denn zu den häufigsten Ursachen gehören die septische und die aseptische Prothesenlockerung [69,82,126,134]. Durch ihre Komplexität sind die Revisionsoperationen aufwändig und es kann zu ausgeprägten Knochendefekten kommen, die bei jedem weiteren Eingriff an Ausmaß zunehmen [2,79,131]. Insbesondere bei den jungen Patienten hat die Wiederherstellung des knöchernen Lagers hohe Priorität, um Lebensqualität zu erhalten und Folgeeingriffe zu ermöglichen. Eine Lösung hierfür bietet die Methode des *Impaction-Bone-Graftings*. Mit dieser Technik können die Defekte im Sinne einer Knochentransplantation mit Knochenchips aufgefüllt werden. Gleichzeitig wird die Knochenstabilität für einen sicheren Sitz der neuen Prothese wiederhergestellt [2,111,126,144]. Bei zehnjähriger Nachbeobachtung zeigten sich vielversprechende Standzeiten der Prothesen von über 90 % [111].

Die Knochentransplantation, wie sie auch beim *Impaction-Bone-Grafting* ihre Anwendung findet, ist nicht erst eine Erfindung des 20. Jahrhunderts. Die erste erfolgreiche und dokumentierte Knochentransplantation stammt aus dem Jahr 1668. Hierbei wurden Teile eines Hundeschädels als Xenograft¹ auf den Schädel eines

¹ Als Xenograft wird ein Transplantat bezeichnet, bei dem der Transplantatspender einer anderen biologischen Spezies als der Empfänger angehört.

verletzten russischen Soldaten transplantiert [86]. Im Folgenden stieg der Nutzen von Knochen als Transplantat umso mehr als Orthopäden begannen sich mit dem Problem des Knochenverlusts zu beschäftigen. Ein Knochenverlust tritt bevorzugt bei Patienten mit Komplikationen nach Implantation eines künstlichen Hüftgelenks auf und ist mit einem schlechteren Behandlungsergebnis, in der Klinik häufig als *Outcome* bezeichnet, assoziiert [60,77]. Einige Patienten bringen auch schon einen desolaten Knochenstatus zur Erstimplantation mit, meist begründet auf Vorerkrankungen wie beispielsweise einer ausgeprägten Osteoporose. Als Goldstandard für das verwendete Knochentransplantat gilt autogenes Knochenmaterial, typischerweise von Femurköpfen oder aus dem Becken, da dieses von Natur aus biokompatibel ist [77]. Größere Entnahmen von Autograft sind allerdings nicht möglich ohne Instabilitäten der Entnahmestelle in Kauf zu nehmen. Somit eignet es sich nur eingeschränkt in der Revisionschirurgie, denn regelmäßig müssen ausgeprägte Knochendefekte wiederhergestellt werden [2,77]. Allogener Knochen hat sich als gute Alternative herausgestellt, verursacht aber hohe Kosten durch Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung [2,77,109,126,128]. Zudem neigt es als Fremdmaterial im Körper zu einer Immunreaktion. Diese führt zur Bildung von Fasergewebe und einer erhöhten Infektionsgefahr der Prothese [92,133]. Entsprechend muss es Ziel des Operators sein, eine stabile ossäre Verankerung der Prothese im Femur sicherzustellen und gleichzeitig eine Infektion zu verhindern. Dabei stehen ihm verschiedene Möglichkeiten der Anwendung zur Auswahl, die im nachfolgend besprochen werden.

1.1 Stand der Forschung

Für das langfristige Prothesenüberleben nach Anwendung des *Impaction-Bone-Graftings* ist die Primärstabilität, mit Erhaltung der biomechanischen und biologischen Eigenschaften, entscheidend. Sie hängt neben der Operationstechnik insbesondere von der Beschaffenheit der verwendeten Knochenchips ab. Bisherige Studien belegen Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften des Knochentransplantats [2,3,9,31,42,44–46,72,103]. Vor der Implantation wird das Knochentransplantat intraoperativ in Chips unterschiedlicher Größe gemahlen und anschließend in warmem Wasser gespült und ausgepresst [2,42]. So wird der Fett- und Wassergehalt des Knochentransplantats reduziert und ein erhöhter Grad der Impaktion erreicht. Dieser führt zu verbesserten mechanischen Eigenschaften, einschließlich der axialen Steifigkeit und der Torsionssteifigkeit [2,31,42,44,46,72]. Die Verwendung von Knochenchips in

verschiedenen Größen zeigte sich von Vorteil, um eine gute Zementpenetration zu ermöglichen und die Stabilität zu erhöhen [31,42,44,104].

Der Behandlungserfolg nach Anwendung des *Impaction-Bone-Graftings* ist mit einer mittleren Überlebensrate der Prothese von 90,5 % nach 11 Jahren erfolversprechend [111]. Allerdings neigen insbesondere ältere Patienten zu Komplikationen. Dazu gehören die Prothesenmigration in den ersten Monaten postoperativ sowie periprotehetische Frakturen und Infektionen [2,60,72,126]. Für die Prothesenmigration spielt die Viskoelastizität des Spongiosagemischs eine entscheidende Rolle. Diese ist durch verschiedene Eigenschaften wie den Grad der Impaktion beeinflussbar [72]. Die Gefahr einer Übertragung von Infektionen durch das Knochentransplantat lässt sich durch Methoden wie die Thermodesinfektion reduzieren. Die mit der Thermodesinfektion einhergehende Verringerung der mechanischen Eigenschaften kann über die Verwendung unterschiedlicher Chipgrößen ausgeglichen werden und macht so die Verwendung von thermodesinfiziertem Knochen auch klinisch praktikabel [2,39,40,42,43,102]. Weiterhin scheint die Zugabe von antibiotischen Trägersubstanzen, die hohe lokale Antibiotikakonzentrationen in impaktiertem Spongiosatransplantat freisetzen können, bei Infektionen im Falle von Hüftrevisionseingriffen vorteilhaft zu sein [23,34,38,77].

Bisher wurde thermodesinfizierter Knochen noch nicht in Verbindung mit dem *Impaction-Bone-Grafting* auf die Torsionsstabilität einer nach diesem Verfahren implantierten Prothese untersucht. Vorteilhaft ist neben der Infektionsprävention, dass thermodesinfizierter Knochen in Knochenbanken gelagert werden kann. Dies kann dafür sorgen, den steigenden Bedarf an kostenintensivem Allotransplantat zu decken, der durch die kontinuierliche Zunahme an Revisionsoperationen entsteht [2,42]. Weiterhin können mit Antibiotika beschichtete Knochenchips oder antibiotikahaltiger Knochenzement zur Infektionsprophylaxe und Einsparung von Allotransplantat verwendet werden. Auch Knochenersatzstoffe sind mit Zusätzen erhältlich [77]. Damit ist auch eine einzeitige Sanierung eines Infekts möglich, auch wenn die zweizeitige Behandlung präferiert werden sollte [111,145,146].

Die Zugabe eines synthetischen Materials, beispielsweise in Form von Antibiotikapellets, könnte zeitgleich die Stabilität der Revisionsoperation verbessern. Torsionskräfte stellen die relevanteste Krafteinwirkung auf den Femurschaft dar und sind insbesondere beim Treppen steigen relevant [10,87]. In wenigen früheren Versuchen konnte die Zugabe von

Hydroxyapatitgranulat die primäre Torsionsstabilität erhöhen [51,94]. In den meisten Arbeiten wurden allerdings nur axiale Kräfte untersucht und Torsionskräfte weitgehend vernachlässigt. Dabei wurden vermehrt porzine² Spongiosachips als Xenograft verwendet, da diese in den anatomischen und mechanischen Eigenschaften mit der humanen Spongiosa vergleichbar sind [48,72,113].

Überdies gibt es bis heute noch keinen einheitlichen Standard in der Anwendung des *Impaction-Bone-Graftings*, der langfristig für zuverlässige Ergebnisse sorgt. Deshalb wird von der Notwendigkeit weiterer mechanischer Untersuchungen hinsichtlich der Torsionsstabilität berichtet [42,87]. Insbesondere wurde die Möglichkeit, die primäre Torsionsstabilität von Revisionsprothesen bei der Anwendung des *Impaction-Bone-Graftings* mit Kombinationsprodukten aus Knochenersatzmaterialien und lokaler Antibiose zu verbessern, bisher noch nicht untersucht. Ebenso wurde unter Zuhilfenahme der dreidimensionalen Computertomographie noch keine radiologische Diagnostik für eine mögliche Voraussage der Primärstabilität und der Wahrscheinlichkeit eines frühzeitigen Prothesenversagens entwickelt [148]. Auf diese Punkte soll in dieser Studie weiter eingegangen werden.

² Vom Schwein stammend

2 Fragestellung

In Anbetracht des aktuellen Forschungsstandes wird im Folgenden ein Impaktionsmodell entwickelt, dessen Aufbau im Zusammenhang mit einer früheren Studie von Fölsch *et al.* steht [42]. Diese Studie zeigte eine vergleichbare Verteilung von nativer und thermodesinfizierter Spongiosa bei Verwendung von verschiedenen Größen an Knochenchips [2,42,44,104]. Entsprechend wird eine geeignete Mischung aus diversen Größen von nativen und thermodesinfizierten porzinen Knochenchips gemäß dem Protokoll von Fölsch *et al.* verwendet [42]. Es folgt die Zugabe von Antibiotikapellets zur Hälfte der Chips und die anschließende Impaktion der Mischungen in vorgefertigte Prothesenmodelle. Im Anschluss soll mittels Computertomographie die Verteilung der Knochenchips sowie der Antibiotikapellets analysiert werden. Zusätzlich ist das Ziel die Porosität innerhalb des nativen und thermodesinfizierten impaktierten Knochens im Zusammenhang mit der Pelletzugabe zu messen und zu vergleichen. Die Porengröße und deren Korrelation mit der Zugabe von Pellets werden mit der Torsionsstabilität verglichen sowie der Einfluss der Lage der Pellets auf die mechanischen Parameter untersucht. Hiermit sollen Informationen zur Entwicklung geeigneter Trägersubstanzen gewonnen werden, die zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften in Kombination mit impaktierter thermodesinfizierter und nativer Spongiosa führen. Zusätzlich wird untersucht, ob sich aus der mittels Computertomographie gemessenen Porosität eine Vorhersage der Torsionsstabilität machen lässt. Zusammengefasst sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

1. Verändert die Zugabe von gentamicinhaltigen Pellets (*Herafill*®), die aus Calciumcarbonat und Calciumsulfat bestehen, die mechanischen Eigenschaften und die Morphologie der impaktierten nativen und thermodesinfizierten Knochenchips?
2. Unterscheidet sich die Torsionsstabilität zwischen thermodesinfizierten und nativen, impaktierten porzinen Knochenchips?
3. Lassen sich Porositätsveränderungen in der Computertomographie in Bezug auf die Torsionsstabilität nachweisen und damit ein unabhängiger Parameter mit klinischer Relevanz zur Messung der mechanischen Stabilität von Revisionsprothesen nach Anwendung des *Impaction-Bone-Graftings* etablieren?

3 Theoretische Grundlagen

Die folgenden Unterkapitel thematisieren die zum Verständnis notwendigen theoretischen Grundlagen des Knochenauf- und -umbaus sowie die relevante Anatomie und Biomechanik an der Hüftregion. Darauf aufbauend folgt die klinische Bedeutung und die Anwendung von Hüftgelenkendoprothesen. Deren Komplikationen sowie die Indikation und Durchführung von Revisionseingriffen werden mit Fokus auf das *Impaction-Bone-Grafting* als Revisionsverfahren und die Prävention von Infektionen erläutert.

3.1 Makroskopische Anatomie des Femurs

Mit einer Länge von 40-50 Zentimetern (cm) ist das Femur der größte Knochen des menschlichen Körpers und dient als Grundgerüst des Oberschenkels [138]. Abhängig von Alter, Geschlecht, Statur und ethnischer Herkunft können sich seine Abmessungen unterscheiden [18,123]. Es wird zu den *Ossa longa*, den Röhrenknochen gezählt. In der Rechtsmedizin kann es zur Bestimmung der Körpergröße herangezogen werden [155]. Wie die meisten Knochen kann das Femur in Epiphyse und Diaphyse eingeteilt werden. Während des Wachstums findet sich zwischen Epi- und Diaphyse zusätzlich eine Wachstumsfuge mit am Schaft aufgesetzter Metaphyse. Im Knocheninneren der Epiphyse liegt die *Substantia spongiosa*, ein Gitterwerk, aufgebaut aus Knochenbälkchen, den Trabekeln. Diese sind so angeordnet, dass sie stets auf Zug oder Druck belastet sind, in der sogenannten trajektoriellen Anordnung. Der Knochen ist deutlich stärker auf Druck- als auf Zug belastbar. Im Bereich der Diaphyse befindet sich anstelle von *Substantia spongiosa* ein Hohlraum, die Markhöhle. Deren engste Stelle wird als *Isthmus femoris* bezeichnet und liegt in der Mitte der Diaphyse. Die Markhöhle und die Trabekelzwischenräume sind von Knochenmark ausgefüllt. Im Kindesalter ist im gesamten Femur rotes Mark hämatopoetisch aktiv. Beim gesunden Erwachsenen besteht nur noch das proximale Ende aus rotem Mark. Der Rest ist mit von Fettzellen dominiertem gelbem Mark gefüllt, in dem keine Hämatopoese stattfindet. Die Außenfläche des Knochens wird als *Substantia corticalis* bezeichnet, im Bereich der Diaphyse durch ihre Dicke auch als Kompakta [81,116].

Das Femur lässt sich deskriptiv in drei Abschnitte einteilen. Im proximalen Abschnitt sitzt das *Caput femoris*, der Oberschenkelkopf, mit seiner halbkugelförmigen

Gelenkfläche. Sein Durchmesser beträgt zwischen 45 Millimetern (mm) bei Frauen und 52 mm bei Männern [142]. Es artikuliert mit dem *Acetabulum*, der Hüftpfanne, als Hüftgelenk. Die *Arteria obturatoria* versorgt das *Caput femoris* mit Blut. Sie verläuft im *Ligamentum teres*, das zentral in der *Fovea capitis femoris* endet. Umspannt wird das Hüftgelenk von einer aus drei Bändern bestehenden Gelenkkapsel: dem *Ligamentum pubofemorale*, *Lig. ischiofemorale* und *Lig. Iliofemorale*. Letzteres ist das stärkste Band des menschlichen Körpers [138]. Distal des Caput folgt das *Collum femoris* (Oberschenkelhals), das über Collumgefäße aus der *Art. profunda femoris* das Caput von distal mit Blut versorgt. Weiter distal des Caput liegen zwei Vorsprünge. Zum einen lateral der *Trochanter major*, an dem ein Großteil der Gesäßmuskulatur ansetzt: Der *Musculus gluteus medius*, *M. gluteus minimus*, *M. piriformis* und zusätzlich der *M. vastus lateralis* des *M. quadriceps femoris*. Medial davon setzen in der *Fossa trochanterica* die *Mm. obturatores* und *Mm. gemelli* an. Der *Trochanter minor* liegt als weiterer Vorsprung anteromedial, an dem der *M. iliacus* und der *M. psoas major* ansetzen. Zwischen beiden Trochanteren liegt als Ansatzpunkt des *M. quadratus femoris* die *Crista intertrochanterica*. Diese Ansatzpunkte in Form eines Knochenfortsatzes werden allgemein auch als Apophysen bezeichnet. An den proximalen Abschnitt folgt das leicht nach ventral gebogene *Corpus femoris*, der Oberschenkelschaft. An seiner Dorsalseite liegt die *Tuberositas gluteae* als Ansatz des *M. gluteus maximus*. Im distalen Abschnitt endet das Femur mit dem jeweils konvex gekrümmten *Condylus lateralis* und *Condylus medialis*. Diese artikulieren mit dem Tibiaplateau als Kniegelenk [116,157].

3.2 Mikroskopische Anatomie des Femurs

Da eine Totalendoprothese des Hüftgelenks mit dem Knochen interagiert, sind Kenntnisse des Knochenauf- und umbaus sowie der knöchernen Defektheilung notwendig. Die drei wesentlichen Knochenbestandteile sind 25 % Wasser, 45 % Hydroxyapatit und 30 % organische Stoffe, von denen wiederum Kollagen-Typ-I mit 90 % den größten Anteil hat. Die druckfesten Hydroxyapatit-Kristalle lagern sich durch Affinitäten den zugfesten Kollagenmolekülen auf der Oberfläche und im Inneren an. Diese Verbundstruktur verleiht dem Knochen seine Biegefestigkeit. Anschaulich kann dies mit dem Prinzip von im Baugewerbe verwendeten Stahlbeton verglichen werden [81].

In Abhängigkeit von der räumlichen Organisation dieser Knochenmatrix können Geflecht- und Lamellenknochen unterschieden werden. Geflechtknochen findet sich beim Erwachsenen vor allem an Apophysen und im Rahmen rascher Knochenbildung, zum Beispiel bei der Frakturheilung. Hier sind die Kollagenfibrillen in Bündeln angeordnet. Mineraldepots liegen größenvariabel und unregelmäßig zu den Kollagenfibrillen. Der Wasseranteil ist größer als im Lamellenknochen. Kennzeichnend für den Geflechtknochen sind eine vergleichsweise hohe Zug- und Biegefestigkeit. Durch Umbauprozesse werden die Kollagenfasern sukzessive parallel zueinander ausgerichtet und bilden damit den Lamellenknochen. Dieser ist der dominante Knochentyp im adulten Skelett und weist selbst eine hohe mechanische Belastbarkeit aus [47,81].

3.2.1 Zellen im Knochen

Osteoblasten sind direkt für den Knochenaufbau verantwortlich. Sie sitzen der mineralisierten Knochenmatrix getrennt durch eine von ihnen gebildete Kollagenschicht, dem *Osteoid*, auf. Über die sezernierte alkalische Phosphatase erfolgt die Mineralisation des *Osteoids*. Indirekt kontrollieren die Osteoblasten über die Osteoklastenaktivität den Knochenabbau. Ein Osteoblast kann von einer anderen Knochenlamelle nach Mineralisation eingemauert werden und sich zu einem Osteozyten entwickeln [81].

Die Osteozyten sitzen zwischen den Knochenlamellen in Lakunen. Diese Lakunen sind über kleine Kanäle miteinander verbunden, sodass die Zellen untereinander mittels Diffusion kommunizieren können. Ihre Gefäßversorgung erfolgt über das Knochenmark. Die Osteozyten sind durch ihre Funktion als Mechanosensoren wichtig für die Erhaltung des Knochens. Unter mechanischer Beanspruchung schütten sie das Glykoprotein Sclerostin aus, das wiederum Osteoblasten aktiviert. Fehlt diese Beanspruchung auf den Knochen, zum Beispiel bei langem Krankenhausaufenthalt, schwindet seine Masse und er wird porös [8,17,81,141].

Osteoklasten sind mehrkernige, makrophagenähnliche Zellen, die auf den Abbau von Knochenmatrix spezialisiert sind. Unter saurem Milieu demineralisieren sie innerhalb von Wochen eine Knochenmenge, die Osteoblasten zuvor über Monate lang aufgebaut haben [47,81].

Die im Inneren des Knochens gelegenen Oberflächen, hauptsächlich die Spongiosa, werden von Endost ausgekleidet, einer dünnen Schicht nicht mineralisierter Kollagenfibrillen. Es kann neben Osteoblasten und Osteoklasten auch mesenchymale

Stammzellen bei Bedarf freisetzen. Auf der Außenseite des Knochens liegt das Periost. Es ist reich vaskularisiert und innerviert. Dies hat eine hohe Schmerzempfindlichkeit zur Folge. Ausgestattet mit den identischen Zellen wie das Endost ist es für das Dickenwachstums des Knochens verantwortlich. Periost und Endost sind beide für Reparaturmaßnahmen nach einer Fraktur wichtig [47,81].

3.2.2 Primäre und sekundäre Frakturheilung

Kommt es zu einer Fraktur, heilt diese ohne Therapie üblicherweise sekundär, da die Frakturränder nicht optimal adaptiert sind. Der Bruchspalt wird zunächst in Form einer Narbe aus Binde- und Knorpelgewebe überbrückt. Innerhalb von Wochen bildet sich dicker Geflechtknochen, der Kallus. Anschließend erfolgt über Monate bis Jahre in der Remodelingphase die Wiederherstellung des ursprünglichen Lamellenknochens und der Abbau des Kallus. Gemäß den Druck- und Zugkräften bildet sich die ossäre Trabekelarchitektur wieder aus. Auch Perfusion und Sauerstoffpartialdruck können Einfluss auf die Gewebedifferenzierung haben [75,81,108].

Wenn die Frakturrenden chirurgisch in einem Abstand von weniger als einem Millimeter adaptiert werden, beispielsweise mittels Plattenosteosynthese, kann der Knochen direkt ohne Kallusbildung zu Lamellenknochen ausheilen. Dies wird als primäre Frakturheilung bezeichnet [75,81,108].

Bewegen sich die Frakturränder während des Heilungsprozesses zueinander, beispielsweise durch Scherkräfte bei hohen Belastungen, kann es zur Ausbildung einer Pseudoarthrose kommen. Dies wird auch als Scheingelenk bezeichnet und führt zu Komplikationen. Insbesondere im Rahmend der sekundären Frakturheilung besteht diese Gefahr [75,81,108].

3.3 Biomechanische Eigenschaften des Hüftgelenks

Für das Verständnis der Endoprothetik sind biomechanische Grundlagen des Hüftgelenks unverzichtbar. Mittels einer computertomographischen Untersuchung lässt sich im koronaren Schnitt erkennen, dass das Hüftgelenk nur auf den ersten Blick ein ideales Kugelgelenk ist, denn das *Acetabulum* umfasst nur knapp die Hälfte des *Caput femoris* [142]. Es wird als Nussgelenk bezeichnet und erlaubt Bewegungen in allen drei Ebenen des Raums. Das Hüftgelenk liegt beim ausgewachsenen Menschen mit dem Kniegelenk

und dem oberen Sprunggelenk auf einer mechanischen Tragelinie, der Mikulicz-Linie. Die mechanische und anatomische Achse stimmt beim Femur im Gegensatz zur Tibia nicht überein, sondern schließen einen Winkel von 6° ein [116]. Der Schenkelhals ist deutlich schlanker als der Femurkopf im Durchmesser. Dies ermöglicht einen großen Bewegungsumfang des Gelenks. Der Winkel, den der Schenkelhals mit der Diaphyse einschließt, beträgt gewöhnlich 126° und wird als CCD-Winkel (Centrum-Collum-Diaphysen-Winkel) bezeichnet. Die Diaphyse ist leicht nach medial tordiert. In der Ansicht von kranial auf das Femur lässt sich deshalb ein Winkel von 12° erkennen, den die Collumachse mit der Achse durch die Condylen bildet und der als Antetorsionswinkel oder auch Anteversionswinkel (AW) bezeichnet wird, eingezeichnet in Abbildung 1. Diese Asymmetrie ergibt komplexe Kraft- und Spannungszustände, insbesondere im proximalen Femur [116,142]. Sie variieren je nach Fortbewegungsart. Das Femur hat entsprechend dem Wolff-Transformationsgesetz im Laufe der Evolution eine hohe mechanische Belastbarkeit erlangt. Das Gesetz besagt, dass ein Knochen unter Belastung an Festigkeit zunimmt und sich aufbaut. Im Umkehrschluss: Fehlt diese Belastung, wird Knochen abgebaut [150].

Ein Fokus dieser Arbeit liegt auf Torsionsbelastungen. Diese scheinen die relevanteste Krafteinwirkung auf den Femurschaft darzustellen [87]. Das Torsionsmoment (M_T) lässt sich berechnen und ist definiert als Kraft (F), die im Winkel (α) auf den Hebelarm der Länge (l) wirkt und wird in Newtonmetern (Nm) angegeben:

$$M_T [Nm] = F [N] \times l [m] \times \sin \alpha \quad 1)$$

Die größten Torsionsmomente treten am Femur beim Treppensteigen auf, sowohl beim nach oben als auch beim nach unten steigen. Hierbei ist die Belastung im Vergleich zum Gehen in der Ebene im Mittel um 23 % höher [10]. In Abbildung 1 sind diese Torsionsbelastungen veranschaulicht. Geringer ist die Torsion beim Hinsetzen und Aufstehen aus einem Stuhl. Die Belastungen variieren signifikant zwischen einzelnen Patienten [10]. Torsionsmomente sind relevant im Hinblick auf Prothesenlockerungen. Abweichungen von der physiologischen Morphologie des Femurs, wie veränderte CCD- oder Antetorsionswinkel, können gemäß Formel 1 zu erhöhten Torsionsbelastungen führen. Deshalb ist bei der Implantation von Hüftgelenkprothesen auf deren korrekte

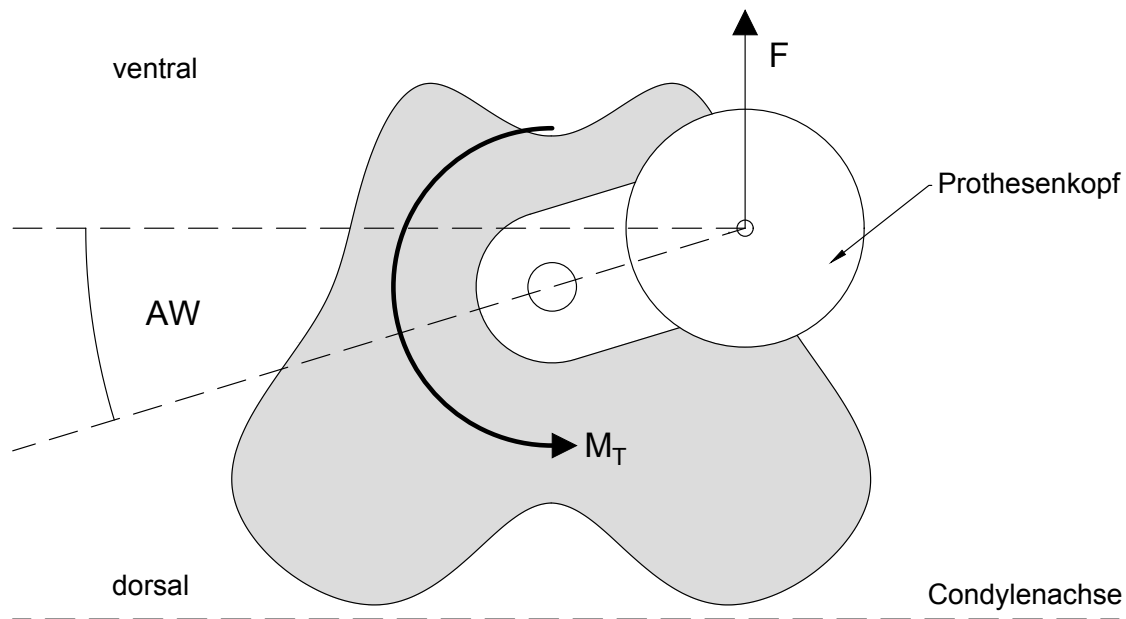


Abbildung 1: Ansicht von kranial auf das Femur mit einliegender Prothese beim Treppen steigen. Hierbei wirkt die Kraft F auf den Prothesenkopf und verursacht damit das Torsionsmoment M_T auf das Femur. AW bezeichnet den Antetorsionswinkel.

(Quelle: eigene Zeichnung)

Lage zu achten und bei der Beurteilung der Prothesenfixierung sind neben den axialen Belastungen auch Torsionsbelastungen mit einzubeziehen [10,87].

Von weiterer Bedeutung auf die Belastung des Hüftgelenks sind die umgebenden Muskelgruppen und Bänder. Sie schützen vor Überbelastung. Insbesondere der lateral des Femurs verlaufende *Tractus iliotibialis* sorgt über das Prinzip der Zuggurtung dafür, dass die Biegespannung im Femur erniedrigt und damit eine Überbeanspruchung mit daraus möglicher Fraktur verhindert wird. Im Ausgleich erfährt das Femur vermehrt Druckkräfte. Beim Gehen verhindert der *Musculus gluteus medius* durch seinen Ansatz am *Trochanter major* ein Abkippen des Beckens nach medial [116].

3.4 Die Implantation eines künstlichen Hüftgelenkersatzes: Ursachen

Die Hauptursache für die Implantation eines künstlichen Hüftgelenks in Form einer Totalendoprothese (TEP) ist die Arthrose, im angelsächsischen Raum als Osteoarthritis bezeichnet wird. Sie ist definiert als nicht entzündliche degenerative Gelenkerkrankung, die aus dem Abbau von Gelenkknorpel und dem darunter liegenden Knochen resultiert [6]. Arthrose ist weltweit die häufigste Gelenkerkrankung beim adulten Menschen und

bisher nicht heilbar [143,151]. Sie verursacht neben dem persönlichem Leid der Betroffenen immense volkswirtschaftliche Kosten [35,136]. Diese setzen sich zum einen aus der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und zum anderen aus indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung zusammen [106]. Laut der aktuellen Gesundheitsberichtserstattung des Bundes gingen 2008 durch Arthrose in Deutschland 70.000 Erwerbstätigkeitsjahre verloren [106]. Vor allem die großen Gelenke an Knie, Hüfte und Schulter sind betroffen. Prinzipiell kann es aber in jedem Gelenk zu destruktiven Veränderungen kommen [147]. Befällt die Arthrose das Hüftgelenk, wird sie als Coxarthrose bezeichnet. Am Knie handelt es sich um Gonarthrose und an der Schulter um die Omarthrose.

Die Häufigkeitsangaben in den Arthrose-Studien zeigen deutliche Variationen [98]. Ein möglicher Grund dafür ist die eingeschränkte Korrelation zwischen radiologischem und klinischem Befund, denn die Arthrose beginnt oft unbemerkt. Dies liegt daran, dass der zunächst betroffene Gelenkknorpel keine Schmerzrezeptoren besitzt [81]. Dieses latente Stadium kann sich über mehrere Jahre erstrecken. Es gibt sowohl Betroffene mit klinischen Beschwerden ohne radiologische Arthrosezeichen als auch umgekehrt Patienten ohne Beschwerden mit ausgeprägten radiologischen Arthrosezeichen [28,35,110,147]. In Deutschland sind laut Untersuchungen des Robert-Koch-Instituts bei Personen ab 65 Jahren knapp die Hälfte aller Frauen und etwa ein Drittel der Männer von Arthrose betroffen [50]. Das Alter ist der Hauptrisikofaktor zur Entwicklung einer Arthrose [99]. Frauen nach der Menopause sind verhältnismäßig häufiger betroffen. Die Ursachen hierfür sind nicht abschließend geklärt. Diskutiert wird, ob ein Östrogenmangel verantwortlich ist [36,55]. Als weiterer Risikofaktor ist vor allem die mechanische Über- und Fehlbelastung anzuführen. Diese kann auf Adipositas oder angeborene beziehungsweise traumatisch bedingte Fehlstellungen zurückzuführen sein. Bei Adipositas führt der erhöhte Körperfettanteil zusätzlich zu einer leichtgradigen systemischen Inflammation, die positiv mit dem Fortschreiten der Arthrose korreliert [99]. Auch die Genetik kann eine Rolle spielen [80,156].

An einer Coxarthrose leiden mehr als fünf Prozent der deutschen Bevölkerung [147]. Die Prävalenz wird in Anbetracht der zunehmenden Alterung der Gesellschaft und höheren Lebenserwartung voraussichtlich weiter zunehmen [50,122]. Schon jetzt ist jeder fünfte Mensch in Deutschland älter als 66 Jahre [122]. Leitsymptome der Coxarthrose sind Anlaufschmerzen und ein progredienter Funktionsverlust des Gelenks. In

Untersuchungen zeigte sich allerdings, dass Coxarthrose die Mortalität der Patienten trotz des subjektiv hohen Leidens im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht [106,132,154].

Therapeutisch sind zunächst konservative Verfahren anzustreben. Hierzu gehören neben einer Reduktion der Risikofaktoren die Physiotherapie und die pharmakologische Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema [85]. Kommt es zu einer Hospitalisation aufgrund von Arthrose, so geht diese in Deutschland in 80 % der Fälle mit einem operativen Eingriff einher [106]. Eine gelenkersetzende Operation ist die Ultima Ratio und erst indiziert, wenn die Gelenkdestruktion so weit fortgeschritten ist, dass konservative Therapiemethoden keine Beschwerdefreiheit mehr erreichen, die radiologischen und klinischen Befunde kein gelenkerhaltendes Verfahren erlauben und ein hoher subjektiver Leidensdruck besteht [85,105]. Bisher gibt es allerdings noch keine konsensorientierten Indikationskriterien in Form einer nationalen Leitlinie für den Einsatz einer Hüft-TEP bei Coxarthrose. Geplant ist eine S3-Leitlinie der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.“, kurz AWMF, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit noch nicht fertiggestellt war [158]. Neben der Coxarthrose als primäre Arthrose kann sich die Indikation für eine Hüftprothese auch aus einer sekundären Arthrose ergeben. Diese kann als Folge von Osteoporose, Schenkelhalsfrakturen, aseptischer Hüftkopfnekrose, Knochenmetastasen oder Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis entstehen [29,32,105,114].

3.5 Erstimplantation einer Hüftendoprothese

Ein künstlicher Gelenkersatz sollte nicht nur Schmerzfreiheit, sondern auch die Teilnahme an sozialen Aktivitäten ermöglichen. Die Ansprüche an ein Gelenk sind kulturell unterschiedlich. Im Gegensatz zur westlichen Welt gehören gerade im arabischen und asiatischen Raum das auf Knien sitzen und der Schneidersitz zum Alltag und werden bei religiösen Zeremonien gebraucht. Dies stellt besondere Anforderungen an eine Prothese dar, die für jeden Patienten individuell geplant werden muss. Mehrere Untersuchungen gingen der Frage nach, welchen Bewegungsumfang die Hüfte benötigt, um normal zu funktionieren und auch anspruchsvolle Alltagssituationen meistern zu

Tabelle 1: Bewegungsausmaße des Hüftgelenks nach Hemmerich *et al.* [62] für einen normalen Funktionsumfang nach der Neutral-Null-Methode.

Bewegung	Maß
Flexion/Extension	100° - 0° - 30°
Außenrotation/Innenrotation	35° - 0° - 25°
Abduktion/Adduktion	30° - 0° - 15°

können [56,62]. Die dazu nötigen Werte nach der Neutral-Null-Methode sind in Tabelle 1 dargestellt.

Es handelt sich hier ausschließlich um die Bewegung des Hüftgelenks selbst ohne Mitbewegungen der Nachbargelenke. Nicht alle Prothesen erlauben solche Bewegungen. Eine Hüft-TEP besteht aus einer Hüftpfannenprothese und einem Schaft mit aufgesetzter Hüftkopfprothese. Titan hat sich als Prothesenmaterial durch seine mechanischen Eigenschaften und Biokompatibilität bewährt [140]. Titanprothesen können sowohl zementfrei als auch zementiert eingesetzt werden.

Die zementierte Variante bietet den Vorteil der schnelleren Mobilisierung unter Vollbelastung und wird bei älteren Patienten oder bei fortgeschrittener Osteoporose eingesetzt. Zu beachten ist hierbei, dass das als Knochenzement verwendete Polymethylmethacrylat in einer exothermen Polymerisationsreaktion entsteht, bei der toxische Methylmethacrylat-Monomere freigesetzt werden können und gleichzeitig hohe Temperaturen auf das Gewebe während der Implantation einwirken [112]. Beim Eindrücken des Schaftes in den Zement kann es durch den hohen intramedullären Druck außerdem zu Fettembolien kommen. Bei jüngeren Patienten liegt meist eine sekundäre Arthrose vor. Bei ihnen sollte durch die steigende Lebenserwartung die Möglichkeit für einen Prothesenwechsel gegeben sein. Sie profitieren deshalb von der zementfreien Version [1,82,95].

Die Implantation einer Hüft-TEP ist heutzutage ein Routineeingriff. In der Patientengruppe der über 60-Jährigen ist sie laut statistischem Bundesamt die häufigste Gelenkersatzoperation und mit gut 195.000 Eingriffen im Jahr 2016 die dritthäufigste Operation in Deutschland [121]. Etwa 150 von 100.000 Patienten mit Coxarthrose bekommen pro Jahr eine TEP implantiert. Bis zum Jahre 2025 soll sich die Zahl der eingesetzten Prothesen gegenüber 1999 weltweit verdoppelt haben [117]. Davon sind

etwa die Hälfte zementfreie TEPs, ein Viertel zementierte TEPs und ein weiteres Viertel Teilgelenksprothesen. 2018 war der Patient bei Erstimplantation im Schnitt 69,7 Jahre alt [71], doch auch jüngere Patienten bekommen immer häufiger einen Gelenkersatz. Als Grund wird die zunehmende Adipositasprävalenz diskutiert [78,91]. Ebenso spielen die erweiterten Einsatzmöglichkeiten im Rahmen kongenitaler Erkrankungen eine Rolle.

3.5.1 Primär- und Sekundärstabilität

Als Primärstabilität wird die Festigkeit der Prothese direkt nach deren Einbringung ohne Einheilungsprozesse bezeichnet. Sie spielt eine wesentliche Rolle für die frühzeitige Mobilisation nach der Operation und ist insbesondere für ältere Patienten von Bedeutung. Entscheidend für die Primärstabilität bei zementfreien Prothesen ist die stabile Klemmung der Prothese im vitalen Femurschaft, um die Verwachsung mit dem Knochen, die sogenannte Osseointegration, zu induzieren und die Knochenstabilität zu erhalten. Schon Mikrobewegungen über 150 Mikrometer (μm) verhindern die Osseointegration durch Gefäßabscherungen, insbesondere Torsionsbelastungen wirken instabilitätsfördernd [149]. Eine zu starke Prothesenklemmung kann hingegen zu vermehrter Resorption bis hin zur Fraktur des Knochens und damit einem Verlust der Primärstabilität führen [79]. Deshalb ist es wichtig mit einem Implantat so wenig wie möglich in die physiologische Kräfte- und Spannungsverteilung des Femurs einzugreifen [101,149]. Aus der Osseointegration ergibt sich die Sekundärstabilität. Die Primär- und die Sekundärstabilität addieren sich zur Gesamtstabilität. Die Gesamtstabilität des Implantats besteht kurz nach Implantation hauptsächlich aus der Primärstabilität und wird im Verlauf progredient durch die Sekundärstabilität ersetzt [149].

3.6 Revisionseingriffe und deren Ursachen

Daten wie Standzeiten und Gründe für Implantatversagen, die Revisionseingriffe zur Folge haben, lassen sich anhand von Registern nachvollziehen. Insbesondere der skandinavischen Endoprothesenregister ist es zu verdanken, dass umfangreiche Studien diesbezüglich vorliegen. Schweden begann bereits 1979 mit einem verpflichtenden Register für Endoprothesen [159]. Für Deutschland liegen hingegen noch keine spezifischen Daten über die Funktionsdauer oder die Komplikationshäufigkeit vor [57]. Hierzulande ist die Teilnahme am Endoprothesenregister, das erst 2010 ins Leben gerufen wurde, freiwillig. 2019 wurden gemäß des Jahresberichts 70 % der Eingriffe an Hüfte

und Knie dokumentiert [58]. Schon länger erreichen über 95 % der zementierten Gelenkprothesen laut Studien Standzeiten von zehn Jahren und mehr [52,69]. Die Beschaffenheit des Implantats, die Fähigkeiten des Operateurs und Eigenschaften des Patienten können Einfluss auf das Langzeitergebnis nehmen [11,152]. Kommt es zu einer Revision findet diese im Mittel bereits 6,9 Jahre nach Erstimplantation statt [134]. Alleine im Jahr 2007 wurden in Deutschland 21.830 Revisionseingriffe und in 2010 schon über 36.500 Eingriffe an der Hüfte durchgeführt [57,106]. Weitere Anstiege sind zu erwarten. Die Ursachen für einen Revisionseingriff sind vielfältig. Sie lassen sich mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse [67] und weiterer statistischer Verfahren wie der Regressionsanalyse aufdecken.

Als Hauptursache für Revisionen stellte sich in den Registerstudien die aseptische Lockerung heraus. Insbesondere Männer und bewegungsaktive, das heißt meist jüngere Patienten, sind hiervon betroffen, da sie höheren mechanischen Abrieb erzeugen als ältere. Der Body-Mass-Index (BMI) scheint hingegen keinen Einfluss zu haben [19,37,89]. Auch sogenanntes *Stress-Shielding* kann zu einer Lockerung führen. Es entsteht durch veränderte Kraft- und Spannungszustände nach Implantation einer Prothese im Femur und wird durch die Bildung einer periprothetischen Membran zwischen Knochen und Prothese beziehungsweise zwischen Knochen und Zement begünstigt [27,66,88,96]. Gemäß dem Wolff-Transformationsgesetz führt dies zu biomechanisch bedingter periprothetischer Knochenatrophie [150]. Die richtige Wahl des Implantats und dessen physiologische Positionierung sind zur Prävention des *Stress-Shieldings* entscheidend [5,54,66,68]. Die aseptische Lockerung tritt in der Regel erst ab einem Zeitraum von 6 Monaten *post implantationem* auf [65]. Vorher handelt es sich um frühe Komplikationen. Zu den frühen Revisionsursachen, die meist auch mit einer Lockerung einhergehen, gehören in abnehmender Reihenfolge Dislokationen und Luxationen, die septische Lockerung, periprothetische Frakturen und Materialversagen [15,20,58,65,69,82,126,134]. Exakte Zahlen variieren je nach Studie und Land.

Insbesondere Lockerungen sind möglichst frühzeitig zu detektieren, um ein Fortschreiten des damit einhergehenden Knochensubstanzdefektes und den Eintritt in einen *Circulus vitiosus* mit immer komplexer werdenden Revisionsoperationen zu verhindern. Die Diagnose einer Prothesenlockerung ist in Zusammenschau der klinischen und radiologischen Befunde zu erheben [148]. Da es noch keine etablierte Methode gibt, stellt dies nicht selten eine Herausforderung an den Arzt dar [148]. Radiologisch kann der Ort

der Lockerung in 7 Zonen nach Gruen beschrieben werden. Die Zonen 1 bis 3 liegen hierbei lateral der Prothese, 4 distal der Prothesenspitze und 5 bis 7 medial der Prothese [59].

Ein Prothesenwechsel bringt von Natur aus höhere Komplikationsraten und geringere Erfolgsaussichten als der Primäreingriff mit sich und kann nur begrenzt wiederholt werden. Die Standzeit einer Revisionsprothese ist durch die erhöhte Gefahr einer periprotetischen Fraktur oder erneuten Lockerung im Vergleich zur Erstimplantation erniedrigt. Gründe hierfür sind bestehende Knochendefekte durch Bohrlöcher und Fenestrierungen oder Osteolysen [79,131]. Für den Patienten stellt die Revision eine hohe körperliche Belastung dar. Die Mortalität ist bei Revisionen aufgrund von Infektionen um den Faktor 1,35 und bei Frakturen um den Faktor 1,23 erhöht [154]. In 2009 bedeutete eine Revision einen Krankenhausaufenthalt von im Mittel 6,2 Tagen und verursachte Kosten in Höhe von mehr als 54.000 US-Dollar in den USA [15].

Die angeführten Punkte verdeutlichen, dass eine Revision nur bei erhärteter Verdachtsdiagnose durchgeführt werden soll. Unspezifische Hüftschmerzen stellen noch keine Indikation für eine Wechseloperation dar, sollten aber Anlass zur Ursachenforschung geben, da Schmerzen mit Implantatlockerung einhergehen können. Bei aseptischen Lockerungen erfolgt der Prothesenwechsel meist einzeitig, das heißt Explantation und Implantation finden in der gleichen Operation statt. Im Falle einer infizierten Prothese bietet sich auch ein zweizeitiges Vorgehen an. Hierbei wird nach Prothesenexplantation und damit einhergehender Erstellung einer sogenannten *Girdlestone*-Hüfte zunächst eine mehrwöchige Antibiotikatherapie unter paralleler Verwendung eines antibiotikahaltigen Knochenzementspacers durchgeführt. Anschließend wird die neue Prothese eingesetzt. Es ist allerdings umstritten, welches Verfahren überlegen ist [71,84]. Je nach Verfahren sind auch nach einer Revisionsoperation Standzeiten von über zehn Jahren möglich [111,126].

Angesichts steigender Erstimplantationen, der höheren Lebenserwartung und der limitierten Überlebenszeit von Endoprothesen ist auch in den kommenden Jahren mit einem Anstieg von Revisionseingriffen zu rechnen. In der Vergangenheit waren Gelenkersatzoperationen älteren Menschen mit fortgeschrittener Arthrose vorbehalten, die postoperativ geringe Anforderungen an die Prothese stellten. Dies hat sich geändert. Aufgrund erweiterter Einsatzmöglichkeiten, beispielsweise im Bereich kongenitaler Fehlbildungen, kommen zunehmend jüngere Patienten für Erstimplantationen in

Betracht. Vor allem diese jungen Patienten sind durch höhere Anforderungen an die Prothese und der damit einhergehend höheren Wahrscheinlichkeit für eine aseptische Lockerung für einen oder mehrere Prothesenwechsel prädisponiert. Damit wird die Notwendigkeit geeigneter und validierter Revisionsverfahren zur Wiederherstellung des knöchernen Defekts deutlich.

3.6.1 *Impaction-Bone-Grafting* – ein Standard bei Revisionseingriffen

Wie bereits im vorherigen Abschnitt erläutert wurde, findet sich bei Revisionen häufig ein Knochensubstanzverlust. Zudem können Schwierigkeiten bei der Entfernung der alten Prothese zusammen mit dem umgebenden destruierten Gewebe weitere Knochendefekte verursachen. Der klinische Erfolg hängt wie bereits angesprochen vom Erreichen einer zufriedenstellenden primärmechanischen Stabilität ab. Dies stellt eine Herausforderung für den Chirurgen dar und macht die Revisionschirurgie häufig komplexer und zeitaufwändiger als die Operation zur Erstimplantation. Knochendefekte und ein geglätteter Markraum haben zur Folge, dass eine zementfreie Press-fit-Verankerung nicht immer möglich ist. Revisionsprothesen müssen größer dimensioniert sein, um eine zufriedenstellende Verankerung im verbleibenden Femur sicherstellen zu können. Dies kann neben höheren Kosten für das Implantat zusätzliche ossäre Defekte durch *Stress-Shielding* im distalen Femur verursachen und eine erneute Revision nötig machen. Mit dem Ziel einen Wiederaufbau des knöchernen Lagers zu erreichen, wurde in den 1980er-Jahren in der südenglischen Stadt Exeter die Methode des femoralen *Impaction-Bone-Graftings* mit anschließender Prothesenimplantation in zementierter Form als ein alternativer Standard etabliert und seitdem kontinuierlich weiterentwickelt. Bei dieser Methode wird aus zerkleinertem allogenem Spongiosamaterial unter kontinuierlicher Verdichtung das knöcherne Lager augmentiert. Dieses kann als Grundlage für die Implantation einer neuen zementierten Prothese dienen, mit der Hoffnung, dass das Allograft in den Wirtsknochen dauerhaft einwächst und der Prothese einen festen Halt gibt. Die Technik erlaubt es auch mit konventionellen, kürzeren Prothesentypen eine ähnliche Standzeit wie nach Erstimplantation zu erreichen [2,111,115,126,144].

Die genauen Indikationen für den Einsatz des *Impaction-Bone-Graftings* variieren von Klinik zu Klinik, im Wesentlichen umfassen sie Defekte vom Paprosky Typ IIIb und IV nach aseptischer oder septischer Lockerung [2]. Bei diesen Typen liegt per definitionem eine erhebliche Ausdünnung der Spongiosa auf einer Länge von 4 cm oder mehr und ein

fehlender *Isthmus femoris* vor [2]. Auch nach Tumorresektion kann das *Impaction-Bone-Grafting* zum Einsatz kommen [109]. Da die Technik sehr anspruchsvoll und zeitintensiv ist, setzt sie voraus, dass der Patient medizinisch stabil genug ist, um eine lange Operation zu tolerieren. Zudem muss ein intakter Femurschaft vorhanden sein. Dieser kann vor der Impaktion mit Metallimplantaten und Cerclagen wiederhergestellt werden. Insbesondere junge Patienten profitieren vom *Impaction-Bone-Grafting*. Die Augmentation des knöchernen Lagers ist ein wünschenswertes Ziel, um eine bestmögliche Ausgangssituation für künftige Revisionen zu haben [2,84,109,111].

Eine gute Verzahnung von Zement und Knochen und eine hohe mechanische Stabilität wird über die Verwendung von Knochenchips in unterschiedlichen Größen zwischen 1 mm und 10 mm erreicht, ähnlich dem Prinzip des Straßenbaus. Diese Chips können mit einer Knochenmühle hergestellt werden. Kombiniert mit modernen Zementiertechniken und intensiver Knochenspülung, beispielsweise mittels Jet-Lavage, führt dies zu einer verbesserten Primärstabilität und niedrigerem Risiko für Fettembolien [12,16,31,42,61]. Dabei sollten die Knochenchips für die bestmögliche Primärstabilität möglichst wasser- und fettfrei sein [46]. Die Impaktion der Knochenchips beginnt nach Einlegen eines distalen Zementstoppers und wird sukzessive nach proximal fortgesetzt, bis ein Phantom der Prothese sowohl axial als auch rotationsstabil eingesetzt werden kann. Dies ist entscheidend, denn Untersuchungen von Albert *et al.* konnten zeigen, dass die Torsionsstabilität positiv mit dem Grad der Impaktion korreliert [3]. Veranschaulicht wird der Vorgang in Abbildung 2. Anschließend kann entweder ein zementierter oder ein zementfreier Schaft eingesetzt werden. Zwischen den Techniken wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt [2,84,111]. Im Falle eines zementierten Schaftes, wie er auch in dieser Untersuchung verwendet wird, soll der Knochenzement unter Vakuum gemischt werden. Dies hat den Grund eine Kontamination und den Kontakt mit reizenden Methylmethacrylat-Dämpfen zu verhindern und Verletzungen auf Seiten des Operators vorzubeugen [4,63,120]. Der Knochenzement selbst besteht aus Polymethylmethacrylat (PMMA), besser bekannt als Plexiglas, und enthält in diesem Fall zusätzlich 1 % des Aminoglykosidantibiotikums Gentamicin [63]. Anschließend erfolgt die retrograde Einspritzung des Zements und die Implantation der Prothese.

Obwohl der Patient am ersten postoperativen Tag mobilisiert werden sollte, um die Einheilung der Prothese in den Knochen zu fördern, kann mit dieser Technik keine ausreichende Primärstabilität für eine Vollbelastung erreicht werden. Erforderlich sind je

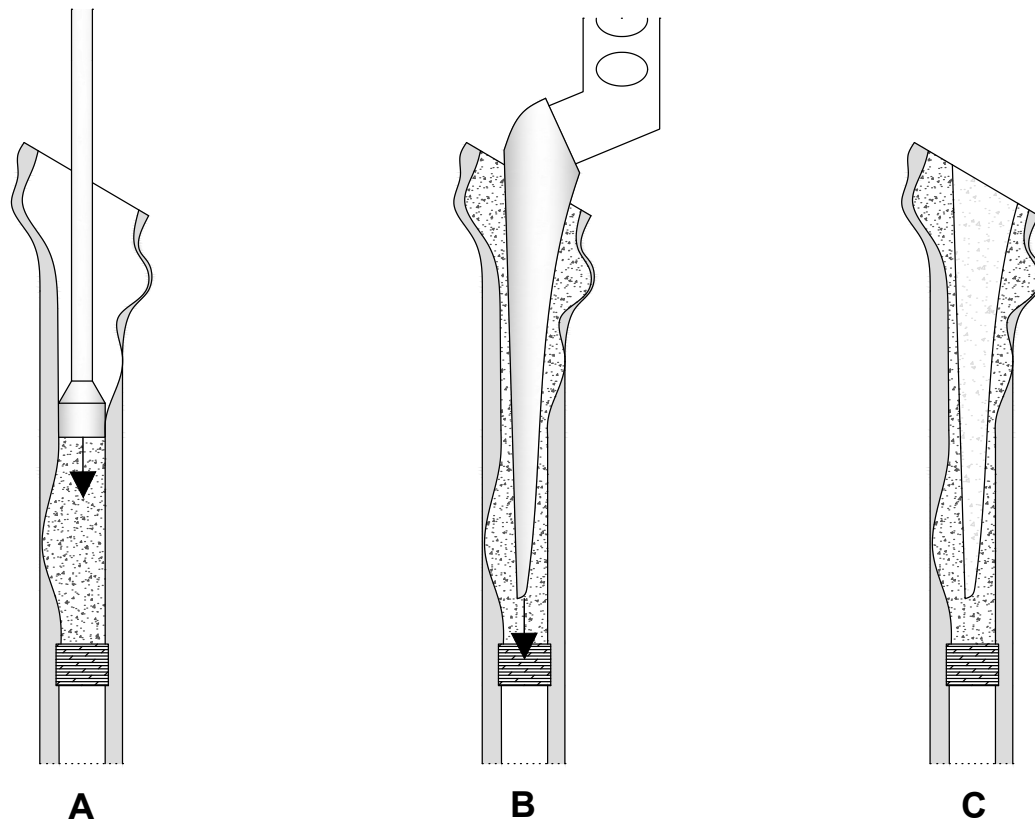


Abbildung 2: Behandlung von Femurdefekten mittels *Impaction-Bone-Grafting*.

A: Der Knochenkanal wird mit Knochenchips retrograd gefüllt. B: Mittels Impaktor wird das Transplantat verdichtet. C: Ein Markraum ist entstanden, in den im Folgenden eine Prothese einzementiert werden kann.

(Quelle: eigene Zeichnung)

nach Defektgröße eine Teilbelastung über mehrere Monate und dadurch bedingt auch eine hohe *Compliance* des Patienten [109,111,126]. Das Behandlungsergebnis von Patienten nach Behandlung mit dem *Impaction-Bone-Grafting* ist erfolgversprechend. Sowohl in der von vielen Autoren präferierten zementierten wie auch in der zementfreien Technik führt die Technik zu langfristig guten Ergebnissen [2,84,111]. Scanelli *et al.* analysierten insgesamt 6 Fallstudien mit dem Endpunkt Revision oder Reoperation nach Anwendung des *Impaction-Bone-Graftings* bei insgesamt 2221 Patienten und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren. Dabei fand sich eine mittlere Überlebensrate von 90,5 %. Als häufigste Komplikation traten mit 5,3 % Femurfrakturen auf, gefolgt von Infektionen mit 2,3 % [111]. In der frühen postoperativen Phase stellt die Prothesenmigration eine Gefahr dar. Sie kann zu Schmerzen im Oberschenkel führen. Diese Migration tritt am häufigsten zwischen Prothese und Zement auf, kann aber auch zwischen Zement und Knochenchips oder innerhalb der Knochenchips entstehen.

Komplikationsbehaftete Verläufe finden sich insbesondere bei älteren Patienten mit umfangreichen Knochensubstanzdefekten. Zu häufigen und gefürchteten Komplikationen gehören weiterhin wie schon bei Erstimplantation die septische und aseptische Lockerung und periprotehetische Frakturen [2,60,72,126].

3.6.2 Biologische und biomechanische Hintergründe

Verschiedene Faktoren, wie die Heterogenität der betroffenen Patienten und des Knochentransplantats, nehmen Einfluss auf das Behandlungsergebnis der Revisionsoperation und sind nur teilweise durch den Operateur beeinflussbar [11]. Für ein bestmögliches Ergebnis ist ein besonderes Augenmerk auf die biologischen und biomechanischen Eigenschaften des allogenen Knochenmaterials zu richten.

Von biologischer und biomechanischer Wichtigkeit ist die Vorbereitung der Knochenchips. Bindegewebe und Knorpel müssen entfernt werden. Studien, die sich in ähnlicher Weise mit dem *Impaction-Bone-Grafting* beschäftigten, verwendeten überwiegend lediglich spongiösen Knochen für ihre Versuche *in vitro* [3,46,104]. Hingegen kann spongiöser und kortikaler Knochen zusammen in einer Knochenmühle zerkleinert werden und muss aus biomechanischer Sicht nicht voneinander getrennt werden [9,72]. Insbesondere in Bezug auf die auch in dieser Untersuchung getestete Torsionsstabilität zeigte sich kein Unterschied [9,72]. Kortikaler Knochen scheint zudem die Schaftsinterung im humanen Femur *in vitro* zu reduzieren [72]. Durch die Verwendung beider Gewebeformen wird kein wertvoller Knochen verschwendet.

Die primären mechanischen Eigenschaften hängen neben der Operationstechnik überwiegend von den Knochenchips selbst und deren Größe ab. Auch Aufbereitungstechniken wie die Thermodesinfektion können die biologischen und biomechanischen Eigenschaften des Knochentransplantats verändern [39,40,42,43,53]. Prinzipien aus der Bodenmechanik und frühere experimentelle Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die mechanischen Eigenschaften des impaktierten Materials durch Verwendung unterschiedlicher Chipgrößen verbessert werden können. So lässt sich die Verzahnung ineinander maximieren und eine hohe Toleranz gegen Scherkräfte erreichen. Zudem braucht eingebrachter Knochenzement genug Material, um sich ausreichend verankern zu können [31,42,44–46,104]. Die maximale Größe der Chips ist durch den Abstand der eingesetzten Prothese von der Femurkortikalis begrenzt. Die Mischverhältnisse unterscheiden sich zwischen nativem und thermodesinfiziertem

Knochen, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen [42]. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass die chirurgische Technik für die Primärstabilität wichtiger ist als die Verwendung unterschiedlicher Chipgrößen. Die Verdichtung durch Impaktion könnte die Vorteile der verschiedenen Partikelgrößen wieder zunichte machen und auch der Einsatz von Zement bei der Implantation der Prothese verändert die biomechanischen Eigenschaften. So agiere das Transplantat nicht mehr als Aggregat aus Teilchen unterschiedlicher Größe, sondern als eine feste Masse. In diesem Fall würden größere Chips eine bessere Zementpenetration und eine erhöhte Stabilität erlauben [3,13]. Frei *et al.* zeigten hingegen, dass die Zementpenetration nur unwesentlich mit der Porosität korreliert und vermuteten deshalb weitere Einflussfaktoren [48].

Die Scherkräfte sind proportional zur Verzahnung zwischen den Partikeln, also der Kraft, die das Aggregat zusammendrückt, und der Kohäsion zwischen den Partikeln. Die Scherkraft kann mit der Mohr-Coulomb-Gleichung bestimmt werden [74]. Als Scherfestigkeit ist *per definitionem* die Scherspannung bezeichnet, oberhalb derer eine irreversible Verformung auftritt. Im Femur werden die Kräfte hauptsächlich nach distal weitergeleitet, weshalb nur wenige radiale Kräfte das Knochentransplantat komprimieren können. Daraus resultieren geringere Scherkräfte und gleichzeitig eine niedrigere Torsionsstabilität, da Torsion auch eine Scherung darstellt. Die Verzahnung, beziehungsweise die Kohäsion zwischen den Knochenchips und deren Größe nimmt durch die geringen Radialkräfte im Femur an Bedeutung zu. Kleine Flüssigkeitsmengen im Knochentransplantat können die Scherfestigkeit durch stärkere Kohäsionskräfte erhöhen, analog zum Bau von Sandburgen, die nur mit feuchtem Sand standfest sind. Dies kommt durch den Sog zwischen den (Knochen-)Partikeln zustande. Zu viel Flüssigkeit führt auf der anderen Seite zu einer niedrigeren Stabilität, in der Natur zu sehen bei Treibsand [31,42,45,46,72,74,103]. Hingegen kann die Zugabe von Knochenersatzmaterialien die Kohäsion vermindern [93].

Von entscheidender Rolle für die Prothesensinterung ist die sogenannte Viskoelastizität des Knochengemischs. Die Viskoelastizität vereint die begrenzt reversiblen elastischen Eigenschaften eines Festkörpers mit den irreversiblen viskosen Eigenschaften einer Flüssigkeit. Mit ihr lässt sich das Deformierungsverhalten des Knochentransplantats unter Belastung beschreiben. Bei Belastung auf die Prothese werden zunächst die flüssigen Bestandteile in die Peripherie gedrängt. Anschließend verformt sich der Knochen entlang der Kraftrichtung. Im Anschluss an die Krafteinwirkung bewegen sich

die Knochenchips durch ihre elastischen Eigenschaften in Richtung ihrer ursprünglichen Position zurück. Diese Bewegungen können den impaktierten Verbund aus Prothese, Zement und Knochentransplantat zum Zerreißen bringen [3,72]. Das viskoelastische Verhalten ist durch verschiedene Eigenschaften des Knochengemischs beeinflussbar. Diese beinhalten dessen Porosität und Steifigkeit, das Verhältnis von Feststoff- zu Wasser- und Fettanteil und die Intensität der Impaktion [72]. Eine niedrige Porosität zeigte sich in bisherigen Untersuchungen vorteilhaft [3,45,72]. Dem Vorteil eines sauberen, fettfreien und stabileren Transplantats steht gegenüber, dass mehr Transplantatmaterial benötigt wird [103]. Erhöhte Impaktionskräfte können die Porosität vermindern [44,45,48]. Das Prothesendesign selbst hat wenig Einfluss auf die Sinterung und die klinischen Ergebnisse, trotzdem sollte die Prothese die viskoelastischen und permanenten Verformungen aufnehmen ohne Lockerungen am *Interface* zwischen Prothese, Zement und Knochen zu verursachen [53,60].

Nach der Operation unterliegt das Transplantat zwangsweise einer dauerhaften Verformung und es starten Umbauprozesse im Körper, um den transplantierten Knochen im Empfängerfemur zu integrieren [53,133]. Es wurde gezeigt, dass sich dieser sehr effektiv umwandelt. Trotzdem ist noch nicht viel darüber bekannt, da sich diese Prozesse nur schwer anhand von Röntgenbildern erforschen lassen und langfristige Biopsieentnahmen aus Knochentransplantaten fehlen. Prinzipiell sind drei Eigenschaften des Transplantats notwendig: Osteokonduktion, Osteoinduktion und die mechanische Stimulation. Die Osteokonduktion ist die Haupteigenschaft des Allotransplantats indem es eine Matrix für die Osteogenese liefert. Eine dichte Packung und kleine Chips sorgen für eine große Oberfläche, auf der sich Blutgefäße bilden und Osteoprogenitorzellen ablagern können [31,92]. Es liegen nur wenige Informationen zur idealen Gestaltung der Knochenchips in Größe, Form und Dichte für eine optimale Osteointegration vor. Osteoprogenitorzellen, mesenchymale Stammzellen und Zytokine wie knochenmorphogenetische Proteine (kurz BMP) sorgen für die Osteoinduktion, der Fähigkeit des Transplantats die Osteogenese zu steigern [14,92,133]. Sie werden bei Impaktierung freigesetzt. Allograft besitzt weniger osteoinduktive Fähigkeiten als Autograft. Schon zwei Tage nach Implantation der Spongiosachips ist deren Matrix von Granulationsgewebe durchdrungen. Nach vier Wochen finden sich osteoklastische Knochenresorption und osteoblastischer Knochenaufbau. Sechs bis zwölf Monate postoperativ ist das Allograft komplett mit vitalem körpereigenem Knochen durchsetzt.

Wie bei der Frakturheilung kommt es zunächst zur Bildung von Geflechtknochen, der sukzessive durch Lamellenknochen ersetzt wird. Dieses *Remodeling* erfolgt von peripher nach zentral. Immunologische Reaktionen des Empfängers auf das Allograft sorgen für einen langsameren Verlauf dieses Prozesses im Vergleich zum Autograft. Zentral um den Knochenzement können sich Bereiche mit nekrotischem Transplantat und fibrösen Verwachsungen bilden und bestehen bleiben [92,133]. Die Notwendigkeit für ein komplettes *Remodeling* des Transplantats ist unsicher. Tägil und Aspenberg kommen zu dem Schluss, dass einwachsendes fibröses Gewebe die mechanischen Eigenschaften verbessert und ein komplettes *Remodeling* des impaktierten Knochens für ein gutes klinisches Ergebnis nicht notwendig ist [125]. Leichte frühpostoperative Belastungen wirken gemäß dem Wolff'schen Gesetz fördernd auf den Knochenumbau ein und führen zu einer besseren Integration des Knochentransplantats [139,150].

3.6.3 Infektprävention mittels Thermodesinfektion und Antibiose

Infektionen stellen laut dem Deutschen Endoprothesenregister mit 15,5 % im Jahr 2019 nach der Prothesenlockerung mit 27 % den zweithäufigsten Grund für eine Revision dar [58]. Protheseninfektionen und eine damit einhergehende septische Lockerung können verschiedene Ursachen haben. Kommt es während der Operation zu einer bakteriellen Kontamination der Prothese und des periprothetischen Operationsgebietes kann dies zu einem fulminanten Krankheitsbild führen [92]. Problematisch sind Minimalinfektionen, eine sogenannte *low-grade-infection*. Hierbei wird die bakterielle Kontamination postoperativ nicht apparent [107]. Zusätzlich kann gentamicinhaltiger Knochenzement die Bildung spezieller *Staphylococcus-aureus*-Stämme, den *small colony variants*, induzieren. Sie kommen vermehrt bei chronischen, antibiotikarefraktären Infektionen vor und sind durch ihre langsame, über viele Monate verlaufende, Vermehrung schwer zu diagnostizieren [33,137]. Überdies kann sich eine initial keimfrei implantierte Prothese sekundär durch Bakteriämien, etwa nach Zahnbehandlung, infizieren [64,118,130]. Im Rahmen des *Impaction-Bone-Graftings* wird häufig allogenes Knochenmaterial transplantiert, da die Defekte nicht selten umfangreich sind und sich größere Volumen von autogenem Knochen nicht ohne Stabilitätseinbußen an der Entnahmestelle gewinnen lassen. Dieses allogene Knochentransplantat stellt ebenfalls eine häufige Ursache für Infektionen mit HIV, Hepatitis oder diversen Bakterienstämmen dar. Auch im Rahmen des *Impaction-Bone-Graftings* sind Infektionen die zweithäufigste Ursache für eine

erneute Operation [92,111]. Entsprechende Maßnahmen zur Prävention von Infektionen müssen ergriffen werden.

Es stehen mehrere Verfahren zur Auswahl, um bei den Knochentransplantaten eine Antisepsis zu erreichen. Die Technik der Aufbereitung hat Einfluss auf die biologischen und biomechanischen Eigenschaften [42]. Dieser Einfluss muss so gering wie möglich gehalten werden. Die am häufigsten angewandte Methode ist die chemische Desinfektion mit Peressigsäure und Ethanol. Ebenfalls populär ist die Sterilisation mit Gammastrahlen. Allerdings ist der Grad der Bestrahlung mit einem schlechteren Behandlungsergebnis und verstärkter Prothesensinterung assoziiert [60]. In dieser Untersuchung kommt als weitere Möglichkeit die Thermodesinfektion mit feuchter Hitze zur Anwendung.

Bei der Thermodesinfektion wird das gewonnene allogene Knochenmaterial 15 Minuten lang auf eine Kerntemperatur von 82,5 °C erhitzt. Dies hat eine Denaturierung von Proteinen humanpathogener Keime zur Folge [102]. Ossäre Wachstumsfaktoren bleiben teilweise erhalten. Sie werden erst bei Temperaturen von 100 °C vollständig inaktiviert. Die Osteokonduktivität sowie die Festigkeit und die Struktur des prozessierten Knochens werden um 20 % reduziert. Das erscheint für die klinische Anwendung als akzeptabel, da sich mit der richtigen Partikelmischung eine mit der Verwendung von nativem Knochen vergleichbare Feststoffdichte erreichen lässt [39,40,42,43,102]. Bei thermodesinfizierten Knochenzylindern zeigte sich eine geringere Resistenz gegen Scherkräfte [40]. Die Auswirkung von thermodesinfiziertem Knochen auf die Torsionsstabilität unter Verwendung des Impaction-Bone-Graftings wurde allerdings noch nicht untersucht.

Nachteilig an der Thermodesinfektion ist zu sehen, dass bei diesen Temperaturen Sporen und Prionen nicht abgetötet werden. Angesichts der sterilen Transplantatgewinnung im Operationssaal ist dies zu vernachlässigen. Im Anschluss an die Thermodesinfektion kann der Knochen bei -20 °C gelagert werden, ohne die biomechanischen Eigenschaften zu beeinflussen. Eine Kryokonservierung in flüssigem Stickstoff bei deutlich niedrigeren Temperaturen ist nicht notwendig auch wenn dadurch die Anzahl der benötigten Impaktionen verringert werden kann [24,39,43]. Für thermodesinfizierten Knochen ergab sich eine signifikant geringere Zementpenetration als für nativ belassenen Knochen [42].

Eine zementierte TEP ohne Antibiose erhöht das relative Risiko für eine Infektion innerhalb des ersten Jahres postoperativ [97]. Eine viermalige Antibiotikaprophylaxe am OP-Tag und antibiotikahaltiger Zement reduzieren das Infektionsrisiko um den Faktor 2,7 bis 6,8 [34]. Operationszeiten über 150 Minuten erhöhen ebenso das Risiko für eine

Infektion und damit für eine septische Lockerung signifikant [119]. Hohe lokale Antibiotikakonzentrationen sind notwendig, um Biofilme zu durchbrechen und die Entwicklung von Resistenzen zu verhindern [23,38]. Im Falle einer infizierten Prothese können die bei einer Revision verwendeten Knochenchips mit Antibiotika imprägniert werden. Die Chips vergrößern die Oberfläche des Transplantats und bewirken damit eine gute Aufnahme von Substanzen und eine kontinuierliche Abgabe in das umliegende Gewebe im Sinne eines Retardeffektes [77]. Dies ermöglicht eine einzeitige Operation mit Sanierung des Infektes und die Rekonstruktion der Knochendefekte. Trotzdem sollte eine zweizeitige Behandlung mit Einsatz eines Antibiotikaspacers präferiert werden [111,145,146].

Die Trägersubstanz des Antibiotikums sollte die mechanische Stabilität des Knochentransplantats verbessern und die Osteointegration fördern. Hydroxyapatitgranulat ist ein Hauptbestandteil von Knochen. Seine Zugabe zu allogenen Knochen verbesserte die Knochenmineraldichte und die Zementpenetration. Erhöhte axiale Stabilität und geringere Prothesensinterung konnten bei Zugabe *in vitro* ebenfalls gezeigt werden [3,21,51,90,135,153]. Zum Einfluss auf die Torsionsstabilität liegen nur wenige Daten vor. Nach Zugabe von Partikeln aus Hydroxyapatit *in vitro* konnte eine erhöhte Torsionsstabilität gemessen werden [51,94]. Knochenchips können auch in Verbindung mit Knochenersatzwerkstoffen eingesetzt werden. Knochenersatzwerkstoffe sind *per definitionem* Biomaterialien, die im Körper nach deren Implantation die Funktion von Gewebe übernehmen und die Gewebestruktur ersetzen. Voraussetzung für den Einsatz eines Knochenersatzwerkstoffes ist, dass dieser möglichst osteokonduktiv und osteoinduktiv wirkt [77]. Diese Knochenwerkstoffe werden unter anderem in Kombination mit Antibiotika angeboten. Deren Herstellung ist deutlich einfacher als die Herstellung von beschichteten Knochenchips. Zudem kann kostenintensives Knochentransplantat eingespart werden. Sie bieten weitere Vorteile in Bezug auf Sterilität, Immunogenität, konsistenten Materialeigenschaften und deren Verfügbarkeit [21,77,135]. In der folgenden Untersuchung wurden Formkörper, im Weiteren Pellets genannt, als Kombinationsprodukt mit Antibiotikazusatz verwendet (*Herafill® beads G*, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland). Aufgrund der Mikrostruktur ist hier im Vergleich zu Hydroxyapatit eine hohe anfängliche Freisetzung des Antibiotikums möglich. Die Hauptbestandteile der Pellets sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die Prävention von Infektionen ist entscheidend, um weitere Revisionseingriffe zu verhindern. Die Kombination aus thermodesinfiziertem Knochentransplantat und lokaler Antibiose in Form eines Knochenersatzwerkstoffes könnte eine Präventionsmöglichkeit darstellen. Mögliche Einflüsse auf die Primärstabilität sind zu erwarten und wurden im Folgenden untersucht.

Tabelle 2: Bestandteile der *Herafill® beads G*.

Bestandteil	Eigenschaften
Calciumsulfat (CaSO ₄)	Eignet sich gut als Trägersubstanz für das Antibiotikum [30] und als Knochenersatzmaterial mit osteokonduktiver Eigenschaft. Es ist gering mechanisch stabil und nach wenigen Wochen in vivo abgebaut [77].
Calciumcarbonat (CaCO ₃)	Neutralisiert durch seine chemischen Eigenschaften den durch Infektion sauren pH-Wert und verlängert die Resorptionsdauer [77].
Triglycerid	Dient zur Verbindung der Bestandteile.
Gentamicin	Breitbandantibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside. Es wird in der Orthopädie zur Therapie der Osteomyelitis eingesetzt [73,77]. Ein Pellet enthält 2,5 mg des Antibiotikums. Nebenwirkungen wie Nephro- und Ototoxizität sind zu beachten.

4 Material und Methoden

4.1 Untersuchungsdesign

Diese Studie ist ein randomisiertes Laborexperiment, dem als Grundlage die Revisionsmethode des *Impaction-Bone-Graftings* mit zementierter Hüftprothese dient. Dabei wurden 40 Prothesenmodelle standardisiert hergestellt und randomisiert in 4 Gruppen mit jeweils 10 Modellen unterteilt. Diese Modelle wurden in Abhängigkeit ihrer Gruppe mit einer vorher definierten Kombination aus thermodesinfizierten oder nativen Knochenchips und Antibiotikapellets nach der Methode des *Impaction-Bone-Graftings* befüllt. Nachfolgend wurde je ein eigens angefertigter Prothesenschaft in die Modelle einzementiert und direkt im Anschluss radiologisch mittels dreidimensionaler Computertomographie untersucht. Hiernach konnte mit einer Universalprüfmaschine und entsprechendem Messmodul das Torsionsmoment bis zum Versagen gemessen werden. Die computertomographischen Analysen wurden zusammen mit den Torsionsmomenten statistisch ausgewertet. In Abbildung 3 ist der chronologische Ablauf der Studie zusammengefasst.

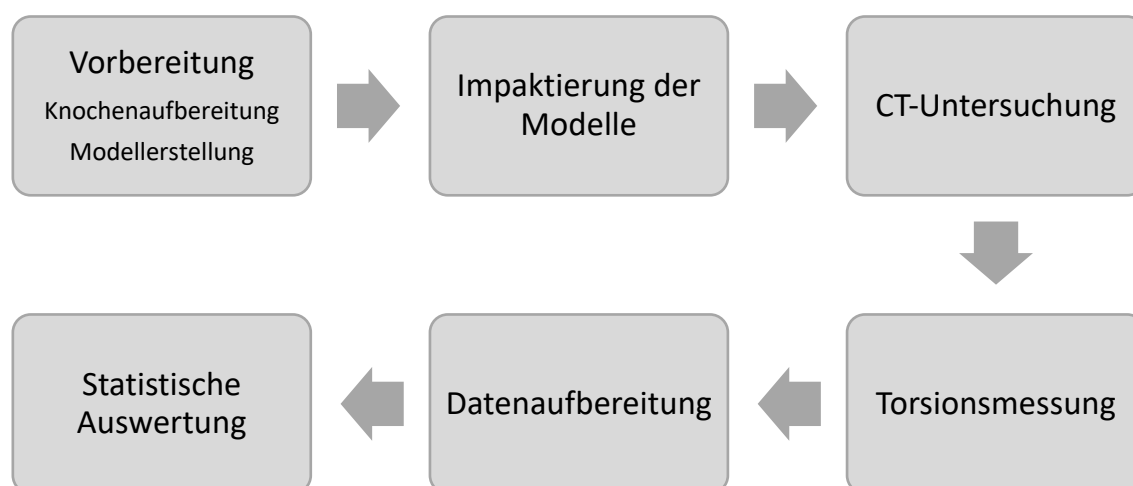


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Versuchsdurchführung in chronologischer Reihenfolge.

4.2 Herstellung der Prothesenmodelle

Für eine größtmögliche Standardisierung wurde sich für einheitliche Prothesendelle aus Polypropylen entschieden. Um zu verhindern, dass sich das impaktierte Knochenmaterial in einem Prothesenmodell mit kreisrundem Querschnitt während der biomechanischen Testung dreht und keine Torsion gemessen werden kann, wurden ovale Röhren benötigt. Da diese im Handel nicht erhältlich sind, wurden sie eigenständig hergestellt.

N = 40 Röhren aus Polypropylen (DIN EN 1451-1; Marley GmbH, Wunstorf, Deutschland) mit einer Länge von 20 cm und einem Innendurchmesser von 4 cm wurden mithilfe eines eigens dafür angefertigten Gipsabdrucks auf einen ovalen Innendurchmesser von 3 cm x 4 cm geformt. Dazu wurden die Röhren einzeln in einem Ofen auf 160 °C erhitzt und anschließend bis zur Abkühlung in die angefertigte Gipsform gepresst. Im Bereich von 155 °C bis 200 °C ist Polypropylen thermoplastisch. In einem weiteren Schritt wurden die Röhren auf der Innenseite mit einer groben Raspel angeraut und am distalen Ende mit einem dünnen Bolzen versehen. Dann erfolgte lotrecht in einen Sockel von 10 cm x 10 cm die Eingipsung.

Damit hatten die Röhren eine axiale und rotationsstabile Verankerung, die für die Impaktierung und biomechanische Testung unabdingbar war. Bei der Versuchsdurchführung musste mit diesem Aufbau auch kein Zementstopper distal in die Modelle eingebracht werden. Über die angeraute Oberfläche sollte eine zusätzliche Verzahnung der Knochenchips mit den Prothesenmodellen erfolgen.

4.3 Herstellung der Knochenchips

Die Knochenchips wurden aus Knochenmaterial von Femurköpfen des Schweins ähnlich dem Protokoll von Fölsch *et al.* [42] hergestellt. Durch die physiologischen und anatomischen Ähnlichkeiten des porzinen Knochens im Vergleich zum menschlichen ist dieser gut als Quelle für den Knochen geeignet. Ebenso sind die Zementverteilung und das Impaktionsergebnis mit dem menschlichen *in-vitro*-Modell vergleichbar [48,72,113].

Ein Schlachter lieferte 200 Femora von frisch geschlachteten Schweinen im Alter von 7 Monaten und einem Gewicht von 100 kg (Abbildung 4). Innerhalb von 12 Stunden *post*

mortem wurden die Weichteile entfernt und der Femurkopf mit dem Multifunktionsstool (*Fein FMM 350 QSL MultiMaster, C. & E. Fein GmbH, Schwäbisch Gmünd*) abgetrennt.

Die eine Hälfte der Femurköpfe verblieb nativ. Für die andere Hälfte der Köpfe erfolgte im Anschluss eine Thermodesinfektion nach standardisierten Bedingungen gemäß des Marburger Knochenbank-Systems für 94 Minuten mit dem *Lobator sd-2 (Telos, Marburg)*. Dabei wurde im Zentrum des Femurkopfes eine Temperatur von 82,5 °C für 15 Minuten erreicht. In Abbildung 5 sind die Femurköpfe in dem speziellen Gefäß des Thermodesinfektors vor dem Zyklus zu sehen. Der Temperaturverlauf mit Heiz-, Plateau- und Abkühlphase ist vom Hersteller vordefiniert und kann nicht geändert werden. Nach Abschluss der Thermodesinfektion wird ein Protokoll ausgedruckt, das als Nachweis über den erfolgreichen Desinfektionsprozess dient [102].



Abbildung 4: links: Multitool mit abgesetztem Femurkopf. Rechts: Frisches, eingespanntes Schweinefemur.

(Quelle: eigene Aufnahme)

Mit der Knochenmühle (*Spierings Orthopeadics B.V.*, Nijmegen, Niederlande) konnten aus den nativen und thermodesinfizierten Köpfen Chips in den Größen 3–5 mm, 5–8 mm und 8–10 mm hergestellt werden (Abbildung 6). Daraus wurden Mischungen entsprechend Tabelle 3 hergestellt. Für die Mischungsverhältnisse der Chipgrößen wurden die Ergebnisse aus der Studie von Fölsch *et al.* [42] verwendet, in der für diese Mischungsverhältnisse die beste Dichteverteilung ermittelt wurde. Bis zur Weiterverarbeitung wurden die Mischungen bei -20 °C gekühlt aufbewahrt, entsprechend den Richtlinien der Knochenbank.



Abbildung 5: Femurköpfe vor der Thermodesinfektion.
(Quelle: eigene Aufnahme)

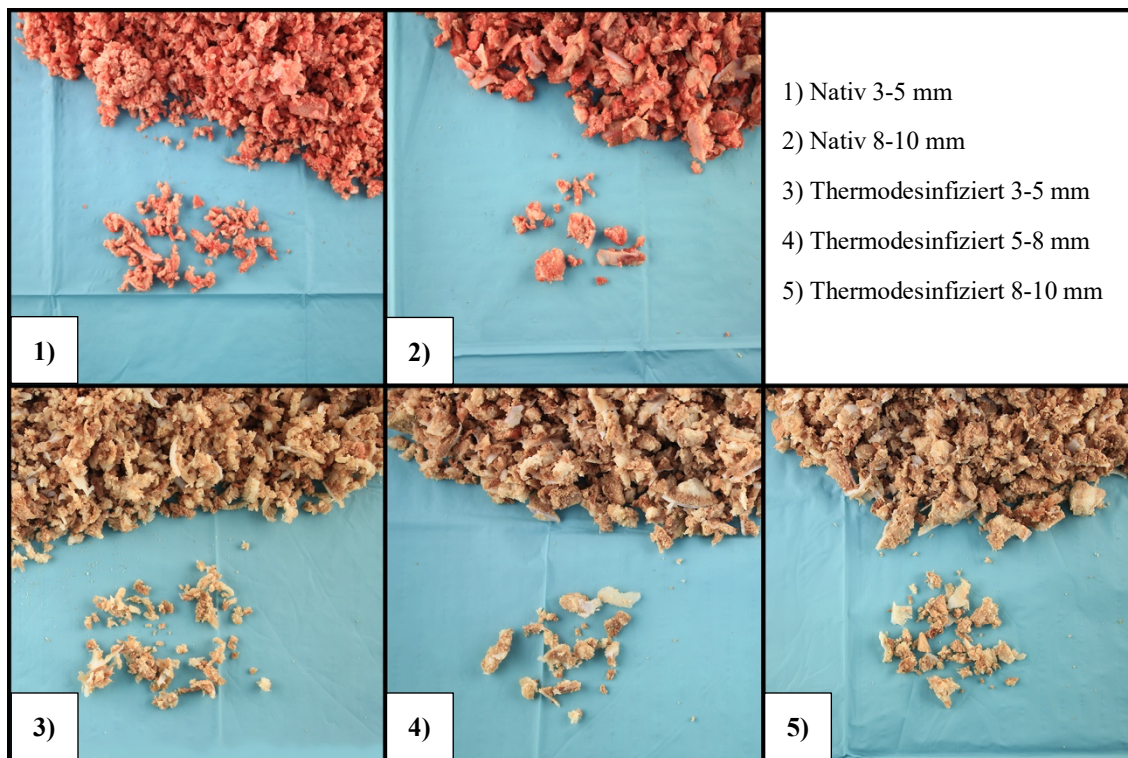


Abbildung 6: Spongiosachips in allen verwendeten Größen.

(Quelle: eigene Aufnahmen)

4.4 Gruppeneinteilung

Basierend auf vorhergehenden Untersuchungen wurde die Anzahl der Proben pro Gruppe auf $n = 4$ mittels statistischer Analysesoftware berechnet (*Power-Analysis G*Power Vers. 3.1.9.2., A. Buchner, E. Erdfelder, F. Faul, A. Lang, HHU Düsseldorf*). Um die Aussagekraft zu erhöhen, wurden je Gruppe $n = 10$ Modelle mit vier verschiedenen Befüllungsmethoden untersucht (Tabelle 3). Die Knochenchips wurden dafür randomisiert auf die Modelle aufgeteilt. Im Weiteren werden die einzelnen Gruppen mit den in Tabelle 3 in eckigen Klammern eingeführten Abkürzungen beschrieben.

Tabelle 3: Impaktierungsmethoden.

Gruppe [Abkürzung]	ABP ¹	Chipgröße [mm]			Mischungs- verhältnis	Befüllung	Impaktierung
		3-5	5-8	8-10			
(1) Nativ [noA ²]	Nein	X	-	X	7:3	Jeweils 1/3	Dreifach
(2) Nativ [nmA ³]	Ja						
(3) Thermodesinfiziert [toA ⁴]	Nein	X	X	X	1:1:1	Komplett	Einfach
(4) Thermodesinfiziert [tmA ⁵]	Ja						

¹ Antibiotikapellets² nativ ohne Antibiotikapellets³ nativ mit Antibiotikapellets⁴ thermodesinfiziert ohne Antibiotikapellets⁵ thermodesinfiziert mit Antibiotikapellets

4.5 Antibiotikapellets

Bei zwei der vier Gruppen wurden zu den Knochenchips Antibiotikapellets (*Herafill*[®] *beads G*, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) hinzugegeben. Die Pellets (Abbildung 7) sind ein Kombinationsprodukt und haben die Funktion eines resorbierbaren Knochenfüllmaterials bei gleichzeitig lokal-antibiotischer Wirkung. Von der Form entsprechen sie annähernd einer Kugel mit zwei abgekappten Enden und den Maßen 5 x 6 mm. Um die Anzahl der Pellets pro Modell zu ermitteln, ist von einem standardisierten Probanden mit einem Gewicht von 80 kg ausgegangen worden. Laut Gebrauchsanweisung³ soll pro Kilogramm Körpergewicht $n = 1$ Antibiotikapellet verwendet werden. Damit ergibt sich eine Anzahl von $n = 80$ Pellets pro Modell.

³ Siehe Anhang



Abbildung 7: Antibiotikapellets *Herafill®* beads G homogen mit den Knochenchips gemischt. Die kugelähnliche Form der Pellets ist zu erkennen.

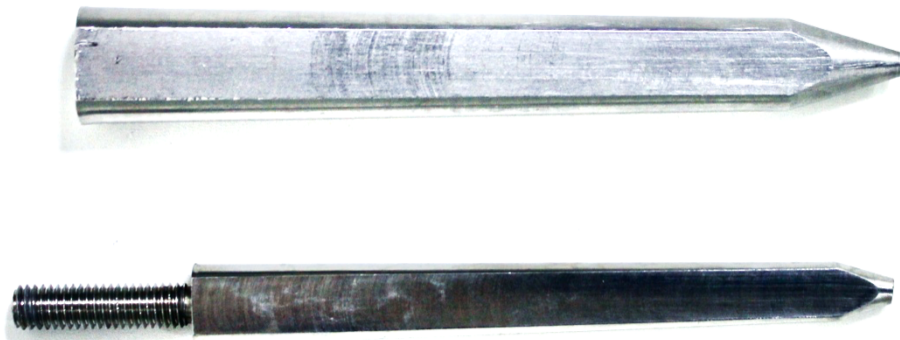
(Quelle: eigene Aufnahme)

Es ergibt sich eine Antibiotikagesamtmenge von $80 \times 2,5 \text{ mg} = 200 \text{ mg}$, entsprechend einem Volumen von 20 ml. Auf die Antibiotikawirkung ist in den Versuchen nicht weiter eingegangen worden.

4.6 Prothesenmodelle

Für die Versuchsdurchführung wurden speziell konstruierte, rotationsstabile Prothesenmodelle aus poliertem Edelstahl entsprechend der Studie von Fölsch *et al.* angefertigt [42]. Sie sollten mit ihrer polierten Oberfläche in Verbindung mit Knochenzement verwendet werden und entsprachen der verkleinerten Kontur des Impaktors. Dies bewirkte bei definitivem Sitz einen Zementmantel von 3 mm und wird als sogenanntes „oversizing“ des Impaktors bezeichnet. Orientiert am Design von *in vivo* verwendeten Prothesen unterschieden sich diese insofern, dass der 10 cm lange Schaft

gerade war und am Ende ein Gewinde erhielt (Abbildung 8). Das Gewinde war für die Torsionsmessungen notwendig, um die Messapparatur anzubringen.



**Abbildung 8: oben Impaktor; unten Prothesenschaft mit proximal aufgesetztem Gewinde.
(Quelle: eigene Aufnahme)**

4.7 Versuchsdurchführung

Die Versuche wurden alle von derselben Person mit standardisierten Techniken durchgeführt, um die Variabilität bei der Durchführung minimal zu halten. Am Versuchstag wurde das Gemisch aus den Knochenchips zuerst mit 0,9-prozentiger NaCl-Lösung (*B. Braun*, Melsungen, Deutschland) bei einer Raumtemperatur von 21 ± 1 °C für 10 Minuten aufgetaut. Anschließend wurden von der jeweiligen Mischung aus Knochenchips mithilfe eines Siebes mit einer Maschenweite von 2 mm und NaCl-Lösung alle Partikel kleiner als 2 mm entfernt und die Mischung anschließend mit einem Bauchtuch ausgedrückt. Dies sollte eine Entfettung der Spongiosachips bewirken, um anschließend eine gute Eindringtiefe und Verzahnung des Zements mit dem Knochenmaterial erreichen zu können. Um relevante Effekte zu erzeugen, wurden zu den Mischungen für Gruppe 2 und Gruppe 4 (Tabelle 3) die in Abschnitt 4.5 berechneten 80 Antibiotikapellets hinzugefügt und homogen von Hand mit den Spongiosachips vermischt (Abbildung 7).

Jetzt konnten die einzelnen Knochenmodelle entsprechend dem Versuchsprotokoll befüllt und mittels eines eigens dafür konstruierten Impaktormodells impaktiert werden. Dies erfolgte mit einem geführten Fallgewicht mit der Masse von 1450 g aus einer Fallhöhe von 180 mm in Anlehnung an eine Studie von Putzer (Abbildung 9) [104].

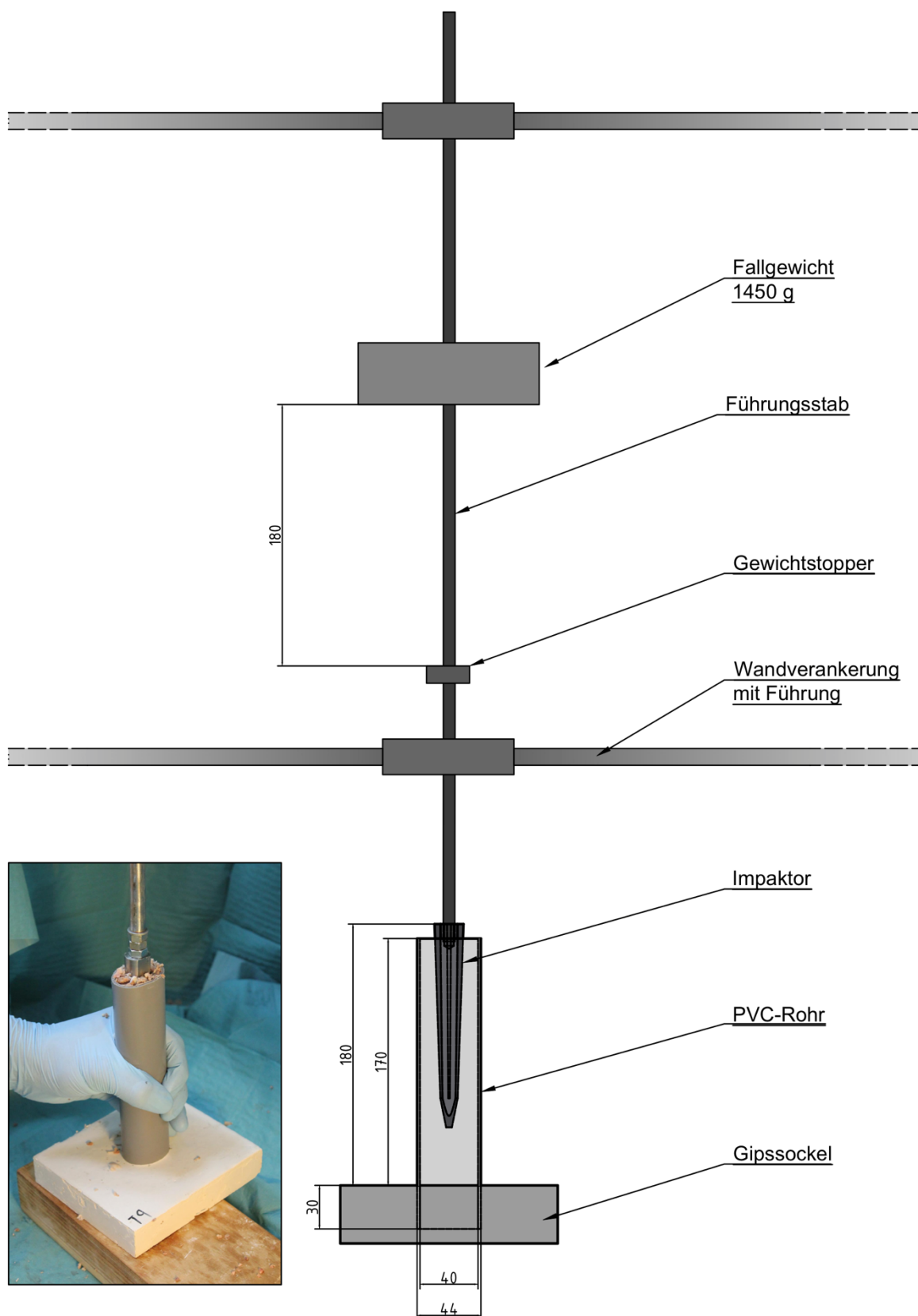


Abbildung 9: Technische Zeichnung der Impaktorvorrichtung nach Abschluss der Impaktion. Alle Maßangaben sind in Millimetern. Unten links: Aufnahme während der Impaktierung eines Modells aus der Gruppe „Thermodesinfiziert ohne Antibiotikapellets“.

(Quelle: eigene Zeichnung und Aufnahme)

Es wurde impaktiert bis der Impaktor noch 1 cm vom kranialen Rand des Polypropylen-Rohres entfernt war. Mittels eines speziell angefertigten Restriktors konnte der Impaktor aus dem Modell entfernt werden, ohne dabei die verdichtete Knochenmatrix zu zerstören. Eine schwere Entfernung des Impaktors signalisierte die suffiziente Impaktierung mit Herstellung von axialer Stabilität und Torsionsstabilität. Es hatte sich ein Markraumkanal (Abbildung 10) gebildet, in den im Folgenden Prothesenmodelle aus poliertem Edelstahl einzementiert werden konnten.



Abbildung 10: Modell mit ovalem Innendurchmesser (3 x 4 cm) nach der Impaktierung. Im Zentrum ist der Markraumkanal zu sehen.

(Quelle: eigene Aufnahme)

Für die Implantation wurde unter Vakuum (*Palamix*[®] Vakuummischsystem, Heraeus Medical GmbH) 40 g luftblasenfreier und niedrig visköser Knochenzement (*Palacos*[®] R+G 40, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) hergestellt. Der Zement ist vom Hersteller zur besseren Sichtbarkeit mit dem Farbstoff Chlorophyll E141 grün gefärbt. Anschließend erfolgte mit dem Zementapplikator (*Palamix*[®] Zementpistole, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) die retrograde Einbringung in den Markkanal (Abbildung 11). Hier wurden die vorgefertigten Prothesenschäfte lotrecht eingepresst.

Nach einer Wartezeit von 8 Minuten $\pm$ 30 Sekunden bei Raumtemperatur und unter kontinuierlichem Druck der Prothese in das Modell war der Knochenzement gemäß dem Anwendungshinweis [63] vollständig ausgehärtet und der Prothesenschaft fest einzementiert.



Abbildung 11: Zementierung des Modells mit dem *Palacos*[®] Knochenzement. Die grüne Farbe (Chlorophyll E141) dient der besseren Sichtbarkeit im Operationsfeld. Rechts oben im Hintergrund ist ein Ausschnitt des Mischsystems *Palamix*[®] zu sehen.

(Quelle: eigene Aufnahme)

4.8 Radiologische Untersuchung

Nach dem Einzementieren der Modelle und vor deren biomechanischer Testung wurden die Modelle einzeln radiologisch untersucht. Dazu erfolgte eine dreidimensionale Schnittbildgebung im Computertomographen (*Somatom® Force*, Siemens Healthcare AG, Zürich, Schweiz; Abbildung 12). Die Röhrenspannung betrug 120 Kilovolt und die Schichtdicke 292,969 Mikrometer (μm). Die Metallprothesen blieben während der Bildgebung in den Modellen, da ansonsten keine biomechanische Messung mehr möglich gewesen wäre. Die durch das Metall entstandenen Artefakte und Verminderungen im Kontrast durch die großen Dichteunterschiede hatten keinen Einfluss auf die spätere Auswertung, da für die Porositätsanalysen lediglich die Luft von den Knochenchips abzugrenzen war. Luft mit per definitionem -1000 Hounsfield Einheiten unterscheidet sich klar von den Knochenchips mit +500 bis 1000 Hounsfield Einheiten.



Abbildung 12: Anordnung der Prothesen im CT- Gerät.
(Quelle: eigene Aufnahme)

4.9 Biomechanische Testung

Unmittelbar nach dem CT-Scan erfolgte die Messung auf Torsion. Das Torsionsmoment, angegeben in Newtonmetern, wurde als maximales Drehmoment definiert, das vor dem Versagen des Knochengemischs auf die Probe eingewirkt hatte. Hierfür wurde die Universalprüfmaschine (*Inspekt table Blue 20 EDC 222*, Hegewald & Peschke Meß- und Prüftechnik GmbH, Nossen, Deutschland) mit einem entsprechend konstruierten Torsionsmodul verwendet, das in Abbildung 13 dargestellt ist. Am Gewinde des einzementierten Prothesenmodells ist eine 80 cm lange Aluminiumstange befestigt worden, an deren Enden ein jeweils gleich langes Seil angebracht war. Dieses Seil war

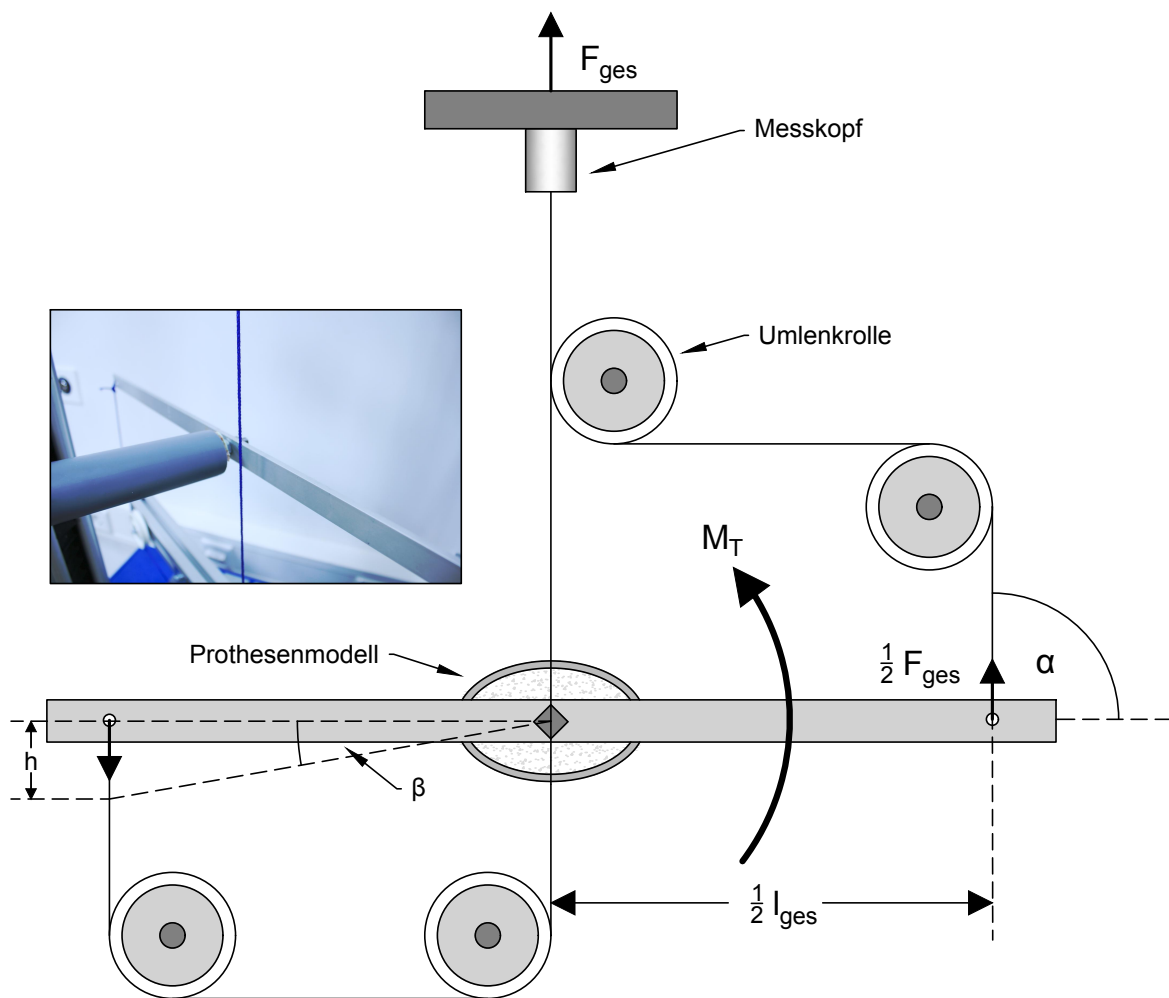


Abbildung 13: Aufbau der Torsionsmessung: Zentral das Prothesenmodell mit angebrachter Stange, die über Umlenkrollen mit dem Messkopf verbunden ist. Bei Zug am Messkopf mit der Kraft F erfährt die Prothese das Torsionsmoment M_T und die Stange die Auslenkung h unter dem Winkel β . Links im Bild eine Aufnahme während der Versuchsdurchführung.

(Quelle: Eigene Zeichnung und Aufnahme)

über Umlenkrollen am Messkopf der Prüfmaschine befestigt. Er konnte die Kraft in Newton (N) mit einer Genauigkeit von 0,01 N und einer Wegeauflösung $< 1 \mu\text{m}$ messen. Die Modelle wurden fest über deren Gipssockel eingespannt. Dieser Messaufbau bewirkte, dass ein Kräftepaar senkrecht zur Modellachse angreift und damit das Torsionsmoment M_T ohne den Einfluss von zusätzlicher axialer Druck- oder Zugbelastung entsteht. Die Auslenkung der Stange wird zur Berechnung des Torsionsmoments gemäß Formel 1 über den Winkel α in der Sinusfunktion berücksichtigt. Dieser Winkel α lässt sich über den Winkel β entsprechend Abbildung 13 nach der folgenden Formel berechnen:

$$\alpha = 90^\circ - \beta \quad 2)$$

Für den Winkel β gilt gemäß Abbildung 13:

$$\beta = \tan^{-1} \frac{h}{\frac{1}{2} l_{\text{ges}}} \quad 3)$$

Somit lässt sich der Winkel α unter der bekannten Länge des Hebelarms wie folgt berechnen:

$$\alpha = 90^\circ - \tan^{-1} \frac{h}{0,4 \text{ m}} \quad 4)$$

Auslenkungen unterhalb von 10° , wie sie in diesem Versuch vorkamen, entsprechen einem Winkel α zwischen 80° und 90° und damit gemäß der Sinusfunktion annähernd 1. Daraus resultierend ergeben sich keine relevanten Fehlmessungen in Bezug auf das Torsionsmoment und Formel 1 lässt sich mit der bekannten Länge des Hebelarms von $l = 80 \text{ cm}$ vereinfachen zu:

$$M_T [\text{Nm}] = F [\text{N}] \times 0,8 \text{ m} \quad 5)$$

Die gewonnenen Messdaten wurden im Anschluss in einem kartesischen Koordinatensystem mit dem Winkel im Gradmaß auf der Abszissenachse und dem Torsionsmoment, angegeben in Newtonmetern, auf der Ordinatenachse geplottet. Exemplarisch dargestellt in Diagramm 1.

Das Aggregat aus impaktierten Knochenchips zeigt nur im Bereich der Primärstabilität einen linearen Anstieg des Torsionsmoments. Die Torsionsstabilität in diesem Versuch ist äquivalent zur Summe aller Scherfestigkeiten zwischen den Knochenchips. Es kommt nicht zu einer klaren Bruchkante, wie dies beispielsweise bei Feststoffen der Fall ist, da

sich die impaktierten Chips nach Bruch innerhalb des Prothesenmodells weiter ineinander verkanten können und eine Ausdehnung durch das Polypropylen-Rohr verhindert wird. Um in dieser Studie das Versagen der Primärstabilität zu bestimmen, wurde in die beiden linearen Bereiche vor und nach Bruch je eine Ausgleichsgerade gelegt. Automatisiert konnte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm (*Excel 2016*, Microsoft Corporation, Redmond, USA) aus den beiden Funktionen der Geraden deren Schnittpunkt bestimmt werden. Dieser gab die Primärstabilität an und ist in Diagramm 1 eingezeichnet.

Über Formel 3 konnte auch die theoretische Scherung (S) der Knochenchips bei Bruch berechnet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass ein Versagen an der Schicht zwischen Zement und Prothese 10 mm entfernt vom Zentrum des Modells stattfindet:

$$S = 10 \text{ mm} \times \tan \beta \quad 6)$$

Nach Abschluss der Messungen wurden die Modelle und die verwendeten Materialien vorschriftsmäßig entsorgt.

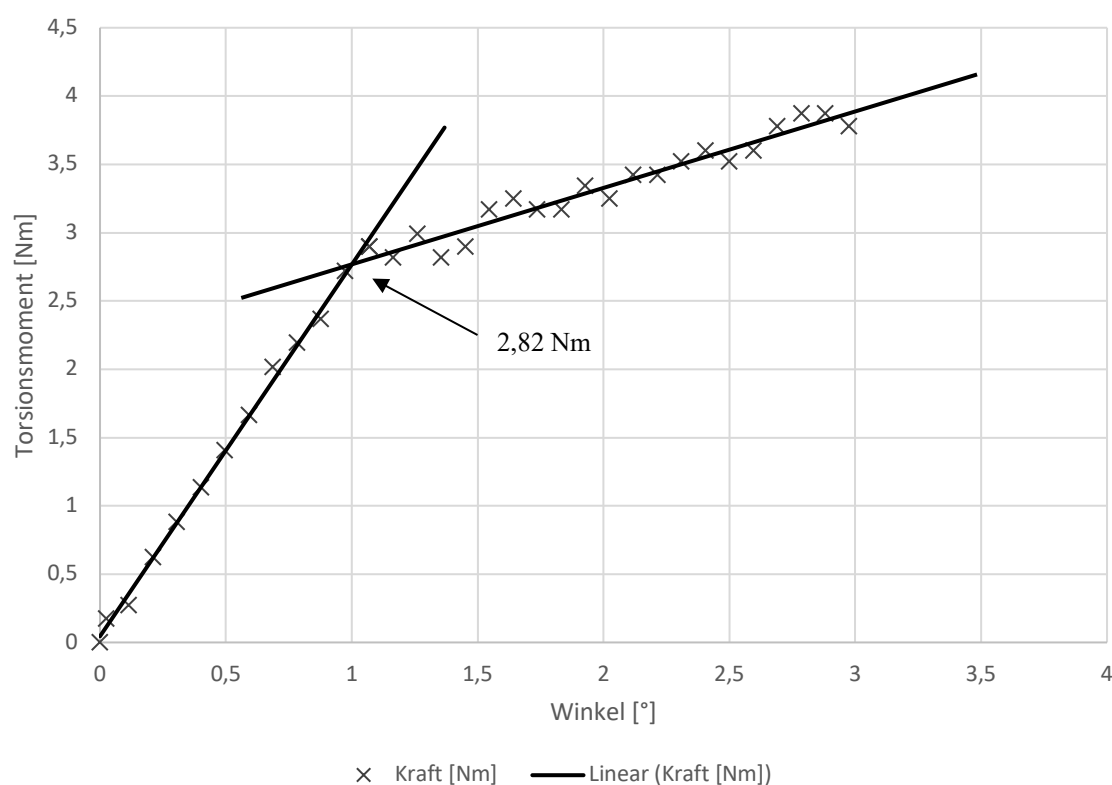


Diagramm 1: Darstellung der Torsionsmomente des Modells Nr. 6 aus der Gruppe toA in Abhängigkeit des Winkels. Zur besseren Übersicht wurde nur jeder 10. Wert abgebildet. Durch die beiden linearen Bereiche wurde je eine Ausgleichsgerade gelegt. Der schwarze Pfeil zeigt auf den Punkt des Versagens bei 2,82 Nm Torsionsmoment.

4.10 Radiologische Auswertung

Nach Abschluss der radiologischen und biomechanischen Untersuchungen wurde mit der radiologischen Auswertung begonnen. Der Fokus lag hierbei auf der räumlichen Verteilung der Antibiotikapellets innerhalb des Modells (Abschnitt 4.10.1) und auf der Analyse der Lufteinschlüsse im Sinne von Poren (Abschnitt 4.10.2). Zunächst wurden die DICOM-Datensätze⁴ softwarebasiert (*Analyze V. 11.0*, Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester MN, USA) eingelesen und in Bitmap-Dateien konvertiert. Daraus konnten isotrope Voxel mit der Kantenlänge von 292,969 µm erzeugt werden. Die Kantenlänge wurde durch den verwendeten Computertomographen vorgegeben. Jetzt konnten die Modelle in Abhängigkeit des implantierten Prothesenschaftes in allen drei Ebenen des Raumes ausgerichtet werden (*Data Viewer V. 1.5.6.2*, Bruker microCT, Billerica MA, USA). Für die weiteren Schritte diente die Prothesenspitze als Bezugspunkt. Sie bekam im dreidimensionalen Koordinatensystem den Punkt P (0|0|0) zugewiesen, angegeben in Millimetern. In Abhängigkeit von der Prothesenspitze wurde mit einem weiteren Programm (*CTAnalyser V. 1.18.8.0*, Bruker microCT, Billerica MA, USA) ein *Volume of interest* (VOI) von 120 mm Höhe definiert. Um Messfehler zu vermeiden, musste von den Bilddateien die Polypropylen-Röhre und der Prothesenschaft entfernt werden. Dazu wurde eine entsprechende *Region of interest* (ROI) erzeugt.

Nach diesen Schritten waren die Modelle für die weiteren Analysen vorbereitet.

4.10.1 Verteilung der Antibiotikapellets

Anhand der räumlichen Verteilung der Antibiotikapellets innerhalb des Modells sollten einerseits Zusammenhänge mit der Torsionsstabilität aufgedeckt werden und andererseits sollte die Homogenität der Befüllung und Impaktierung der Modelle validiert werden.

Dazu wurde das Prothesenmodell in folgende fünf Gruppen unterteilt: „Prothese proximal“, „Prothese Mitte“, „Prothese distal“, „Periprothetisch“ und „Kontrolle“. Sie ähnelten den Gruen-Zonen [59]. Die Gruppe „Prothese proximal“ entspricht dabei den Gruen-Zonen 1 und 7, „Prothese Mitte“ den Gruen-Zonen 2 und 6, „Prothese distal“ den Gruen-Zonen 3 und 5 und der Periprothetische Bereich der Gruen-Zone 4. Veranschaulicht sind die Gruppen in Abbildung 14. Da es sich um ein symmetrisches

⁴ DICOM ist die Abkürzung für „Digital Imaging and Communications in Medicine“ und ein internationaler Standard von medizinischen Bildinformationen.

Prothesenmodell handelte, konnte nicht zwischen den Gruen-Zonen 1 und 7, 2 und 6 und zwischen den Zonen 3 und 5 unterschieden werden. Softwarebasiert (*CTAnalyser V. 1.18.8.0*, Bruker microCT, Billerica MA, USA) wurde mit einem dreidimensionalen kartesischen Koordinatensystem und der Maßeinheit Millimeter gearbeitet. Als Orientierungspunkt galt wie bei der Erstellung des VOI die Prothesenspitze mit dem ihr zugewiesenen Punkt $P_0(0|0|0)$. Von hier ausgehend konnten die fünf genannten Gruppen mit einer Höhe von jeweils $h = 30$ mm definiert werden (Abbildung 14). Bei einer Schichtdicke von $292,969 \mu\text{m}$ entspricht das 103 CT-Schnittbildern.

Zusätzlich wurde jede Gruppe im Transversalschnitt in einen mittigen (F_M) und einen randständigen Bereich (F_R) gleicher Fläche und damit auch gleichen Volumens unterteilt (Abb.1 links unten), um auch hier eventuelle Abhängigkeiten zur Torsionsstabilität und Verteilung ausfindig machen zu können. Der Flächeninhalt (F_G) der Ellipse wird mithilfe der Halbachsen der Ellipse (a , b) durch die Formel 7 beschrieben:

$$F_G[\text{mm}^2] = \pi \times a \times b \quad 7)$$

Damit ergibt sich mit den Halbachsen $a_1 = 20$ mm und $b_1 = 15$ mm für die Gesamtfläche $F_{\text{ges}} = 942 \text{ mm}^2$. Um nun eine zweite Ellipse innerhalb des Rohres mit genau der halben Gesamtfläche $F_{M,R} = 471 \text{ mm}^2$ zu erhalten, wird Formel 7 modifiziert:

$$\frac{F_G}{2} = \pi \times (a - x) \times (b - x) \quad 8)$$

Mit den obigen Werten eingesetzt ergibt sich für x der Wert 5. Die mittelständige Ellipse hat somit die Halbachsen $a_2 = 15$ mm und $b_2 = 10$ mm.

Insgesamt wurde bei einer Untersuchungshöhe von 150 mm so ein theoretisches Volumen von 141,3 Millilitern (141.300 mm^3) analysiert. Jede Untergruppe à 30 mm Höhe hatte dabei ein Volumen von 28,26 Milliliter. Mit der Software (*CTAnalyser V. 1.18.8.0*, Bruker microCT, Billerica MA, USA) konnte jedem Antibiotikapellet in Abhängigkeit zur Prothesenspitze eine Koordinate zugewiesen werden. Mithilfe des Tabellenkalkulationssystems (*Excel 2016*, Microsoft Corporation, Redmond, USA) wurden die Pellets automatisiert den definierten Gruppen zugeordnet.

Beispielsweise gehören im Transversalschnitt in Abbildung 14 links unten die 5 Antibiotikapellets zu der Gruppe „Prothese Mitte, randständig“. Für die Vergleiche zwischen den Gruppen wurden die Antibiotikapellets pro Kubikzentimeter (cm³) berechnet und hierbei das Volumen des Prothesenschafts abgezogen, da sich in dessen Bereich keine Pellets ansammeln konnten.

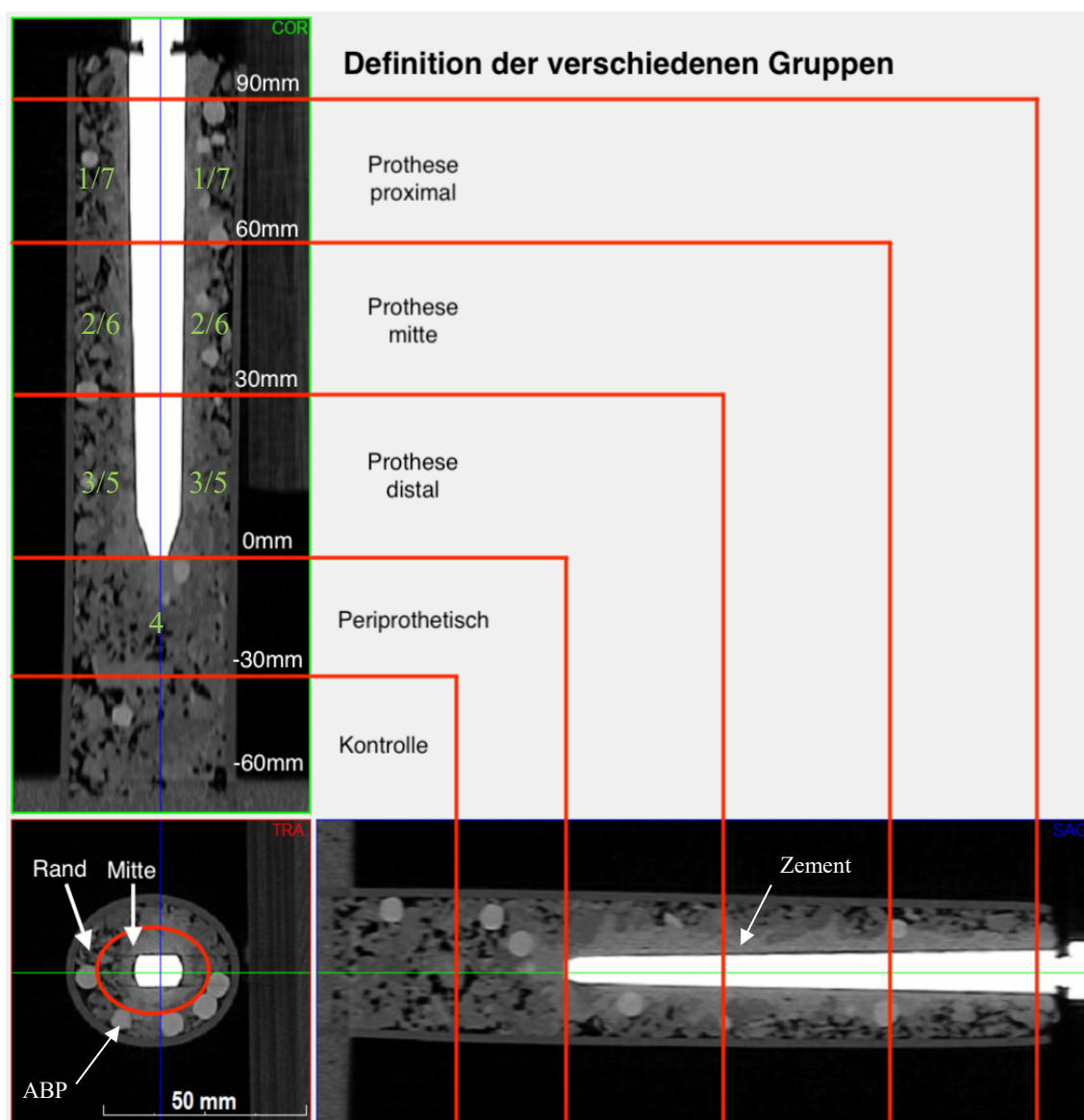


Abbildung 14: Einteilung des Prothesenmodells in 5 Gruppen, dargestellt an einem CT Bild eines Modells aus der Gruppe „Thermodesinfiziert mit Antibiotikapellets“. Zu sehen in coronarem (grün), transversalem (rot) und sagittalem (blau) Schnitt. Im coronaren Schnitt sind in grüner Farbe die entsprechenden Zonen nach Gruen eingezeichnet. Im transversalen Schnitt ist beispielhaft ein Antibiotikapellet ABP markiert.

(Quelle: modifiziertes Bildschirmfoto aus *CTAnalyzer*; eigene Aufnahme)

4.10.2 Porenanalyse

Eine Pore ist gemäß der Software *CTAnalyser* (V. 1.18.8.0, Bruker microCT, Billerica, MA, USA) als abgekapselter Luftraum innerhalb einer VOI definiert. Es sollte untersucht werden, ob sich die Poren hinsichtlich ihres Volumens und ihrer Anzahl zwischen den Gruppen unterscheiden, um deren Einfluss als möglicher *Confounder* zu ermitteln.

Hierfür wurde die zu Beginn erzeugte ROI modifiziert. Zusätzlich zur Prothese wurde auch der Zement aus der ROI über die Anpassung der Hounsfield Einheiten herausgerechnet. Dies war notwendig, um die Messung durch Artefakte im Bereich der Kontaktfläche zwischen Zement und Prothesenschaft nicht zu verfälschen. Artefakte traten hier durch große Dichteunterschiede auf. Mittels Binarisierung konnten Luft und Festmaterial voneinander unterschieden werden. Analysiert wurde der Luftanteil am Gesamtvolumen (VOI), die Anzahl und die Größe der Poren. Die Größe der Poren konnte in Schritten von einem Voxel angegeben werden. Die Kantenlänge eines Voxels war durch den Computertomographen vorgegeben und betrug wie auch schon die Schichtdicke 292,969 μm . Es wurde in der Prothese der Bereich von + 90 bis - 30 mm (vergleiche Abbildung 14) betrachtet. Das theoretische VOI beträgt folglich 113,0 mL. Der Bereich Kontrolle wurde nicht auf Poren untersucht, da es teilweise durch den nicht immer gleich hohen Gipssockel zu falschen Ergebnissen gekommen wäre.

Alle Schritte wurden mit der Software *CTAnalyser* (V. 1.18.8.0, Bruker microCT, Billerica, MA, USA) durchgeführt.

4.10.3 Peripherieanalyse der Antibiotikapellets

Es fand eine weitere Anpassung der im vorherigen Abschnitt 4.10.2 erstellten ROI statt. Hierzu wurden um die Antibiotikapellets zwei dreidimensionale Schichten der Dicke von 3 und 5 Voxeln gezogen. Dies entsprach näherungsweise 0,9 mm beziehungsweise 1,5 mm, graphisch dargestellt in Abbildung 15. Analysiert wurde wie bereits in Abschnitt 4.10.2 der Luftanteil am VOI und die Anzahl und Größe der Poren. Diese Auswertungen erfolgten ebenfalls mit der Software *CTAnalyser* (V. 1.18.8.0, Bruker microCT, Billerica MA, USA).

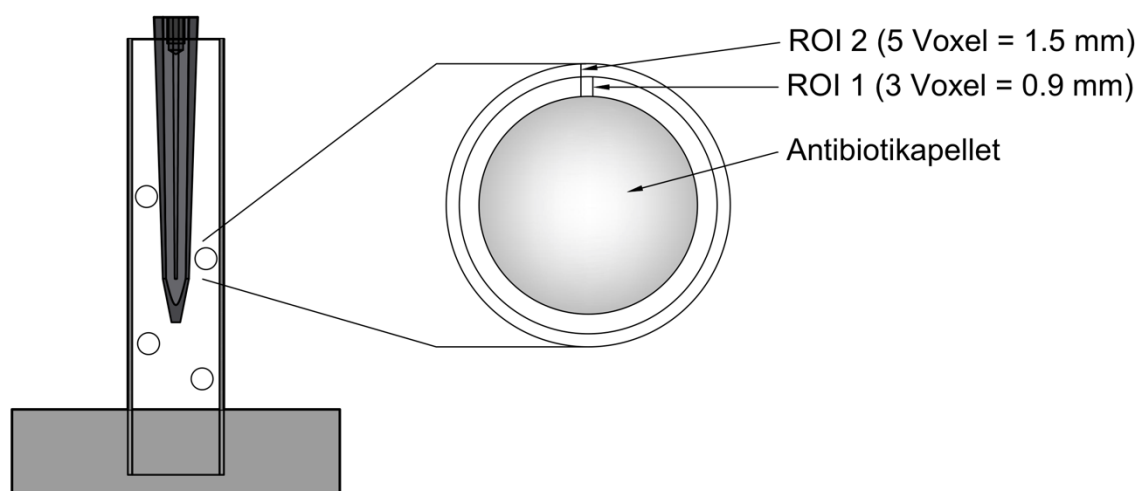


Abbildung 15: Messung der Porengröße innerhalb zweier definierter Gruppen, ROI 1 und ROI 2, um die Herafill®-Antibiotikapellets
(Quelle: eigene Zeichnung)

4.11 Statistik

Um die angewandten Methoden und daraus resultierenden Ergebnisse differenziert betrachten zu können, musste eine statistische Analyse durchgeführt werden. Diese erfolgte für alle Datensätze mit dem Programm *SPSS Statistics*® (V. 26.0.0.0, IBM, Armonk, USA) für Windows. Dieses wurde auch zum Erstellen einzelner Abbildungen im Ergebnisteil verwendet.

Für die Torsionsanalyse wurden die vier erstellten Gruppen als unabhängige Variable und das Torsionsmoment als davon abhängige Variable definiert. Pro Gruppe wurden $n = 10$ Modelle untersucht, also insgesamt $n = 40$ Modelle. Zunächst sollten die erhobenen Daten mittels Q-Q-Diagramm und dem nach Lilliefors korrigierten Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung untersucht werden. Der Levene-Test analysierte auf Homoskedastizität⁵. Die Ergebnisse jeder Gruppe wurden als Mittelwerte des Torsionsmomentes mit Standardabweichung angegeben. Anschließend konnte eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt werden, um signifikante Varianzunterschiede zwischen den vier Gruppen zu finden. Findet sich dabei ein signifikanter Effekt, ist nach wie vor unklar, zwischen welchen Gruppen der Effekt

⁵ Varianzhomogenität (griechisch: *homos* = gleich, *skedannynai* = streuen)

vorliegt. Über paarweise Vergleiche im LSD-post-hoc-Test konnten diese signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen aufgedeckt werden. Der Hauptfokus lag auf den Vergleichen der Torsionsstabilität zwischen den beiden Gruppen „Nativ ohne Antibiotikapellets“ und „Nativ mit Antibiotikapellets“ und zwischen den anderen beiden Gruppen „Thermodesinfiziert ohne Antibiotikapellets“ und „Thermodesinfiziert mit Antibiotikapellets“. Hiermit sollten folgende Nullhypothesen H_0 überprüft werden:

- H_0 : Die Zugabe von gentamicinhaltigen Pellets (*Herafill*[®]) hat keinen Einfluss auf die Torsionsstabilität von impaktierten nativen und thermodesinfizierten Knochenchips.
- H_0 : Die Torsionsstabilität unterscheidet sich zwischen den Gruppen mit nativ belassenem und thermodesinfiziertem Knochen nicht.

Das Signifikanzniveau wurde trotz des experimentellen Versuchsaufbaus konservativ auf $\alpha = 0,05$ festgelegt, um relevante Ergebnisse zu erzeugen. Unterhalb von $\alpha = 0,05$ ist davon auszugehen, dass der ermittelte Unterschied zwischen den Gruppen nicht durch Zufall bedingt ist. Testgrößen mit einem Signifikanzwert von $p \leq 0,05$ werden als signifikant und p-Werte $\leq 0,001$ als hochsignifikant bezeichnet.

Im post-hoc-Test fand multiples Testen statt. Das führte zu einem Anstieg des Alpha-Fehlers, also fälschlicherweise dem Ablehnen der Nullhypothese. Um dem entgegenzuwirken wurde eine Korrektur nach Bonferroni durchgeführt. Dabei wird α durch die Anzahl der paarweisen Vergleiche dividiert.

Die radiologischen Untersuchungsergebnisse der Antibiotikapellets wurden ebenfalls zunächst einer deskriptiven Analyse unterzogen. Dazu fand ein Vergleich der absoluten Anzahlen der Antibiotikapellets in den jeweiligen Gruppen statt, gefolgt von der Analyse auf Normalverteilung. Der Levene-Test bestimmte die Homoskedastizität⁵ und signifikante Mittelwertunterschiede untersuchte im Anschluss ein zweiseitiger t-Test. Hiermit sollte validiert werden, dass sich in den einzelnen Modellen vergleichbar homogene Mischungen aus Knochenchips und Antibiotikapellets befanden.

Weiterhin erfolgte anhand der Torsionsmomente eine Korrelationsanalyse nach Pearson, um Einflüsse der Lage der Antibiotikapellets auf das Torsionsmoment aufzudecken. Die Nullhypothese lautete hierzu:

- H_0 : Die Porosität von impaktiertem nativem und thermodesinfiziertem Knochen hat keinen Einfluss auf die Torsionsstabilität.

Die Poren der einzelnen Modelle wurden ebenfalls deskriptiv auf Unterschiede zwischen den Gruppen analysiert und anschließend in Verbindung mit den Torsionsmomenten einer Korrelationsanalyse nach Pearson unterzogen.

Die Peripherieanalyse der Antibiotikapellets erfolgte deskriptiv. Ein zweiseitiger t-Test prüfte Unterschiede im Porenvolumen zwischen der thermodesinfizierten und nativen Gruppe. Mögliche Einflüsse auf die Torsionsmomente sollten erneut einer Korrelationsanalyse nach Pearson aufgedeckt werden.

5 Ergebnisse

Bei der Vielfalt der Untersuchungsergebnisse bietet sich ein strukturiertes Vorgehen in der Ergebnisdarstellung an. Zunächst werden die biomechanischen Messergebnisse deskriptiv aufgeführt und im Anschluss die Ergebnisse der univariante Varianzanalyse. Darauf folgt die Erläuterung der radiologischen Ergebnisse und deren Korrelationen in Verbindung mit den biomechanischen Ergebnissen. Zuletzt findet sich eine Übersicht der Haupteffekte.

5.1 Biomechanische Testung auf Torsionsstabilität

5.1.1 Tests auf Normalverteilung

In den Box-Plots der einzelnen Gruppen zeigten sich zwei leichte Ausreißer, aber keine extremen Ausreißer, das heißt es gab keine Werte, die mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt waren (Abbildung 16). Dementsprechend wurden keine Werte ausgeschlossen und alle vier Gruppen enthielten mit $n = 10$ dieselbe Anzahl an Modellen. Die exakten Werte finden sich in Tabelle 4.

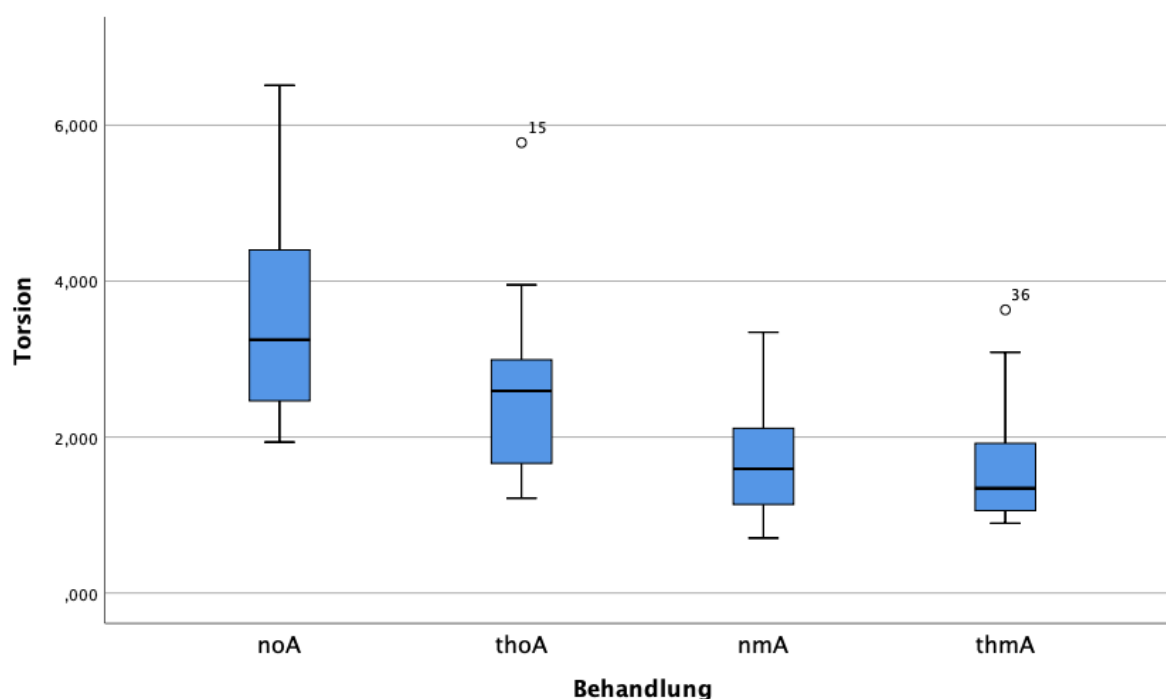


Abbildung 16: Box-Plots zur Torsionsstabilität [Nm] der einzelnen Gruppen. In den beiden thermodesinfizierten Gruppen fand sich jeweils ein leichter Ausreißer (mit Kreis markiert). Die horizontalen Linien geben jeweils den Median an. Der blaue Bereich umfasst die 25. bis 75. Perzentile.

Tabelle 4: Torsionsmomente für jede des der Prothesenmodelle (ID) in Abhängigkeit von der Behandlung.

Die Werte wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Torsion			Torsion			Torsion			Torsion		
ID	Behandlung	[Nm]	ID	Behandlung	[Nm]	ID	Behandlung	[Nm]	ID	Behandlung	[Nm]
1	Nativ ohne ABP	1,94	11	Thermodes- infiziert ohne ABP	2,99	21	Nativ mit ABP	1,86	31	Thermodes- infiziert mit ABP	1,05
2		6,51	12		1,23	22		2,46	32		1,03
3		2,81	13		1,15	23		1,68	33		3,09
4		3,42	14		1,66	24		1,94	34		0,90
5		2,46	15		5,78	25		2,99	35		1,68
6		3,42	16		2,82	26		0,88	36		3,63
7		4,40	17		2,46	27		0,98	37		1,17
8		3,07	18		2,72	28		1,50	38		1,92
9		2,29	19		3,95	29		0,62	39		1,33
10		4,58	20		2,19	30		1,06	40		1,36
Mittelwert 3,49 ± 1,36			Mittelwert 2,73 ± 1,35			Mittelwert 1,72 ± 0,93			Mittelwert 1,71 ± 0,78		

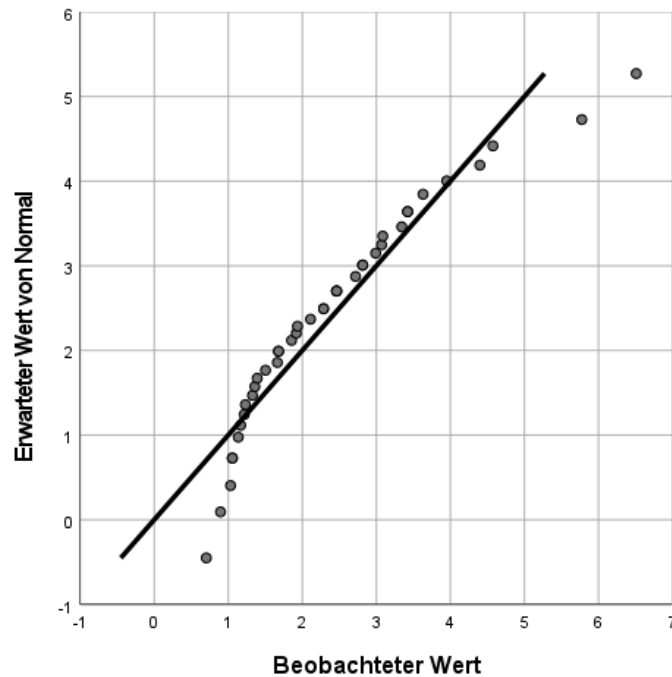


Abbildung 17: Q-Q-Diagramm der Torsionswerte.

Im Q-Q-Diagramm lässt sich erkennen, dass die gemessenen Torsionswerte an der Grenze zur Normalverteilung lagen (Abbildung 17). Der nach Lilliefors korrigierte Kolmogorov-Smirnov-Normaltest (Tabelle 5) bestätigte bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ eine Normalverteilung der Torsionsmomente für jede der vier Gruppen: nativ ohne Antibiotikapellets (noA), nativ mit ABP (nmA), thermodesinfiziert ohne ABP (thoA), thermodesinfiziert mit ABP (thmA; jeweils $p > 0,05$). In Kombination der Tests wurde sich für eine Normalverteilung der Torsionswerte entschlossen. Dementsprechend mussten die Daten nicht transformiert werden und es konnte eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt werden.

Auch die parallel zu den Torsionsmomenten erhobenen Winkel zum Zeitpunkt des Versagens waren über alle Gruppen hinweg normalverteilt.

Tabelle 5: Kolmogorov-Smirnov-Normaltest.

Gruppe	Nullhypothese H_0	Signifikanz	Entscheidung
noA	Die Verteilung der Torsionswerte ist eine Normalverteilung.	>0,2	H_0 wird beibehalten.
nmA		>0,2	
thoA		0,176	
thmA		0,078	

5.1.2 Deskriptive Statistik

Die Mittelwerte (MW) der Torsionsmomente der einzelnen Gruppen unterschieden sich, graphisch dargestellt in Abbildung 16. Die Gruppe nativ ohne Antibiotikapellets zeigte den höchsten Torsionswiderstand (MW = 3,49 Nm; Standardabweichung (SD) = 1,36), gefolgt von der Gruppe thermodesinfiziert ohne Antibiotikapellets (MW = 2,73 Nm; SD = 1,35). Dies entspricht einer prozentualen Abnahme um 22 %. Die beiden Gruppen mit den Pellets ergaben für die Gruppe thermodesinfiziert mit Antibiotikapellets (MW = 1,72 Nm; SD = 0,93) und für die Gruppe nativ mit Antibiotikapellets (MW = 1,71 Nm; SD = 0,78) ähnliche Werte. Das 95 %-Konfidenzintervall für nativen Knochen ohne Antibiotikapellets reichte von 2,52 Nm bis 4,47 Nm und von 1,76 Nm bis 3,69 Nm für thermodesinfizierten Knochen ohne Antibiotikapellets. In der Gruppe nativ mit Antibiotikapellets überspannte es sich von 1,15 Nm bis 2,27 Nm und von 1,05 Nm bis 2,38 Nm für die Mischung aus thermodesinfiziertem Knochen und Pellets.

Das Versagen der Prothesen fand dabei nach einer mittleren Torsion der Prothese von $0,79 \pm 0,53^\circ$ über alle Gruppen hinweg statt. 10 mm entfernt vom Mittelpunkt der Prothese entsprach dies einer theoretischen Scherung von $137,88 \pm 93 \mu\text{m}$.

Die Anzahl der nötigen Einschläge bis zum definitiven Sitz des Impaktors zeigte ähnlich einer früheren Untersuchung einen weiten Bereich, der für thermodesinfizierten Knochen niedriger war als für nativ belassenen [42]. Aufgrund eines stattgefundenen Datendiebstahls waren die exakten Zahlen nicht mehr reproduzierbar.

5.1.3 Vergleich der Torsionsstabilität zwischen den Gruppen

Mit dem Levene-Test erfolgte die Überprüfung auf Homoskedastizität. Gemäß diesem Test konnte eine Gleichheit der Varianzen angenommen werden ($p = 0,561$) und daraufhin eine univariate Varianzanalyse durchgeführt werden.

Das Torsionsmoment unterschied sich in der einfaktoriellen Varianzanalyse signifikant zwischen den verschiedenen Gruppen ($p = 0,002$). Gemäß Cohen *et al.* [22] war dies ein großer Effekt ($\eta^2 = 0,33$).

Im Post-hoc-Test konnte die Behandlung der Knochenchips, also ob thermodesinfizierter oder nativer Knochen verwendet wurde, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der primären Torsionsstabilität zeigen ($p > 0,05$). Die zuvor aufgestellte Nullhypothese lautete, dass sich die Torsionsstabilität zwischen nativem und thermodesinfiziertem

Knochen nicht unterscheidet. Dementsprechend konnte diese Nullhypothese angenommen werden.

Die beiden Gruppen, denen Antibiotikapellets hinzugegeben wurden, nmA und thmA, unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$). Die Gruppen thoA und thmA unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant hinsichtlich ihrer Torsionsstabilität ($p = 0,053$). Hingegen wies die Gruppe nmA eine signifikant niedrigere Torsionsstabilität im Vergleich zur Gruppe noA auf ($p = 0,001$). Dementsprechend musste die zuvor aufgestellte Nullhypothese, dass die Zugabe von Antibiotikapellets die Torsionsstabilität nicht verändert, verworfen werden. Die Torsionswinkel der einzementierten Prothese bei Versagen der Primärstabilität unterschieden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen ($p \gg 0,05$).

5.2 Radiologische Auswertung

5.2.1 Quantifizierung der Antibiotikapellets

Die Antibiotikapellets waren gemäß dem Kolmogorov-Smirnov-Test und der Q-Q-Diagramme über alle Gruppen hinweg normalverteilt ($p \gg 0,05$). Demnach wurde ein t-Test durchgeführt, um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufzudecken.

Insgesamt befanden sich $n = 1227$ Antibiotikapellets im Messbereich, ergo dem VOI. Das VOI betrug $106,4 \pm 1,68$ ml je Modell. Pro Prothesenmodell befanden sich im Schnitt $61,35 \pm 7,17$ Antibiotikapellets im radiologisch untersuchten Bereich. Dies entsprach einem Pelletvolumen von $30,7 \pm 3,5$ ml und damit einem relativen Anteil am VOI von 28,9 %. In der nativen Gruppe befanden sich vergleichbar viele Antibiotikapellets ($M = 61,50$; $SD = 9,20$) wie in der thermodesinfizierten Gruppe ($M = 61,20$; $SD = 4,87$) ohne signifikanten Unterschied. In beiden Gruppen waren 67,2 % ($MW = 41,20$) der Pellets randständig lokalisiert und 32,8 % ($MW = 20,15$) mittig (vergleiche Abbildung 14). Im periprothetischen Bereich, das heißt unterhalb der Implantatspitze, fanden sich mit $15,25 \pm 5,20$ Antibiotikapellets im Vergleich zu den anderen Bereichen absolut die meisten Pellets. Dieser Unterschied war zu allen anderen Bereichen unter Korrektur des Volumens signifikant ($p < 0,05$). Siehe hierzu auch die graphische Darstellung in Abbildung 18. Die Mittelwerte unterschieden sich in allen Subvolumina zwischen der thermodesinfizierten und nativen Gruppe nicht signifikant voneinander ($p \gg 0,05$). Für weitere Details siehe Tabelle 6 und Tabelle 7.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl an Antibiotikapellets innerhalb der Prothese.

Gruppe	ABP_A ⁶	Randständig_A	Mittig_A
Nativ mit ABP	61,5 ± 9,2	41,5 ± 6,27	20,0 ± 4,24
Thermodesinfiziert mit ABP	61,2 ± 4,87	40,9 ± 4,46	20,3 ± 3,37
ABP gesamt Nativ/Thermodesinfiziert	61,35 ± 7,17	41,2 ± 5,31	20,15 ± 3,73

Tabelle 7: Mittelwerte der Antibiotikapellets innerhalb der Prothesenbereiche von proximal nach distal.

Gruppe	P ⁷ _R ⁸	P_M ⁹	P_A	M ¹⁰ _R	M_M	M_A	D ¹¹ _R	D_M	D_A	PP ¹² _R	PP_M	PP_A	K ¹³ _R	K_M	K_A
Nativ mit ABP	8,3	4	12,3	8,5	3,3	11,8	8,8	3,3	12,1	8,9	6,1	15	7	3,3	10,3
Thermodesinfiziert mit ABP	7,2	3,8	11	8,5	3	11,5	7,9	3,4	11,3	9,6	5,9	15,5	7,7	4,2	11,9
Gesamt Nativ/Thermodesinfiziert	7,75	3,9	11,65	8,5	3,15	11,65	8,35	3,35	11,7	9,25	6	15,25	7,35	3,75	11,1
ABP/cm³			0,47			0,46			0,46			0,54			0,43

⁶ A an zweiter Stelle = absolute Anzahl⁷ P an erster Stelle = proximaler Prothesenbereich⁸ R an zweiter Stelle = randständig in Transversalebene⁹ M an zweiter Stelle = mittiger Bereich in Transversalebene¹⁰ M an erster Stelle = mittiger Prothesenbereich¹¹ D an erster Stelle = distaler Prothesenbereich¹² PP an erster Stelle = periprothetischer Bereich¹³ K an erster Stelle = Kontrollbereich

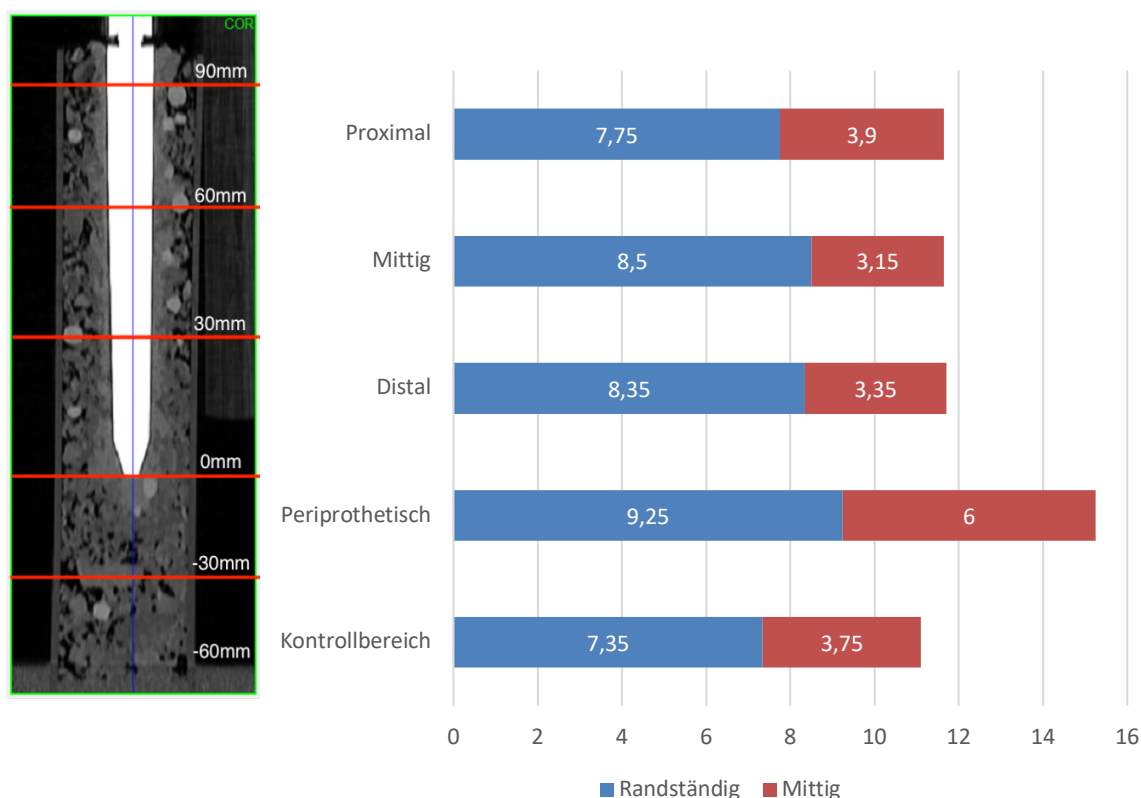


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Antibiotikapellets innerhalb der Prothesenbereiche von proximal nach distal. Tabelle 7: Mittelwerte der Antibiotikapellets innerhalb der Prothesenbereiche von proximal nach distal.

5.2.2 Korrelation der Torsionsstabilität mit der Lage der Antibiotikapellets

Die Torsionsstabilität und die absolute Anzahl der mittig gelegenen Antibiotikapellets (siehe Abbildung 15) korrelierte moderat negativ miteinander ($r = -0,41$; $p = 0,034$). Innerhalb dieser mittig gelegenen Antibiotikapellets korrelierte sie am stärksten negativ im periprothetischen Bereich ($r = -0,44$; $p = 0,024$). Die randständig gelegenen Antibiotikapellets korrelierten nicht mit der Torsionsstabilität.

5.2.3 Porenanalyse

Das VOI betrug $106,4 \pm 1,68$ ml je Modell. In den Box-Plots zeigte sich ein leichter Ausreißer des Porenvolumens in der Gruppe toA, siehe Abbildung 19. Es mussten keine Werte ausgeschlossen werden. Der absolute Porenanteil, also der Anteil an Lufteinschlüssen innerhalb eines Prothesenmodells, war in allen Gruppen gemäß dem Kolmogorov-Smirnov-Normaltest normalverteilt ($p > 0,05$). Der Levene-Test zeigte erneut Homoskedastizität ($p \gg 0,05$).

Die beiden nativen Gruppen wiesen mit einem mittleren Porenvolumen von $11,43 \pm 2,49$ ml ohne Antibiotikapellets und $11,39 \pm 2,25$ ml mit Antibiotikapellets keinen signifikanten Unterschied auf ($p \gg 0,05$). Auch die beiden thermodesinfizierten Gruppen waren mit einem mittleren Porenvolumen von $14,73 \pm 1,99$ ml ohne Antibiotikapellets und $13,62 \pm 1,97$ ml mit Antibiotikapellets nicht signifikant unterschiedlich ($p \gg 0,05$). Im Vergleich zur nativen Gruppe hatte die thermodesinfizierte Gruppe allerdings ein signifikant höheres Porenvolumen ($p = 0,011$) von 19,6 %, visualisiert in Abbildung 19. Am gesamten VOI betrug der Porenanteil in der nativen Gruppe $10,7 \pm 2,22$ % und in der thermodesinfizierten Gruppe $13,4 \pm 1,87$ %.

In allen vier Gruppen vertraten Poren mit einem Durchmesser zwischen 0,879 mm und 1,47 mm den größten Anteil am gesamten Porenvolumen, in Zahlen betrug dieser Anteil bei den nativen Modellen $46,4 \pm 1,76$ % und $45,4 \pm 1,48$ % Anteil am gesamten Porenvolumen bei den thermodesinfizierten Modellen.

Die Torsionsstabilität korrelierte leicht negativ mit dem Porenanteil im Verhältnis zum Gesamtvolumen ($r = -0,39$; $p = 0,044$). Dies heißt, umso höher die gemessene Torsionsstabilität war, desto niedriger war das gemessene Porenvolumen. Innerhalb der Subvolumina korrelierten vor allem die kleinsten Poren in einem Bereich von 0,293 mm bis 0,879 mm leicht negativ mit der Torsionsstabilität ($r = -0,335$; $p = 0,017$).

Die Nullhypothese lautete, dass die Porosität von impaktiertem nativem und thermodesinfiziertem Knochen keinen Einfluss auf die Torsionsstabilität hat. Entsprechend musste die Nullhypothese verworfen werden.

Weitere Details können Tabelle 8 entnommen werden.

Gruppe	VOI [mL]	Porenvolumen gesamt [mL]	PG1 ¹⁴ _V [mL]	PG2 ¹⁵ _V [mL]	PG3 ¹⁶ _V [mL]	PG4 ¹⁷ _V [mL]
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
Nativ ohne ABP	106,1 ± 1,9	11,43 ± 2,49	3,66 ± 0,55	5,34 ± 1,2	1,78 ± 0,53	0,16 ± 0,25
Thermodesinfiziert ohne ABP	106,3 ± 2,4	14,73 ± 1,99	3,57 ± 0,59	6,66 ± 0,82	3,00 ± 0,54	0,37 ± 0,54
Nativ mit ABP	107,0 ± 1,2	11,39 ± 2,25	3,51 ± 0,64	5,29 ± 1,16	1,90 ± 0,40	0,17 ± 0,25
Thermodesinfiziert mit ABP	106,0 ± 1,2	13,62 ± 1,97	4,07 ± 0,49	6,21 ± 0,89	2,31 ± 0,46	0,26 ± 0,36
Gesamt	106,4 ± 1,7	12,79 ± 2,18				

¹⁴ Volumen von Poren mit einem Durchmesser im Bereich 0,293 bis ≤ 0,879 mm

¹⁵ Volumen von Poren mit einem Durchmesser im Bereich > 0,879 bis ≤ 1,465 mm

¹⁶ Volumen von Poren mit einem Durchmesser im Bereich > 1,465 bis ≤ 2,051 mm

¹⁷ Volumen von Poren mit einem Durchmesser im Bereich > 2,051 mm bis ≤ 4,395 mm

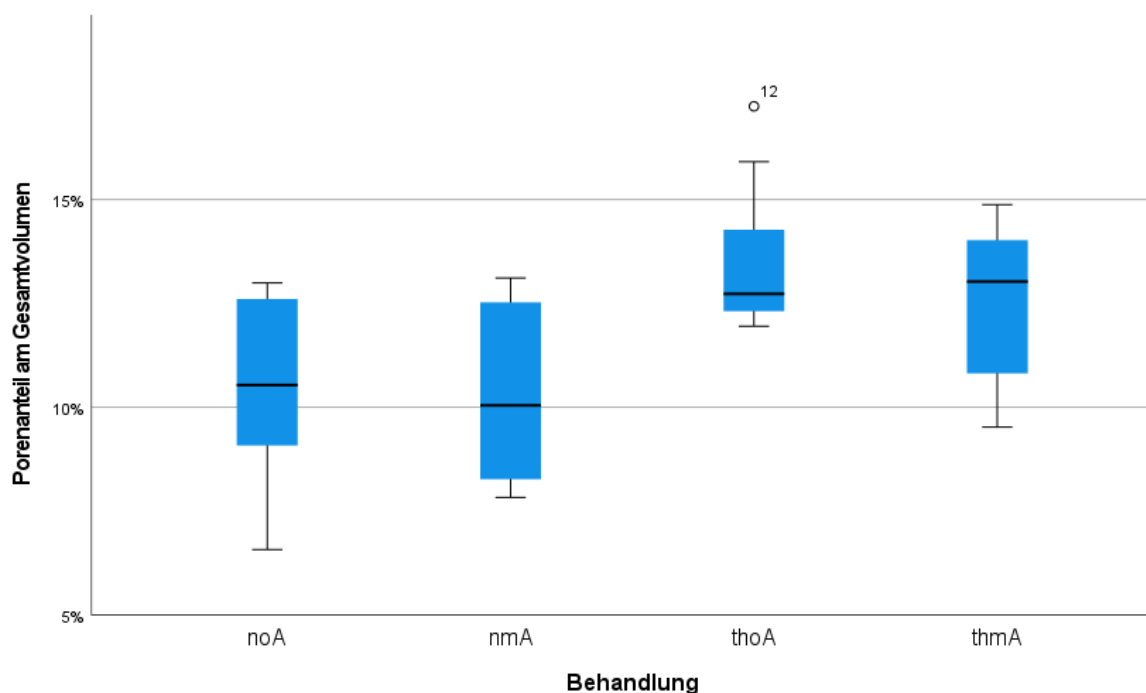


Abbildung 19: Box-Plots des Porenanteils der einzelnen Gruppen.

5.2.4 Peripherieanalyse der Antibiotikapellets

Von allen im Messbereich liegenden $n = 1227$ Antibiotikapellets wurde die unmittelbare Peripherie untersucht (siehe Abbildung 15, Seite 47). $N = 615$ Antibiotikapellets befanden sich in der nativen Gruppe und $n = 612$ Stück in der thermodesinfizierten Gruppe. Der Porenanteil war in allen Gruppen gemäß dem Q-Q-Diagramm und dem Kolmogorov-Smirnov-Normaltest normalverteilt ($p \gg 0,05$). Nach dem Levene-Test zeigte sich erneut Homoskedastizität ($p \gg 0,05$).

In einem Bereich von 0,9 mm, entsprechend 3 Voxeln, um die Antibiotikapellets betrug der Porenanteil in der thermodesinfizierten Gruppe mit $28,8 \pm 3,14 \mu\text{L}$ mehr als in der nativen Gruppe mit $25,6 \pm 4,37 \mu\text{L}$. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,068$). Bei einem Bereich von 1,5 mm, entsprechend 5 Voxeln, um die Pellets herum war der Porenanteil ebenfalls in der thermodesinfizierten Gruppe mit $24,9 \pm 2,84 \mu\text{L}$ größer als in der nativen Gruppe mit $21,7 \pm 3,97 \mu\text{L}$. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,042$). Es ließ sich in beiden Gruppen eine signifikante Abnahme des Porenanteils am untersuchten Gesamtvolumen mit zunehmender Entfernung von den Antibiotikapellets erkennen ($p_{\text{nativ}} = 0,026$; $p_{\text{thermodesinfiziert}} = 0,004$).

In der Korrelationsanalyse nach Pearson konnte keine signifikante Korrelation des Porenanteils um die Antibiotikapellets mit der Torsionsstabilität gezeigt werden. Das Signifikanzniveau wurde knapp überschritten ($r = -0,376$; $p = 0,051$).

5.3 Ergebnisübersicht

- Die Torsionsstabilität war über alle Gruppen hinweg normalverteilt.
- Nativ belassener Knochen ohne Zugabe von Antibiotikapellets zeigte die größte Torsionsstabilität.
- Die Zugabe von Antibiotikapellets verminderte die Torsionsstabilität, in den Gruppen mit thermodesinfiziertem Knochen war diese Verminderung nicht signifikant ($p = 0,053$), in nativ belassenem Knochen war diese signifikant ($p = 0,001$).
- Das Versagen der Primärstabilität zeigte sich bei einer mittleren Torsion der Prothese von $0,79 \pm 0,53^\circ$.
- Die meisten Antibiotikapellets fanden sich sowohl in thermodesinfiziertem als auch in nativem Knochen im periprothetischen Bereich.
- Die Torsionsstabilität korrelierte moderat negativ mit der Anzahl der mittig gelegenen Antibiotikapellets ($r = -0,41$; $p = 0,034$).
- In thermodesinfiziertem Knochen fand sich mit $13,4 \pm 1,87 \%$ ein signifikant höheres Porenvolumen als in nativ belassenem Knochen mit $10,7 \pm 2,22 \%$ ($p = 0,011$). Die Zugabe von Antibiotikapellets hatte hierauf keinen Einfluss.
- Sowohl in thermodesinfiziertem als auch in nativem Knochen ließ sich mit zunehmender Entfernung vom Zentrum eines Antibiotikapellets eine signifikante Abnahme des Porenvolumens zeigen ($p_{\text{nativ}} = 0,026$; $p_{\text{thermodesinfiziert}} = 0,004$). Allerdings zeigte sich keine Korrelation mit der Torsionsstabilität ($p = 0,051$).

6 Diskussion

Bei der stetig steigenden Anzahl an Revisionseingriffen von Hüftgelenkendoprothesen sind zunehmend relevante Knochendefekte des Femurs zu erwarten. Die Wiederherstellung des knöchernen Lagers ist hierbei für das Langzeitüberleben entscheidend. Diese Defekte können mittels des in Exeter entwickelten *Impaction-Bone-Graftings* unter der Verwendung von allogenen Knochenmaterial gefüllt werden und so einer neuen Prothese eine langfristige knöcherne Verankerung verleihen [2,111,126,144]. Das native allogene Knochenmaterial begünstigt jedoch die Entstehung von Infektionen. Diese können mit lokaler Applikation von Antibiotika präventiv angegangen werden [23,34,38,41,77,92,133].

Für gute Ergebnisse ist die Primärstabilität der Prothese nach Implantation entscheidend. Die Primärstabilität hängt insbesondere von der Operationstechnik und der Heterogenität des impaktierten Knochentransplantats ab, da sich relevante mechanische Unterschiede in impaktiertem Material finden [2,3,25,42,44–46,53,93,103]. Ein höherer Grad der Impaktion lässt sich durch verschiedene Techniken erreichen. Dazu gehören das Waschen der Knochenchips zur Entfettung, die Entfernung von Knorpel, eine moderne Zementiertechnik und die Verwendung unterschiedlicher Chipgrößen [12,16,31,42,61]. Entsprechend könnte die Verwendung von thermodesinfiziertem Knochen Vorteile bieten, da die Thermodesinfektion in bisherigen Studien nur zu einer geringen Reduktion der mechanischen Eigenschaften führte und simultan vor Infektionsübertragung schützt [40,42,102]. Als relevanteste Krafteinwirkung auf das Femur wird die Torsionskraft diskutiert, die insbesondere beim Treppensteigen relevant ist [10,87]. In bisherigen Arbeiten wurden hingegen hauptsächlich die axialen Kräfte untersucht und Torsionskräfte vernachlässigt.

Entsprechend wurde diese Studie konzipiert, um relevante Einflüsse der Zugabe von Knochenersatzmaterial in Form von Antibiotikapellets (*Herafill*®) auf die primäre Torsionsstabilität im Zusammenhang mit dem *Impaction-Bone-Grafting* aufzudecken, die für die Verbesserung der Revisionsendoprothetik nützlich sein könnten. Die Zugabe einer Trägersubstanz sollte die mechanischen Eigenschaften des Transplantats erhöhen und dessen Osteointegration fördern.

Angelehnt an eine frühere Studie von Fölsch *et al.* [42] wurden speziell angefertigte Prothesenmodelle mit nativen und thermodesinfizierten porzinen Knochenchips

unterschiedlicher Größe nach der Exeter-Technik impaktiert. Jeweils einer Versuchsgruppe wurden Antibiotikapellets zugegeben und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Im Anschluss wurde eine dreidimensionale Computertomographie durchgeführt, um die Verteilung und Porosität der impaktierten Knochenchips im Zusammenhang mit der Zugabe von Antibiotikapellets zu analysieren. Der Einfluss der Porosität und der Lage der Pellets auf die mechanischen Eigenschaften wurde untersucht. Mit diesem Vorgehen sollten Informationen zum Design geeigneter Trägersubstanzen gewonnen werden, die in Verbindung mit nativen oder thermodesinfizierten Knochenchips eine höhere Primärstabilität erreichen können. Mittels der Computertomographie sollte die Möglichkeit untersucht werden, die Torsionsstabilität über die Porosität des impaktierten Materials vorhersagen zu können, da ein unabhängiger Parameter zu Vorhersage der Stabilität von klinischer Bedeutung wäre und bisher noch nicht vorhanden ist.

Im Folgenden werden die in dieser Untersuchung gewonnen Ergebnisse im Zusammenhang mit der aktuellen Literatur diskutiert und ein abschließendes Fazit mit Ausblick gezogen.

6.1 Antibiotikapellets können die Torsionsstabilität negativ beeinflussen

Mit den Messungen konnte gezeigt werden, dass die Zugabe von Knochenersatzmaterial in Form von Antibiotikapellets die primäre Torsionsstabilität der Prothesenmodelle, die nach dem Verfahren des *Impaction-Bone-Graftings* befüllt wurden, reduziert. Diese Verminderung war für nativ verwendeten Knochen hochsignifikant. Die Gruppe mit thermodesinfiziertem Knochen erreichte das vordefinierte Signifikanzniveau in Bezug auf eine Reduktion der Torsionsstabilität knapp nicht. In den Kontrollgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochen hinsichtlich der primären Torsionsstabilität gezeigt werden.

Trotz größter Sorgfalt bei der Versuchsdurchführung unter standardisierten Bedingungen mit identischen Prothesenmodellen müssen die Heterogenität des Knochengemischs und variable Unterschiede bei der Impaktionstechnik und der Anzahl der Impaktierungsvorgänge beachtet werden. Diese haben Einfluss auf die Ergebnisse und würden sich auch *in vivo* nicht verhindern lassen [2,3,42,46,48]. In dieser Studie wurde

sowohl spongiöser als auch kortikaler Knochen in verschiedenen Partikelgrößen ohne Trennung voneinander verwendet. Studien, die sich in ähnlicher Weise mit dem *Impaction-Bone-Grafting* beschäftigten, verwendeten zum größten Teil ausschließlich spongiösen Knochen für ihre Versuche *in vitro* [3,46,104]. Untersuchungen konnten hingegen zeigen, dass spongiöser und kortikaler Knochen nicht voneinander getrennt werden muss und sich insbesondere auf die hier getestete Torsionsstabilität keine signifikanten Unterschiede zeigten [9,72]. Kligman *et al.* konnten weiterhin zeigen, dass die Verwendung von kortikalem Knochen die Sinterung des Prothesenschafts im humanen Femur *in vitro* reduzieren kann [72]. Spongiöser Knochen weist im Gegensatz zu kortikalem Knochen eine hohe Porosität und ausgeprägte Osteokonduktivität auf, die für eine schnelle Einheilung von Wichtigkeit ist [124]. Die Verwendung beider Knochenbestandteile kann deren jeweilige Vorteile kombinieren. Dies ist insbesondere *in vivo* von Bedeutung, da so kein begrenztes und teures Knochentransplantat entsorgt werden muss.

Ähnlich einer früheren Studie war die Anzahl der nötigen Impaktierungsschläge bis zu einem festen Sitz des Impaktors bei thermodesinfiziertem Knochen geringer als bei nativem [42]. Dies weist auf einen schnelleren Impaktionsprozess des thermodesinfizierten Knochens hin und ist mit lyophilisiertem, das heißt gefriergetrocknetem Knochentransplantat, vergleichbar [24,42,53]. Gemäß zahlreichen Studien korreliert der Grad der Impaktion positiv mit der mechanischen Stabilität [2,3,42,44,46,48,100]. Albert *et al.* konnten in Untersuchungen eine positive Korrelation zwischen der Dichte und der Torsionsstabilität mit dem Grad der Impaktion zeigen und kommen zu dem Schluss, dass eine Maximierung der Impaktionskräfte angestrebt werden sollte [3]. Ebenfalls hängen die mechanischen Eigenschaften von der verwendeten Partikelgröße der Knochenchips ab. Hierbei erzielt die Kombination aus verschiedenen Chipgrößen gute Ergebnisse [3,42,44–46,103]. Auf der anderen Seite sinkt mit erhöhtem Grad an Impaktion die Zementpenetration, die ebenfalls direkten Einfluss auf die Primärstabilität hat [24,42]. Weiterhin sollte stets bedacht werden, dass mit gesteigerter Impaktion auch das Risiko für Komplikationen wie intraoperative Frakturen begünstigt wird [3,13].

Board *et al.* geben zu bedenken, dass die chirurgische Technik für die Primärstabilität wichtiger sein könnte als die Verwendung unterschiedlicher Chipgrößen [13]. Die erhöhte Verdichtung durch verstärkte Impaktion könnte die Vorteile der verschiedenen

Partikelgrößen wieder zunichtemachen und auch der Zementeinsatz bei der Implantation der Prothese würde die biomechanischen Eigenschaften verändern. Damit agiere das Transplantat nicht mehr als Aggregat aus Teilchen unterschiedlicher Größe, sondern als eine feste Masse. In diesem Fall könnten größere Spongiosachips eine bessere Zementpenetration und eine erhöhte Stabilität erlauben [3,13]. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob die Zementpenetration und damit die Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen oder der Grad der Impaktion den größeren Einfluss auf die mechanische Stabilität hat [3]. Da auch in dieser Studie in den thermodesinfizierten Modellen, die im Schnitt weniger Impaktionen benötigten, eine geringere Torsionsstabilität gemessen wurde, ist es nicht auszuschließen, dass sich der Grad der Impaktion und die Zementpenetration in den Modellen trotz standardisierter Versuchsdurchführung unterschieden hat und damit die Torsionsstabilität beeinflusst wurde.

Bisher finden sich nur wenige Untersuchungen zur primären Torsionsstabilität bei Hüftrevisionen, die nach dem Prinzip des *Impaction-Bone-Grafting* durchgeführt wurden. Kligman *et al.* impaktierten 20 Prothesenmodelle ähnlich dieser Studie, die Hälfte der Femurmodelle mit spongiösen, die andere Hälfte mit kortikalen Knochenchips [72]. Sie konnten im Vergleich der beiden Gruppen keinen Unterschied in Bezug auf die primäre Torsionsstabilität zwischen spongiösem und kortikalem Knochen finden. Allerdings wurde in dieser Studie vor dem Test auf Torsion der oben bereits erwähnte Sinterungstest durchgeführt, der Einfluss auf die nachfolgende Torsionsmessung gehabt haben könnte. Weiterhin wurde als Endpunkt der Torsionsmessung ein Versagen des gesamten Femurs durch Bruch festgelegt.

Fujishiro *et al.* konnten die Torsionsstabilität von Revisionsprothesen *in vitro* durch die Zugabe von Hydroxyapatitgranulat in Größen zwischen 0,3 und 4,0 mm zu humanen Knochenchips signifikant erhöhen [51]. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Ohashi *et al.* ermitteln. Sie empfehlen für die Impaktion eine Mischung, die zur Hälfte aus Hydroxyapatit und zur anderen Hälfte aus Knochenchips besteht [94]. Bei dieser Empfehlung sollte berücksichtigt werden, dass die Zugabe von Knochenersatzmaterialien im Verhältnis von 1:1 zu Knochen gemäß van Haaren *et al.* das Auftreten von intraoperativen, iatrogenen Frakturen während der Impaktion erhöht [135]. In beiden angeführten Studien wurde ebenfalls als Endpunkt für die Messung der Torsion ein Versagen des Femurschaftes durch Bruch definiert. Allerdings reichen im Hinblick auf

die Sekundärstabilität schon Mikrobewegungen von über 150 Mikrometern, um eine suffiziente Osteoinduktion und Osteokonduktion zu verhindern [149]. Möglich ist, dass es bereits vor dem Versagen der Modelle in den beiden angeführten Studien zu größeren Mikrobewegungen gekommen ist, auch wenn die exakten Mikrobewegungen von den Autoren hierbei nicht bestimmt wurden. In der hier durchgeführten Studie konnten nur theoretische Scherungen indirekt über den Torsionswinkel der einzementierten Prothese berechnet werden. Diese Scherungen lagen mit 138 Mikrometern unterhalb der angeführten kritischen Grenze von 150 Mikrometern für eine ausreichende Einheilung. Allerdings ist dieser Wert durch seine ausschließlich indirekte Berechnung mit Vorsicht zu verwenden. Exakte Messungen sollten folgen.

In vorherigen Studien konnte eine Abnahme der Festigkeit von thermodesinfiziertem Knochen um bis zu 20 % festgestellt werden [39,40,42,43]. Bei der Messung von Knochenzylindern konnte ein relevanter Torsionsunterschied zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochen gemessen werden [40]. Dies ist mit den proportionalen Mittelwertunterschieden der Torsionsstabilität zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochen in dieser Studie vergleichbar (Abbildung 16), auch wenn die Unterschiede in dieser Studie nicht signifikant sind. In nativem Knochen zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen bei nativem im Vergleich zu thermodesinfiziertem Knochen [42]. Diese Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen korrelierte positiv mit der Torsionsstabilität [49,53]. Ebenfalls kann eine erhöhte Viskosität des Knochentransplantats durch Bestandteile wie Fett und Wasser die Torsionsstabilität negativ beeinflussen [31]. Für thermodesinfizierten Knochen ist ein niedriger Fettanteil beschrieben und folglich wäre im Gegensatz zu meinen Ergebnissen zunächst eine höhere Torsionsstabilität zu erwarten [42]. Dies weist auf andere, relevantere Einflussfaktoren für die Torsionsunterschiede hin. Die beiden Gruppen, denen Antibiotikapellets hinzugegeben wurden, zeigten keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochen. Hier könnte ebenfalls ein Ausreißer mitursächlich sein. Der Median des Torsionsmoments ist allerdings in der thermodesinfizierten Gruppe niedriger. Diese Tendenz mit niedrigeren Stabilitätswerten für thermodesinfizierten Knochen ist mit der bisherigen Literatur vereinbar [39,40,42,43].

Zusammenfassend decken sich meine Ergebnisse zur Torsionsstabilität nur teilweise mit der aktuellen Literatur, in der bisher durch Zugabe von Knochenersatzmaterialien

überwiegend eine Verbesserung der Torsionsstabilität bewirkt werden konnte. Die vorliegende Literatur verwendete allerdings Anteile von 50 % und mehr Anteil an Knochenersatzmaterial im Gegensatz zu dieser Studie mit einem an den Vorgaben des Herstellers orientierten Anteil von knapp 30 % am Gesamtvolumen. Auch waren die von mir verwendeten *Herafill*[®]-Antibiotikapellets mit einem Durchmesser von 5–6 mm größer als die in der Literatur verwendeten Knochenersatzmaterialien.

Zwei statistische Ausreißer nach oben bezüglich der Torsionsmomente in den beiden thermodesinfizierten Gruppen und eine große Spannweite des 95 %-Konfidenzintervalls in diesen Gruppen zeigen eine relevante Variabilität auf, die in der thermodesinfizierten Gruppe einen signifikanten Unterschied verhindern haben könnte. Ein größerer Stichprobenumfang hätte hier ebenfalls zu einer Signifikanz führen können. Die hochsignifikante Reduktion im Torsionsmoment bei Zugabe der Antibiotikapellets zu nativem Knochen deutet hingegen auf eine unterschiedliche Interaktion zwischen den Partikeln innerhalb des Transplantats nach der Zugabe von Pellets hin.

Diese Pelletzugabe könnte die Fähigkeit der Knochenchips verringern sich während der Impaktion ineinander zu verzahnen. Weiterhin könnten die Antibiotikapellets die mechanische Stabilität durch eine Veränderung der Oberflächeneigenschaften des Transplantatgemischs erniedrigt haben, da in anderen Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass Knochenersatzmaterialien die Kohäsion verringern [42,44–46,51,90,93,135,153]. Die Kohäsion und Verzahnung der Bestandteile ineinander sind wiederum relevant für das Verhalten bei Impaktion und für die mechanische Stabilität der Prothese. Insbesondere ist die Resistenz gegen Scherkräfte gemäß der Mohr-Coulomb-Gleichung von diesen beiden Parametern abhängig [74]. Entsprechend beeinflusst eine niedrigere Kohäsion und Verzahnung die Torsionsstabilität negativ. Oakley und Kuiper empfehlen intraoperativ die Zugabe von geronnenem Blut, um dem Kohäsionsverlust entgegenzuwirken [93]. In Verbindung mit einer reduzierten Anzahl von zugegebenen Pellets könnte sich hierbei ein Kompromiss zwischen suffizienter Infektionsprävention und mechanischer Stabilität ergeben. Kleinere Pellets, wie sie in anderen Studien verwendet wurden, oder eine andere Morphologie der Pellets könnten die Kohäsionskräfte und damit die Stabilität zusätzlich erhöhen.

6.2 Antibiotikapellets akkumulieren distal der Prothese

Die meisten Antibiotikapellets befanden sich trotz Impaktierung eines homogenen Gemischs aus Knochenchips und Antibiotikapellets über alle Gruppen hinweg im periprothetischen Bereich, der distal der Prothesenspitze gelegen war. Diese erhöhte Pelletanzahl korrelierte nicht mit der Torsionsstabilität. In den anderen Bereichen um die Prothese war die Anzahl der Pellets signifikant niedriger mit jeweils vergleichbarer Anzahl.

Die homogene Verteilung der Antibiotikapellets über alle Modelle deuten auf ein einheitliches Impaktionsverfahren hin und validieren damit eine reliable Versuchsdurchführung. Die Impaktionsenergie scheint im proximalen und distalen Bereich des Modells unterschiedlich verteilt zu sein. Dementsprechend scheint die Verarbeitung der Knochenchips einen relevanten Einfluss auf die Stabilität zu haben. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer früheren Studie [42]. Ursächlich für die distale Akkumulation der Pellets könnte eine mangelnde Ausweichmöglichkeit innerhalb des Prothesenmodells nach lateral während des Impaktionsvorgangs sein.

Aus den vorhergehenden Überlegungen und Ergebnissen zur Kohäsion und Verzahnung ließe sich mutmaßen, dass der periprothetische Bereich für das mechanische Verhalten relevant zu sein scheint und somit eine überproportionale Ansammlung an den verwendeten *Herafill®*-Antibiotikapellets die Torsionsstabilität insbesondere hierdurch negativ beeinflussen könnte. Dies kann durch die nicht vorhandene Korrelation zur Torsionsstabilität weitgehend ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite unterstreicht der nicht vorhandene Einfluss die zuvor gewonnenen hochsignifikanten Ergebnisse zur Verminderung der Torsionsstabilität nach Pelletzugabe bei nativem Knochen.

Weiterhin könnte angenommen werden, dass sich zu den Antibiotikapellets durch die Impaktion ebenfalls die größeren Knochenchips der Transplantatmischung vermehrt distal der Prothese angesammelt haben und dadurch das zuvor verwendete und als optimal definierte Mischungsverhältnis aufgebrochen wurde. Dies könnte negative Einflüsse auf die postoperative Prothesensinterung haben, da ein optimiertes Mischungsverhältnis auch eine bessere mechanische Stabilität und geringere Sinterung bietet [42,104]. Zur definitiven Klärung sind weitere Untersuchungen notwendig.

6.3 Mittig gelegene Antibiotikapellets korrelieren negativ mit der Torsionsstabilität

Als weiterer Punkt konnte in der Untersuchung gezeigt werden, dass die mittig gelegenen Antibiotikapellets die Torsionsstabilität in beiden Gruppen signifikant negativ beeinflussen.

Dies deutet auf einen relevanten Einfluss der Pellets auf die Lastübertragung in der Übergangszone zwischen Knochenchips und Zement hin, da die mittig gelegenen Antibiotikapellets durch ihre räumliche Nähe auch vermehrt Kontakt zur Übergangszone von Knochen und Zement haben mussten. Die Stabilität dieser Grenzzone ist nachweislich bedeutsam für die Primärstabilität und muss entsprechend möglichst hoch gehalten werden [3,45]. Eine Fraktur des Zementmantels ist häufig für die Sinterung der Prothese ursächlich [83,84]. Letztlich ist die schwächste Region innerhalb des Modells für die Torsionsstabilität ausschlaggebend. Es ist noch nicht abschließend geklärt, ob dies vermehrt der Grenzfläche zwischen Knochen und Zement oder der Festigkeit des Implantats zuzuschreiben ist.

In der von mir nach Herstellerangaben verwendeten Anzahl an Antibiotikapellets scheinen diese die Stabilität an der Grenzfläche relevant zu beeinträchtigen. Verschiedene Gründe sind denkbar. Studien zeigten, dass Die Kontaktfläche zwischen Zement und Knochen positiv mit der Torsionssteifigkeit korreliert [49,53]. Die Zugabe der Pellets könnte entsprechend die Kontaktfläche des Zements mit den Knochenchips erniedrigt haben.

Folglich sollte eine möglichst hohe Zementpenetration zur Maximierung der Kontaktfläche angestrebt werden. Hiermit konnte eine Verbesserung der Stabilität bewirkt werden [49]. Aus bisherigen Studien lässt sich mutmaßen, dass die Pellets die Porosität des impaktierten Transplantats erhöhen könnten, denn die Verwendung kleinerer Pellets scheint stabilitätsfördernd zu sein [44–46,103]. Dadurch könnte auch die Kontaktfläche vergrößert werden.

6.4 Die Porosität ändert sich nicht durch die Zugabe von Antibiotikapellets

In dieser Untersuchung zeigte sich eine moderat negative Korrelation zwischen der Torsionsstabilität und der Porosität des Versuchsmodells. Dabei hatte die Zugabe von Antibiotikapellets zu den Knochenchips keinen signifikanten Unterschied auf die Porosität des impaktierten Materials. Thermodesinfizierter Knochen zeigte höhere Porenvolumina als nativ belassener Knochen.

In Bezug auf den vorherigen Abschnitt lässt sich mit diesen Ergebnissen die Korrelation der mittig gelegenen Pellets mit der Torsionsstabilität nicht durch eine Erhöhung der Porosität nach Pelletzugabe erklären. Dies macht damit die These wahrscheinlicher, dass die Pellets die Stabilität der Grenzzone zwischen Knochen und Zement erniedrigen und so eine Reduktion des Torsionswiderstandes induzieren. Unter axialer Belastung hingegen scheint die Verwendung unterschiedlicher Chipgrößen für die mechanische Stabilität wichtiger zu sein als die Dichte des Transplantats. Die Dichte korreliert negativ mit der Porosität [53]. Der Grad der Impaktion korreliert nicht nur positiv mit der mechanischen Stabilität sondern auch negativ mit der Porosität des Knochens [2,3,42,44,46,48,100]. Dabei benötigt gefriergetrockneter Knochen weniger Impaktionen als frisch gefrorener Knochen, um die gleiche mechanische Stabilität zu erreichen [24,48].

Das Porenvolumen unterschied sich in den einzelnen Femurbereichen nach Impaktion in einer früheren Studie von Fölsch *et al.* [42]. In den Gruen-Zonen nahm dabei die Porosität beziehungsweise der Luftanteil von proximal nach distal zur Spitze des Prothesenschaftes hin ab. Dies lässt sich möglicherweise darüber erklären, dass das Knochengemisch bei der Impaktion zu einem großen Teil nach distal getrieben wird und die Impaktionsenergie unterschiedlich im Femur verteilt wird. Der proximale Bereich erfährt weniger Energie und die Porosität steigt hier. Eine Messung des Porenvolumens könnte intraoperativ relevant sein. Da eine höhere Porosität die Zementpenetration verbessern kann, zeigte sich entsprechend proximal eine höhere Zementpenetration als distal des Prothesenschaftes [42,49]. In der Studie von Frei *et al.* korrelierte die Zementpenetration nur gering mit der Porosität [48]. Sie vermuteten deshalb weitere Einflussfaktoren. Der Zementmantel hängt ebenso von der Impaktionstechnik und der Morphologie des Implantats ab und variiert zwischen den Gruen-Zonen. Für thermodesinfizierten Knochen

ergab sich in bisherigen Untersuchungen eine signifikant geringere Zementpenetration als für nativ belassenen Knochen [42]. Der Mangel an Zement in verschiedenen Gruen-Zonen ist ein wichtiger Grund für frühzeitiges Prothesenversagen. Dem zufolge scheint eine geringere Zementpenetration Stabilitätseinbußen zu verursachen [24,42,48,49,59,84]. Auch der Torsionswiderstand variiert signifikant zwischen den Gruen-Zonen und in Abhängigkeit mit der Zementkontaktfläche [3,7,25,42,48,49,76,87]. Mittels Knochenersatzmaterialien könnte die Zementpenetration positiv beeinflusst werden, da frühere Untersuchungen mit Tricalciumphosphat- und Hydroxyapatitpartikeln signifikante Erhöhungen zeigen konnten [3,21,135]. Gleichzeitig konnte die Schaftsinterung erniedrigt werden [90].

Weiterhin fanden sich Unterschiede zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochentransplantat. Das durchschnittliche Porenvolumen war in dieser Untersuchung im thermodesinfizierten Knochen signifikant um fast 20 % im Vergleich zu nativem Knochen erhöht. Dies ähnelt den Ergebnissen der früheren Studie von Fölsch *et al.*, in der thermodesinfizierter Knochen proximal signifikant höhere Lufteinschlüsse und distal niedrigere Lufteinschlüsse als nativer Knochen zeigte [42]. Zusammen deutet das auf ein unterschiedliches Verhalten von thermodesinfiziertem und nativem Allotransplantat in Bezug auf die Impaktion und Porosität hin. Überdies scheinen der Porendurchmesser und das gesamte Porenvolumen relevante Parameter zu sein, die die mechanischen Eigenschaften des Knochentransplantats und die Grenzfläche zwischen Zement und Knochen beeinflussen. Zu beachten ist, dass die Zugabe der Antibiotikapellets das durchschnittliche Porenvolumen und die Porenverteilung nicht geändert haben, weder in den einzelnen Bereichen noch im gesamten Modell. Die Verteilung der Poren scheint in allen Gruppen ähnlich zu sein, da jeweils gut 50 % der Poren eine Größe zwischen 0,9 und 1,5 mm hatten. Diese Tatsachen verdeutlichen erneut, dass die hochsignifikante Reduktion der Torsionsstabilität maßgeblich auf die Zugabe von Antibiotikapellets zurückzuführen ist.

Die nur moderat negative Korrelation lässt darauf schließen, dass die Porosität nicht der alleinige Faktor für eine verminderte Torsionsstabilität ist. Auch die Einflüsse der Porosität auf die Osteointegration müssen beachtet werden. Bisher liegen allerdings keine ausreichenden Daten zur idealen Gestaltung der Chips für die optimale Osteoinduktion vor [31,92]. Zwar scheint mit einer Reduzierung des Porenvolumens die mechanische Stabilität zu steigen, es ist aber auch möglich, dass ab einem unteren Grenzpunkt des

Porenvolumens die Osteointegration inhibiert wird, wenn Blutgefäße nicht mehr richtig einwachsen können. Wird wie in den meisten Fällen Allograft verwendet, hindert dies zudem die Osteoinduktion [92].

Steigt auf der anderen Seite die Porosität, so zeigte sich zudem eine vermehrte Sinterung der Prothese, da die Knochenchips schneller brechen und ineinander kollabieren könnten [3].

6.5 Die Porosität sinkt mit zunehmendem Abstand von Antibiotikapellets

Mit zunehmender Entfernung vom Zentrum der Antibiotikapellets zeigte sich sowohl in der thermodesinfizierten als auch in der nativen Gruppe eine Abnahme der Porositätswerte. Diese Porosität erreichte allerdings das Signifikanzniveau knapp nicht in Bezug auf eine Korrelation mit der Torsionsstabilität. Es fand sich hier im Vergleich zur nativen Gruppe auch ein erhöhter Porenanteil in der thermodesinfizierten Gruppe, ähnlich den zuvor beschriebenen Ergebnissen zur allgemeinen Porosität in den Modellen.

Ein Einfluss der Porosität in der direkten Umgebung der Antibiotikapellets auf die Torsionsstabilität lässt sich in Zusammenschau der Ergebnisse gleichwohl nicht ausschließen, da bereits eine signifikante Korrelation zwischen dem Porenvolumen und der Torsionsstabilität für thermodesinfizierten und nativen Knochen gezeigt werden konnte. Ebenfalls verminderte auch die Zugabe der Pellets zumindest in nativem Knochen die Torsionsstabilität signifikant. Eine Erhöhung des Stichprobenumfangs hätte hier zu signifikanten Ergebnissen führen können. Es ist festzuhalten, dass die Antibiotikapellets in ihrer unmittelbaren Umgebung die Porosität zu fördern scheinen. Vergleichbare Ergebnisse sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden.

In seiner Gesamtheit betrachtet wird die Relevanz des Parameters Porenvolumen zur Vorhersage der mechanischen Stabilität deutlich. Auf Basis der zuvor dargestellten Ergebnisse könnten sich neue Möglichkeiten zur objektiven, intraoperativen Vorhersage der mechanischen Stabilität von Revisionsprothesen eröffnen, denn bisher hängt das Behandlungsergebnis der Patienten entscheidend vom subjektiven Empfinden des Operateurs zur Stabilität der Prothese während der Implantation ab [11,152].

Die dreidimensionale Computertomographie ist seit einigen Jahren ein fest etabliertes und schnelles Analyseverfahren in vielen orthopädischen und unfallchirurgischen

Operationssälen [129]. Eine intraoperative Analyse der Porosität mit den hier entwickelten standardisierten radiologischen Messverfahren könnte eine sofortige Korrektur vor Einzementierung der Prothese ermöglichen und damit zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften und des Behandlungsergebnisses von Revisionseingriffen beitragen. Möglicherweise könnte auch ein Beitrag zur postoperativen Lockerungsdiagnostik geleistet werden, da bisher keine einheitlichen Kriterien zur Implantatlockerung definiert sind und Röntgenbilder durch die geringe Interrater-Reliabilität eine hohe Messfehlerbreite aufweisen [127,148]. Zwar kann die 3-Phasen-Skelettszintigraphie mit einer Sensitivität von 89% für die Schaftlockerung gute Ergebnisse erzielen, allerdings ist sie nicht ubiquitär verfügbar, zeitaufwändig und erst 8-10 Monate nach Implantation aussagekräftig [127]. Dies unterstreicht die Vorteile einer standardisierten radiologischen Analyse.

6.6 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln durch die Versuchsbedingungen des Designs *in vitro* den menschlichen Organismus nur bedingt wider und sollten bei einem Transfer auf die klinische Praxis kritisch hinterfragt werden. Die menschliche Physiologie konnte mit den Versuchen nicht vollständig beachtet werden, da *in vivo* nicht ausschließlich Torsionskräfte auf Knochen und Prothese einwirken. Es handelt sich stets um eine dreidimensionale Belastung mit einer Mischung aus Torsionskräften, Druck- und Zugkräften. Auch unterliegt der verwendete porcine Knochen einer natürlichen Heterogenität, auf die kein Einfluss genommen werden konnte.

Weiterhin können technisch bedingte Variationen bei der Impaktion zu Dichteunterschieden in den einzelnen Bereichen geführt haben und mit zu den Unterschieden in der Torsionsstabilität zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochen beigetragen haben. Diese Einschränkungen führten zu nicht exakt homogenen Modellen, die in Hinblick auf die Ergebnisse und ihre klinische Anwendung berücksichtigt werden müssen. Während des Impaktionsvorgangs waren die Versuchsmodelle vollkommen fixiert und erfuhren eine ideale Krafteinleitung ohne Einwirkungen von Blut und anderen Körperflüssigkeiten. Das entsprach nicht der Situation im Operationssaal. Die Verwendung von Polypropylen-Röhren verhinderte zudem als geschlossenes System ein laterales Entweichen von Flüssigkeitsbestandteilen der Knochenchips während der Impaktion. Im humanen Femur wäre dies möglich

gewesen. Im Vergleich zwischen der Torsionsstabilität der beiden thermodesinfizierten Gruppen miteinander könnten die beiden leichten Ausreißer einen signifikanten Unterschied verhindert haben.

In Bezug auf die radiologischen Auswertungen konnte durch die computergestützten Analysen von sehr standardisierten Untersuchungen ausgegangen werden. Trotz dessen ist insbesondere bei der Porenanalyse zu beachten, dass die Computertomographie mit einer minimalen Schichtdicke von 293 Mikrometern gearbeitet hat. Dies könnte in der Subgruppe der Poren im Bereich von 293 bis 879 Mikrometern zu einem systematischen Messfehler und einer entsprechenden Scheinkorrelation zur Torsionsstabilität geführt haben. Unter Verwendung einer Mikro-Computertomographie könnten die Poren noch genauer charakterisiert werden. Die Relevanz noch kleinerer Poren ist nicht auszuschließen, da auch in dieser Studie die kleineren Poren in Summe den größten Anteil am gesamten Porenvolumen vorzuweisen hatten. In zukünftigen experimentellen Untersuchungen könnten die implantierten Prothesenmodelle aus einem Material geringerer Dichte bei gleichzeitig hoher Stabilität verwendet werden, beispielsweise Hartplastik. Damit könnten die Artefakte bei der Bildgebung, entstanden durch den großen Unterschied in der Dichte von Metall und Knochen, weiter minimiert werden. Entsprechend könnten noch mehr und noch exaktere Daten gewonnen werden.

Die Wirkung und Freisetzung des Antibiotikums Gentamicin als Bestandteil der *Herafill*[®]-Antibiotikapellets auf das umliegende Gewebe mit möglichen Auswirkungen auf die Sekundärstabilität wurde nicht getestet. Verwendet in Kügelchen aus Knochenzement scheint es in der Standarddosierung biokompatibel zu sein und keine Zytotoxizität zu zeigen [70]. Ebenfalls war es nicht Ziel dieser Arbeit mögliche Auswirkungen auf die Sekundärstabilität des impaktierten Gemischs aus Pellets und Knochen nach Einsetzen biologischer Prozesse zu untersuchen, die mitentscheidend für den Erfolg einer Revisionsoperation sind. Es ist zu erwarten, dass die von mir verwendeten *Herafill*[®]-Pellets aus Calciumcarbonat und Calciumsulfat vollständig resorbiert werden. Eine zügige Resorption der Pellets könnte die Stabilität im Verlauf weiter reduzieren und die Prothesensinterung fördern, wenn hierbei keine ausreichende Knochenmineralisation anstelle der resorbierten Pellets stattfindet. Weiterhin wird angenommen, dass auch eine postoperative Transplantatverformung zur Migration des Implantats beiträgt und Einfluss auf die Sekundärstabilität haben könnte [3].

6.7 Fazit und Ausblick

Das Ziel der Arbeit war es, die Auswirkung von *Herafill*[®]-Antibiotikapellets auf die Torsionsstabilität von impaktierten thermodesinfizierten und nativen Knochenchips zu untersuchen und in Verbindung mit der Porosität einen möglichen unabhängigen Stabilitätsparameter zu entwickeln. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kein signifikanter Unterschied in der Torsionsstabilität zwischen nativem und thermodesinfiziertem Knochen gefunden wurde, auch wenn die Werte für native Knochenchips höher erschienen. Die Mischung mit *Herafill*[®]-Antibiotikapellets verringerte die Torsionsstabilität in beiden Gruppen und nivellierte den Unterschied zwischen ihnen. Durch Zugabe der Pellets zeigte sich für nativen und thermodesinfizierten Knochen ein höheres Porenvolumen. Insgesamt korrelierte die Porosität der impaktierten Knochentransplantate und die Lage der Antibiotikapellets in der Nähe des Implantats signifikant negativ mit dem Widerstand gegen Torsionsmomente. Das durchschnittliche Porenvolumen war bei nativem im Vergleich zu thermodesinfiziertem impaktiertem Knochen signifikant kleiner. Dabei schien die Verteilung der Porendurchmesser vergleichbar zu sein.

Ein geeignetes Trägermaterial, das eine hohe lokale Antibiotikafreisetzung bietet, sollte die Porosität des impaktierten Knochentransplantats reduzieren, um damit die mechanische Stabilität verbessern zu können. Dies scheint mit den hier verwendeten *Herafill*[®]-Antibiotikapellets bis auf weiteres nicht möglich zu sein. Allerdings könnte in weiteren Untersuchungen durch die Zugabe von zerkleinerten *Herafill*[®]-Antibiotikapellets zu nativer und thermodesinfizierter Spongiosa die Porosität des Implantats und die Verteilung der Partikel positiv beeinflusst werden. Ebenfalls sollte die Zugabe anderer geeigneter Knochenersatzmaterialien wie beispielsweise Hydroxyapatitgranulat, das mit Antibiotika versetzt wurde, zu nativem und thermodesinfiziertem Knochen weiter erforscht werden. Mit Knochenersatzmaterialien lässt sich kostenintensives Allotransplantat einsparen und damit könnte die stetig steigende Nachfrage an Knochenersatz bedient werden. Hierzu ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Forschern und Chirurgen notwendig. Es konnte erneut gezeigt werden, dass die mechanische Stabilität von multiplen Faktoren beeinflusst wird, die alle für sich optimiert werden müssen, um bestmögliche Resultate zu erzielen.

Die dreidimensionale computertomographische Messung der Porosität könnte von klinischer Relevanz sein, um die mechanischen Eigenschaften des impaktierten

Knochentransplantats intraoperativ vorherzusagen. Dies könnte hilfreich sein, um die Impaktion und Homogenität des transplantierten Knochens und damit letztendlich das Behandlungsergebnis von Revisionsoperationen zu verbessern. Hierfür sind weitere klinische Studien auf dem Gebiet der komplexen Revisionsendoprothetik mittels des *Impaction-Bone-Graftings* nötig, in denen die hier entwickelten radiologischen Methoden zur Porositätsmessung Anwendung finden könnten. Das Verfahren des *Impaction-Bone-Graftings* kann eine gute Lösung zu sein, dennoch muss es weiterentwickelt werden und auch in langfristigen klinischen Studien erneut validiert werden.

7 Zusammenfassung

Hintergrund. Das Verfahren des *Impaction-Bone-Graftings* zur Rekonstruktion von Hüftprothesen nach fehlgeschlagener Primärimplantation zeigte bisher vielversprechende, aber variable Ergebnisse. Faktoren wie die Zusammensetzung des Allotransplantats und die Porosität nach Impaktion haben Einfluss auf die Primärstabilität der Revisionsendoprothese. Insbesondere die Torsionsstabilität ist von entscheidender Bedeutung. Zeitgleich muss die Prävention von Infektionen angestrebt werden. Dies kann unter anderem durch die Verwendung von thermodesinfiziertem Allotransplantat und durch Antibiotikazugabe erreicht werden. Ziel dieser Studie war es den Einfluss von Antibiotikapellets (*Herafill*®) auf die primäre Torsionsstabilität von impaktierten nativen und thermodesinfizierten porzinen Knochenchips und die Auswirkungen auf die Porosität des impaktierten Materials zu untersuchen, um damit einen möglichen unabhängigen Parameter für die Primärstabilität zu gewinnen.

Material und Methoden. Femurköpfe von 6 bis 7 Monate alten Schweinen wurden halbiert. Eine Hälfte wurde thermodesinfiziert und die andere Hälfte blieb nativ. Gemäß einem vorgegebenen Protokoll wurden unter Verwendung einer Knochenmühle Chips zwischen 3 und 10 Millimetern Größe hergestellt. Es erfolgte die Zugabe von *Herafill*®-Antibiotikapellets zu jeweils der Hälfte der nativen und thermodesinfizierten Knochenchips und deren Impaktion in Modellschäfte nach der Exeter-Technik. Speziell angefertigte Prothesenschäfte konnten im Anschluss einzementiert werden. Zum Vergleich dienten je 10 identisch hergestellte Modelle mit nativen und thermodesinfizierten Knochenchips ohne die Zugabe der Antibiotikapellets. Die Verteilung der Pellets und der Poren wurde mit dreidimensionalen computertomographischen Aufnahmen analysiert und das Torsionsmoment bis zum Versagen der Grenzfläche zwischen Zement und Knochen gemessen.

Ergebnisse. Die Zugabe von Antibiotikapellets verminderte die Torsionsstabilität, in den Gruppen mit thermodesinfiziertem Knochen war diese Verminderung nicht signifikant ($p = 0,053$), in den Gruppen mit nativ belassenem Knochen war diese signifikant ($p = 0,001$). Die meisten Antibiotikapellets fanden sich über alle Gruppen hinweg im Bereich unterhalb der Prothesenspitze. Die Torsionsstabilität korrelierte moderat negativ mit der Anzahl der mittig gelegenen Antibiotikapellets ($r = -0,41$; $p = 0,034$). In thermodesinfiziertem Knochen fand sich mit $13,4 \pm 1,87 \%$ ein signifikant höheres

Porenvolumen als in nativ belassenem Knochen mit $10,7 \pm 2,22 \%$ ($p = 0,011$). Die Zugabe von Antibiotikapellets hatte hierauf keinen Einfluss.

Interpretation. Insgesamt lässt sich aus der hier getesteten Methode schließen, dass *Herafill*®-Antibiotikapellets in Verbindung mit dem *Impaction-Bone-Grafting* die primäre Torsionsstabilität von Revisionsprothesen verschlechtern können. Allerdings zeigen sich thermodesinfizierter und nativer Knochen in Bezug auf die Torsionsstabilität als äquivalente Materialien. Intraoperativ könnten dabei Porositätsanalysen Hinweise auf die Primärstabilität und damit auch auf das Behandlungsergebnis der Operation geben.

Schlüsselwörter: Femorales Impaktierungsverfahren; Thermodesinfizierter Knochen; Antibiotikaträger; Torsionsstabilität; Porosität

8 Abstract

Background. The impaction bone grafting for reconstruction of hip prostheses after failed primary implantation has shown promising but variable results yet. Factors such as allograft composition and porosity after impaction influence the primary stability of the revision prosthesis. Torsional stability is of critical importance. At the same time, the prevention of infections must be aimed at. This can be achieved, among other things, by using thermodisinfecting allograft and by adding antibiotics. The purpose of this study was to investigate the influence of antibiotic pellets (*Herafill*[®]) on the primary torsional stability of impacted native and thermodisinfecting porcine bone chips and the effects on the porosity of the impacted material in order to gain a possible independent parameter for primary stability.

Material and Methods. Femoral heads from 6- to 7-month-old pigs were cut in half. One half was thermodisinfecting and the other remained native. According to a predetermined protocol, chips between 3 and 10 millimeters in size were prepared using a bone mill. *Herafill*[®] antibiotic pellets were added to half of each of the native and thermally disinfecting bone chips and impacted using the Exeter technique. Specially prepared prosthetic models were subsequently cemented in place. For comparison, 10 identically manufactured models were used, each with native and thermally disinfecting bone chips without the addition of the antibiotic pellets. The distribution of the pellets and pores were analyzed with a three-dimensional computed tomographic image, and the torsional moment was measured until failure of the cement-bone-interface.

Results. The addition of antibiotic pellets decreased torsional stability. In the groups with thermodisinfecting bone, this decrease was not significant ($p = 0.053$). In the groups with native bone left in place, it was significant ($p = 0.001$). Most antibiotic pellets were found in the area below the tip of the prosthesis across all groups. Torsional stability correlated moderately negatively with the number of centrally located antibiotic pellets ($r = -0.41$; $p = 0.034$). A significantly higher pore volume was found in thermodisinfecting bone with $13.4 \pm 1.87 \%$ than in native bone with $10.7 \pm 2.22 \%$ ($p = 0.011$). The addition of antibiotic pellets had no effect on this.

Interpretation. Overall, the method tested suggests that *Herafill*[®] antibiotic pellets may worsen the primary torsional stability of revision prostheses in combination with the impaction bone grafting technique. However, thermodisinfectected and native bone are shown to be equivalent materials in terms of torsional stability. Intraoperative porosity analyses could provide information on the primary stability and thus also on the outcome of the operation.

Keywords: Femoral impaction bone grafting; Thermodisinfectected bone; Antibiotic carrier; Shear force resistance; Porosity

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°	Grad (Winkelmaß)
°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
ABP	Antibiotikapellet
Art.	Arteria
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
AW	Anteversions-/torsionswinkel
BMP	Bone morphogenetic proteins
CT	Computertomographie
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Lig.	Ligamentum
M.	Musculus
ml	Milliliter
Mm.	Musculi
mm	Millimeter
N	Newton
Nm	Newtonmeter
nmA	Nativ mit Antibiotikapellets
noA	Nativ ohne Antibiotikapellets
cm	Zentimeter
µm	Mikrometer
PMMA	Polymethylmethacrylat
ROI	Region of interest
Tab.	Tabelle

TEP	Totalendoprothese
thmA	Thermodesinfiziert mit Antibiotikapellets
thoA	Thermodesinfiziert ohne Antibiotikapellets
V.	Version
vgl.	Vergleiche
VOI	Volume of interest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ansicht von kranial auf das Femur mit einliegender Prothese beim Treppen steigen. Hierbei wirkt die Kraft F auf den Prothesenkopf und verursacht damit das Torsionsmoment M_T auf das Femur. AW bezeichnet den Antetorsionswinkel.	11
Abbildung 2: Behandlung von Femurdefekten mittels Impaction-Bone-Grafting.	20
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Versuchsdurchführung in chronologischer Reihenfolge.	28
Abbildung 4: links: Multitool mit abgesetztem Femurkopf. Rechts: Frisches, eingespanntes Schweinefemur. (Quelle: eigene Aufnahme).....	30
Abbildung 5: Femurköpfe vor der Thermodesinfektion. (Quelle: eigene Aufnahme).....	31
Abbildung 6: Spongiosachips in allen verwendeten Größen (Quelle: eigene Aufnahmen).....	32
Abbildung 7: Antibiotikapellets Herafill® beads G homogen mit den Knochenchips gemischt. Die kugelhähnliche Form der Pellets ist zu erkennen.	34
Abbildung 8: oben Impaktor; unten Prothesenschaft mit proximal aufgesetztem Gewinde (Quelle: eigene Aufnahme)	35
Abbildung 9: Technische Zeichnung der Impaktorvorrichtung nach Abschluss der Impaktion. Alle Maßangaben sind in Millimetern. Unten links: Aufnahme während der Impaktierung eines Modells aus der Gruppe „Thermodesinfiziert ohne Antibiotikapellets“. (Quelle: eigene Zeichnung und Aufnahme)	36
Abbildung 10: Modell mit ovalem Innendurchmesser (3 x 4 cm) nach der Impaktierung. Im Zentrum ist der Markraumkanal zu sehen. (Quelle: eigene Aufnahme)	37
Abbildung 11: Zementierung des Modells mit dem Palacos® Knochenzement. Die grüne Farbe (Chlorophyll E141) dient der besseren Sichtbarkeit im Operationsfeld. Rechts oben im Hintergrund ist ein Ausschnitt des Mischsystems Palamix® zu sehen. (Quelle: eigene Aufnahme)	38
Abbildung 12: Anordnung der Prothesen im CT- Gerät (Quelle: eigene Aufnahme)	39
Abbildung 13: Aufbau der Torsionsmessung: Zentral das Prothesenmodell mit angebrachter Stange, die über Umlenkrollen mit dem Messkopf verbunden ist. Bei Zug am Messkopf mit der Kraft F erfährt die Prothese das Torsionsmoment M_T und die Stange die Auslenkung h unter dem Winkel β . Links im Bild eine Aufnahme während der Versuchsdurchführung.	40
Abbildung 14: Einteilung des Prothesenmodells in 5 Gruppen, dargestellt an einem CT Bild eines Modells aus der Gruppe „Thermodesinfiziert mit Antibiotikapellets“. Zu sehen in coronarem (grün), transversalem (rot) und sagittalem (blau) Schnitt. Im coronaren Schnitt sind in grüner Farbe die entsprechenden Zonen nach Gruen eingezeichnet. Im transversalen Schnitt ist beispielhaft ein Antibiotikapellet ABP markiert. (Quelle: modifiziertes Bildschirmfoto aus CTAnalyzer; eigene Aufnahme)	45
Abbildung 15: Messung der Porengröße innerhalb zweier definierter Gruppen, ROI 1 und ROI 2, um die Herafill®-Antibiotikapellets (Quelle: eigene Zeichnung)	47
Abbildung 16: Box-Plots zur Torsionsstabilität [Nm] der einzelnen Gruppen. In den beiden thermodesinfizierten Gruppen fand sich jeweils ein leichter Ausreißer (mit Kreis markiert). Die	

<i>horizontalen Linien geben jeweils den Median an. Der blaue Bereich umfasst die 25. bis 75. Perzentile.</i>	<i>50</i>
<i>Abbildung 17: Q-Q-Diagramm der Torsionswerte.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 18: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Antibiotikapellets innerhalb der Prothesenbereiche von proximal nach distal.....</i>	<i>56</i>
<i>Abbildung 19: Box-Plots des Porenanteils der einzelnen Gruppen.....</i>	<i>59</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Bewegungsausmaße des Hüftgelenks nach Hemmerich et al. [62] für einen normalen Funktionsumfang nach der Neutral-Null-Methode.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 2: Bestandteile der Herafill® beads G.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 3: Impaktierungsmethoden.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 4: Torsionsmomente für jede des der Prothesenmodelle (ID) in Abhängigkeit von der Behandlung.</i>	<i>51</i>
<i>Tabelle 5: Kolmogorov-Smirnov-Normaltest.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Anzahl an Antibiotikapellets innerhalb der Prothese.</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 7: Mittelwerte der Antibiotikapellets innerhalb der Prothesenbereiche von proximal nach distal.</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 8: Mittelwerte der Porenvolumen in den Gruppen.</i>	<i>58</i>

Diagrammverzeichnis

<i>Diagramm 1: Darstellung der Torsionsmomente des Modells Nr. 6 aus der Gruppe toA in Abhängigkeit des Winkels. Zur besseren Übersicht wurde nur jeder 10. Wert abgebildet. Durch die beiden linearen Bereiche wurde je eine Ausgleichsgerade gelegt. Der blaue Pfeil zeigt auf den Punkt des Versagens bei 2,82 Nm Torsionsmoment.....</i>	<i>42</i>
--	-----------

Literaturverzeichnis

1. Abdulkarim A, Ellanti P, Motterlini N, Fahey T, O'Byrne JM (2013) Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Orthopedic Reviews* 5:8
2. Ahmed GA, Ishaque B, Rickert M, Fölsch C (2018) Allogene Knochentransplantation in der Hüftrevisionsendoprothetik: Indikationen und Rekonstruktionsmöglichkeiten. *Orthopäde* 47:52–66
3. Albert C, Masri B, Duncan C, Oxland T, Fernlund G (2008) Impaction allografting - The effect of impaction force and alternative compaction methods on the mechanical characteristics of the graft. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 87B:395–405
4. Anderson FA (2002) Amended final report on the safety assessment of Ethyl Methacrylate. *International Journal of Toxicology* 21:63–79
5. Arabnejad S, Johnston B, Tanzer M, Pasini D (2017) Fully porous 3D printed titanium femoral stem to reduce stress-shielding following total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Research* 35:1774–1783
6. Arden N, Blanco F, Cooper C, Guermazi A, Hayashi D, Hunter D, Javaid MK, Rannou F, Roemer F, Reginster J-Y (2014) *Atlas of Osteoarthritis*. Springer Healthcare Ltd.
7. Arts JJC, Walschot LHB, Verdonschot N, Schreurs BW, Buma P (2007) Biological activity of tri-calciumphosphate/hydroxyl-apatite granules mixed with impacted morsellized bone graft. A study in rabbits. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 81B:476–485
8. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dijkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foernzler D, Van Hul W (2001) Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Human Molecular Genetics* 10:537–544
9. Bavadekar A, Cornu O, Godts B, Delloye C, Van Tomme J, Banse X (2001) Stiffness and compactness of morselized grafts during impaction: An in vitro study with human femoral heads. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 72:470–476

10. Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, Duda GN (2001) Hip contact forces and gait patterns from routine activities. Elsevier
11. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF (2002) Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: Factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* 84:171–177
12. Bitsch RG, Jäger S, Lürssen M, Loidolt T, Schmalzried TP, Weiss S (2011) The influence of cementing technique in hip resurfacing arthroplasty on the initial stability of the femoral component. *International orthopaedics* 35:1759–1765
13. Board TN, Rooney P, Kearney JN, Kay PR (2006) Impaction allografting in revision total hip replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 88:852–857
14. Board TN, Rooney P, Kay PR (2008) Strain imparted during impaction grafting may contribute to bony incorporation: An in vitro study of the release of BMP-7 from allograft. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 90:821–824
15. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ (2009) The Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 91:128–133
16. Breusch SJ, Schneider U, Reitzel T, Kreutzer J, Ewerbeck V, Lukoschek M (2001) Die Bedeutung der Jet-Lavage für das In-vitro- und In-vivo-Zementiererergebnis TT - The Significance of Pulsatile Lavage for Improved In vitro and In vivo Cement Penetration. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete* 139:52–63
17. Brunkow ME, Gardner JC, Van Ness J, Paeper BW, Kovacevich BR, Proll S, Skonier JE, Zhao L, Sabo PJ, Fu YH, Alisch RS, Gillett L, Colbert T, Tacconi P, Galas D, Hamersma H, Beighton P, Mulligan JT (2001) Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *American Journal of Human Genetics* 68:577–589
18. Cavaignac E, Li K, Faruch M, Savall F, Chiron P, Huang W, Telmon N (2017) Three-dimensional geometric morphometric analysis reveals ethnic dimorphism in the shape of the femur. *Journal of Experimental Orthopaedics* 4:

19. Cherian JJ, Jauregui JJ, Banerjee S, Pierce T, Mont MA (2015) What Host Factors Affect Aseptic Loosening After THA and TKA? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 473:2700–2709
20. Clohisy JC, Calvert G, Tull F, McDonald D, Maloney WJ (2004) Reasons for revision hip surgery: A retrospective review. Lippincott Williams and Wilkins
21. Coathup M, Smith N, Kingsley C, Buckland T, Dattani R, Ascroft GP, Blunn G (2008) Impaction grafting with a bone-graft substitute in a sheep model of revision hip replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 90-B:246–253
22. Cohen J (1988) *Statistical power for the social sciences*. Hillsdale, NJ: Laurence Erlbaum and Associates
23. Coraça-Huber DC, Ammann CG, Nogler M, Fille M, Frommelt L, Kühn KD, Fölsch C (2016) Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. *Cell and Tissue Banking* 17:629–642
24. Cornu O, Bavadekar A, Godts B, Van Tomme J, Delloye C, Banse X (2003) Impaction bone grafting with freeze-dried irradiated bone. Part II. Changes in stiffness and compactness of morselized grafts: Experiments in cadavers. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 74:553–558
25. Cornu O, Schubert T, Libouton X, Manil O, Godts B, Tomme J Van, Banse X, Delloye C (2009) Particle size influence in an impaction bone grafting model. Comparison of fresh-frozen and freeze-dried allografts. *Journal of Biomechanics* 42:2238–2242
26. Cotta H (1979) *Der Mensch ist so jung wie seine Gelenke : Haltung, Bewegung, Sport, Ernährung, Behandlung*. Piper, München
27. Cristofolini L (1997) A critical analysis of stress shielding evaluation of hip prostheses. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 25:409–483
28. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Barclay JD, Segal MR (1992) Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 19:1943–1949

29. Diehl P, Haenle M, Bergschmidt P, Gollwitzer H, Schauwecker J, Bader R, Mittelmeier W (2010) Zementfreie Hüftendoprothetik: eine aktuelle Übersicht. *Biomedizinische Technik* 55:251–264
30. Dorati R, DeTrizio A, Modena T, Conti B, Benazzo F, Gastaldi G, Genta I (2017) Biodegradable scaffolds for bone regeneration combined with drug-delivery systems in osteomyelitis therapy. *Pharmaceuticals* 10:
31. Dunlop DG, Brewster NT, Madabhushi SPG, Pankaj P, Howie CR, Usmani AS (2003) Techniques To Improve the Shear Strength of Impacted Bone Graft. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume* 85:639–646
32. Eichinger S, Forst R, Kindervater M (2007) Indikationen und alternativen der endoprothetischen versorgung beim jüngeren patienten. *Orthopäde* 36:311–324
33. Eiff C von, Lindner N, Proctor R, Winkelmann W, Peters G (1998) Auftreten von Gentamicin-resistenten Small Colony Variants von *S. aureus* nach Einsetzen von Gentamicin-Ketten bei Osteomyelitis als mögliche Ursache für Rezidive. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 136:268–271
34. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI (2003) Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: Effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 74:644–651
35. Felson DT, Zhang Y (1998) An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis and Rheumatism* 41:1343–1355
36. Felson DT, Nevitt MC (1998) The effects of estrogen on osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 10:269–272
37. Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Meyer HE (2007) The effect of middle-age body weight and physical activity on the risk of early revision hip arthroplasty: A cohort study of 1,535 individuals. *Acta Orthopaedica* 78:99–107

38. Fölsch C, Federmann M, Kuehn KD, Kittinger C, Kogler S, Zarfel G, Kerwat M, Braun S, Fuchs-Winkelmann S, Paletta JRJ, Roessler PP (2015) Coating with a novel gentamicinpalmitate formulation prevents implant-associated osteomyelitis induced by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in a rat model. *International Orthopaedics* 39:981–988
39. Fölsch C, Mittelmeier W, von Garrel T, Bilderbeek U, Timmesfeld N, Pruss A, Matter HP (2015) Influence of thermodisinfection and duration of cryopreservation at different temperatures on pull out strength of cancellous bone. *Cell and Tissue Banking* 16:73–81
40. Fölsch C, Kellotat A, Rickert M, Ishaque B, Ahmed G, Pruss A, Jahnke A (2016) Effect of thermodisinfection on mechanic parameters of cancellous bone. *Cell and Tissue Banking* 17:427–437
41. Fölsch C, Federmann M, Lakemeier S, Kuehn KD, Kittinger C, Kerwat M, Fuchs-Winkelmann S, Paletta JRJ, Roessler PP (2016) Systemic antibiotic therapy does not significantly improve outcome in a rat model of implant-associated osteomyelitis induced by Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 136:585–592
42. Fölsch C, Jahnke A, Groß A, Martels G, Krombach GA, Rickert M, Kampschulte M (2018) Einfluss der Thermodesinfektion auf die Impaktion spongiöser Knochen: Ein In-vitro-Modell für das femorale Impaction-Bone-Grafting. *Orthopäde* 47:39–51
43. Fölsch C, Dharma J, Fonseca Ulloa CA, Lips KS, Rickert M, Pruss A, Jahnke A (2020) Influence of thermodisinfection on microstructure of human femoral heads: duration of heat exposition and compressive strength. *Cell and Tissue Banking* 21:457–468
44. Fosse L, Rønningen H, Lund-Larsen J, Benum P, Grande L (2004) Impacted bone stiffness measured during construction of morsellised bone samples. *Journal of Biomechanics* 37:1757–1766
45. Fosse L, Rønningen H, Benum P, Lydersen S, Sandven RB (2006) Factors affecting stiffness properties in impacted morsellized bone used in revision hip surgery: An experimental in vitro study. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 78A:423–431

46. Fosse L, Rønningen H, Benum P, Sandven RB (2006) Influence of water and fat content on compressive stiffness properties of impacted morsellized bone: An experimental ex vivo study on bone pellets. *Acta Orthopaedica* 77:15–22
47. Franghänel J, Linss W (1999) *Histologie: Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie.*
48. Frei H, Mitchell P, Masri BA, Duncan CP, Oxland TR (2004) Allograft impaction and cement penetration after revision hip replacement. A histomorphometric analysis in the cadaver femur. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 86:771–776
49. Frei H, Mitchell P, Masri BA, Duncan CP, Oxland TR (2005) Mechanical characteristics of the bone-graft-cement interface after impaction allografting. *Journal of Orthopaedic Research* 23:9–17
50. Fuchs J, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017) 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 22:55–60
51. Fujishiro T, Nishikawa T, Niikura T, Takikawa S, Nishiyama T, Mizuno K, Yoshiya S, Kurosaka M (2005) Impaction bone grafting with hydroxyapatite. *Acta Orthopaedica* 76:550–554
52. Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI (2001) Hip disease and the prognosis of total hip replacements. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 83:579–586
53. Giesen EBW, Lamerigts NMP, Verdonchot N, Buma P, Schreurs BW, Huiskes R (1999) Mechanical characteristics of impacted morsellised bone grafts used in revision of total hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 81-B:1052–1057
54. Glassman AH, Bobyn JD, Tanzer M (2006) New femoral designs: Do they influence stress shielding? *Clinical Orthopaedics and Related Research* 453:64–74
55. Gokhale JA, Frenkel SR, Dicesare PE (2004) Estrogen and osteoarthritis. *American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ)* 33:71–80
56. Gore TA, Higginson GR, Stevens J (1984) The kinematics of hip joints: Normal functioning. *Clinical Physics and Physiological Measurement* 5:233–252

57. Gorennoi V, Hagen A (2009) Gelenkendoprothesenregister für Deutschland. Köln
58. Grimberg A, Jansson V, Lützner J, Melsheimer O, Morlock M, Steinbrück A (2020) Jahresbericht 2020 Mit Sicherheit mehr Qualität. Berlin
59. Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC (1979) "Modes of failure" of cemented stem-type femoral components. A radiographic analysis of loosening. *Clinical Orthopaedics and Related Research* NO 141:17–27
60. Hassaballa M, Mehendale S, Poniatowski S, Kalantzis G, Smith E, Learmonth ID (2009) Subsidence of the stem after impaction bone grafting for revision hip replacement using irradiated bone. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 91-B:37–43
61. Heisel C, Clarius M, Schneider U, Breusch SJ (2001) Thromboembolische Komplikationen bei der Verwendung von Knochenzement in der Hüftendoprothetik - Pathogenese und Prophylaxe. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete* 139:221–228
62. Hemmerich A, Brown H, Smith S, Marthandam SSK, Wyss UP (2006) Hip, knee, and ankle kinematics of high range of motion activities of daily living. *Journal of Orthopaedic Research* 24:770–781
63. Heraeus Medical GmbH (2018) PALACOS R+G - High viscosity, radiopaque bone cement containing Gentamicin. URL: https://www.heraeus.com/media/media/hme/doc_hme/products_hme/palacos_bone_cement/pro/PALACOS_RG_pro_IFU.pdf
64. Jellicoe PA, Cohen A, Campbell P (2002) *Haemophilus parainfluenzae* complicating total hip arthroplasty: A rapid failure. *Journal of Arthroplasty* 17:114–116
65. Johnsen SP, Sørensen HT, Pedersen AB, Lucht U, Søballe K, Overgaard S (2006) Patient-related predictors of implant failure after primary total hip replacement in the initial, short- and long-term: A nationwide Danish follow-up study including 36 984 patients. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 88:1303–1308
66. Joshi MG, Advani SG, Miller F, Santare MH (2000) Analysis of a femoral hip prosthesis designed to reduce stress shielding. *Journal of Biomechanics* 33:1655–1662

67. Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 53:457
68. Kärrholm J, Razaznejad R (2008) Fixation and bone remodeling around a low stiffness stem in revision surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 466:380–388
69. Kärrholm J, Rogmark C, Nauclér E, Vinblad J, Mohaddes M, Rolfson O (2018) Swedish Hip Arthroplasty Register: Annual Report 2018. URL: <http://www.secca.es/registros/AnnualReport-2008-eng.pdf>
70. Kiliç S, Tunç T, Pazarci Ö, Sümer Z (2020) Research into biocompatibility and cytotoxicity of daptomycin, gentamicin, vancomycin and teicoplanin antibiotics at common doses added to bone cement. *Joint Diseases and Related Surgery* 31:328–334
71. Kip M (2017) *Weißbuch Gelenkersatz*. Springer, Berlin
72. Kligman M, Rotem A, Roffman M (2003) Cancellous and cortical morselized allograft in revision total hip replacement: A biomechanical study of implant stability. *Journal of Biomechanics* 36:797–802
73. Knaepler H (2012) Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery. *International Journal of Surgery* 10:S15–S20
74. Kolymbas D (2019) *Scherfestigkeit*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-58472-9_7
75. Konrads C, Giebel G (2012) Grundlagen der Frakturheilung und Bedeutung für die Osteosynthese. *Chirurgische Allgemeine Zeitung* 13:468–470
76. Krupp RJ, Malkani AL, Crawford CH, Capello WN, Feinberg JR, Baker D (2006) Impaction Grafting for Femoral Component Revision Using a Non-Polished Bead-Blasted Chrome Cobalt Stem-Average 8 1/2-Year Follow-Up. *Journal of Arthroplasty* 21:1180–1186
77. Kühn KD, Berberich C, Bösebeck H (2018) Knochenersatzwerkstoffe als lokale Wirkstoffträger: Aktueller Stand bei Ersatzstoffen verschiedenen Ursprungs. *Orthopäde* 47:10–23

78. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H (2016) Obesity and osteoarthritis. *Maturitas* 89:22–28
79. Lindahl H (2007) Epidemiology of periprosthetic femur fracture around a total hip arthroplasty. *Injury* 38:651–654
80. Loughlin J (2005) The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: Current status. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 7:
81. Lüllmann-Rauch R, Asan E (2019) Taschenlehrbuch Histologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
82. Mäkelä KT, Matilainen M, Pulkkinen P, Fenstad AM, Havelin L, Engesaeter L, Furnes O, Pedersen AB, Overgaard S, Kärrholm J, Malchau H, Garellick G, Ranstam J, Eskelinen A (2014) Failure rate of cemented and uncemented total hip replacements: Register study of combined Nordic database of four nations. *BMJ* (Online) 348:
83. Masterson EL, Masri BA, Duncan CP, Rosenberg A, Cabanela M, Gross M (1997) The cement mantle in femoral impaction allografting. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 79-B:908–913
84. Masterson S, Lidder S, Scott G (2012) Impaction femoral allografting at revision hip arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 94-B:51–55
85. Matziolis G (2019) S2k-Leitlinie Koxarthrose. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) 55
86. Meekeren JJ van, Commelijn C (1668) Heel- en geneeskonstige aanmerkingen. Amsterdam
87. Mjöberg B, Hansson LI, Selvik G (1984) Instability of total hip prostheses at rotational stress: A roentgen stereophotogrammetric study. *Acta Orthopaedica* 55:504–506

88. Morawietz L, Gehrke T, Claßen RA, Barden B, Otto M, Hansen T, Aigner T, Stiehl P, Neidel J, Schröder JH, Frommelt L, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rütther W, Skwara A, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V (2004) Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprotehetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen. *Pathologie* 25:375–384
89. Münger P, Röder C, Ackermann-Liebrich U, Busato A (2006) Patient-related risk factors leading to aseptic stem loosening in total hip arthroplasty: A case-control study of 5,035 patients. *Acta Orthopaedica* 77:567–574
90. Munro NA, Downing MR, Meakin JR, Lee AJ, Ashcroft GP (2007) A Hydroxyapatite Graft Substitute Reduces Subsidence in a Femoral Impaction Grafting Model. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 455:246–252
91. Nemes S, Gordon M, Rogmark C, Rolfson O (2014) Projections of total hip replacement in Sweden from 2013 to 2030. *Acta Orthopaedica* 85:238–243
92. Oakes DA, Cabanela ME (2006) Impaction Bone Grafting for Applications. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 14:620–628
93. Oakley J, Kuiper JH (2006) Factors affecting the cohesion of impaction bone graft. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 88-B:828–831
94. Ohashi H, Matsuura M, Ebara T, Okamoto Y, Kou H (2009) Factors influencing the stability of stems fixed with impaction graft in vitro. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467:2266–2273
95. Özkir S, Droste P, Echtermeyer V (2007) Wann wird zementiert? When should joint prostheses be cemented? *Trauma und Berufskrankheit* 9:S351–S358
96. Pap G, Machner A, Rinnert T, Horler D, Gay RE, Schwarzberg H, Neumann W, Michel BA, Gay S, Pap T (2001) Development and characteristics of a synovial-like interface membrane around cemented tibial hemiarthroplasties in a novel rat model of aseptic prosthesis loosening. *Arthritis and Rheumatism* 44:956–963
97. Pedersen AB, Svendsen JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S (2010) Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty: A population-based study of 80,756 primary procedures in the danish hip arthroplasty registry. *Acta Orthopaedica* 81:542–547

98. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E (2011) The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage* 19:1270–1285
99. Pereira D, Ramos E, Branco J (2014) Revista Científica da Ordem dos Médicos Osteoarthritis Osteoartrite. *Acta Médica Portuguesa* 28:99–106
100. Phillips A, Pankaj P, May F, Taylor K, Howie C, Usmani A (2006) Constitutive models for impacted morsellised cortico-cancellous bone. *Biomaterials* 27:2162–2170
101. Plitz W (2008) Biomechanik zementfreier Endoprothetik. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 131:483–487
102. Pruss A, Seibold M, Benedix F, Frommelt L, Von Garrel T, Gürtler L, Dörffel Y, Pauli G, Göbel UB (2003) Validation of the “Marburg bone bank system” for thermosinfection of allogenic femoral head transplants using selected bacteria, fungi, and spores. *Biologicals* 31:287–294
103. Putzer D, Huber DC, Wurm A, Schmoelz W, Nogler M (2014) The Mechanical Stability of allografts after a cleaning process: Comparison of two preparation Modes. *Journal of Arthroplasty* 29:1642–1646
104. Putzer D, Coraça-Huber D, Wurm A, Schmoelz W, Nogler M (2014) Optimizing the grain size distribution of allografts in bone impaction grafting. *Journal of Orthopaedic Research* 32:1024–1029
105. Rahm S, Zingg PO (2018) Indikationen zum Gelenkersatz: Hüfttotalendoprothese. *Zeitschrift für Rheumatologie* 77:55–65
106. Robert Koch-Institut (2013) Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin
107. Romanò CL, Khawashki H Al, Benzakour T, Bozhkova S, del Sel H, Hafez M, Johari A, Lob G, Sharma HK, Tsuchiya H, Drago L (2019) The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Peri-Prosthetic Joint Infection. *Journal of Clinical Medicine* 8:650
108. Ruchholtz S, Berdel P (2010) Orthopädie und Unfallchirurgie essentials. 1. Auflage edition. Thieme, Stuttgart

109. Rudert M, Holzapfel BM, von Rottkay E, Holzapfel DE, Noeth U (2015) Impaction-Bone-Grafting zur Rekonstruktion ausgedehnter Knochendefekte beim Knieprothesenwechsel. *Operative Orthopädie und Traumatologie* 27:35–46
110. Rupprecht TN, Oczipka F, Lüring C, Pennekamp PH, Grifka J (2007) Korrelieren die klinischen, radiologischen und intraoperativen Befunde der Gonarthrose? Eine prospektive Studie an 103 Patienten. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 145:430–435
111. Scanelli JA, Brown TE (2013) Femoral impaction grafting. *World Journal of Orthopaedics* 4:7–11
112. Schlegel UJ, Sturm M, Ewerbeck V, Breusch SJ (2004) Efficacy of vacuum bone cement mixing systems in reducing methylmethacrylate fume exposure: Comparison of 7 different mixing devices and handmixing. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 75:559–566
113. Schook LB, Collares T V., Darfour-Oduro KA, De AK, Rund LA, Schachtschneider KM, Seixas FK (2015) Unraveling the Swine Genome: Implications for Human Health. *Annual Review of Animal Biosciences* 3:219–244
114. Schröder P, Boy O, Schleiz W, Dienst R, Reinert C, Sängler V, Schauwecker HH, Siebert W, Scharf HP (2008) Indikationsstellung in der primären Hüft- und Kniegelenkendoprothetik. Ergebnisse der externen Qualitätssicherung von über 270.000 primären Hüft- und Kniegelenkendoprothesen. *Orthopäde* 37:1016–1026
115. Schreurs BW, Arts JJC, Verdonschot N, Buma P, Slooff TJJH, Gardeniers JWM (2006) Femoral component revision with use of impaction bone-grafting and a cemented polished stem. Surgical technique. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 88 Suppl 1:259–274
116. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M (2014) Prometheus - Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 4. edition. Thieme, Stuttgart
117. Simon LS (1999) Osteoarthritis: a review. *Clinical cornerstone* 2:26–37
118. Sköldenberg OG, Rysinska AD, Neander G, Muren OH, Ahl TE (2010) Ureaplasma urealyticum infection in total hip arthroplasty leading to revision. *Journal of Arthroplasty* 25:1170.e11–1170.e13

119. Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O (2004) Operating time and survival of primary total hip replacements: An analysis of 31 745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-2001. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 75:524–532
120. SMEDS S, GOERTZEN D, IVARSSON I (1997) Influence of Temperature and Vacuum Mixing on Bone Cement Properties. *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 334:
121. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2017) 38 % der vollstationären Krankenhauspatienten wurden im Jahr 2016 operiert. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/10/PD17_375_231.html
122. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2019) Bevölkerung im Wandel.
123. Sugano N, Noble PC, Kamaric E, Salama JK, Ochi T, Tullos HS (1998) The morphology of the femur in developmental dysplasia of the hip. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 80:711–719
124. Tägil M, Aspenberg P (1998) Impaction of cancellous bone grafts impairs osteoconduction in titanium chambers. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 231–238
125. Tägil M, Aspenberg P (2001) Fibrous tissue armoring increases the mechanical strength of an impacted bone graft. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 72:78–82
126. te Stroet MAJ, Rijnen WHC, Gardeniers JWM, van Kampen A, Schreurs BW (2015) The outcome of femoral component revision arthroplasty with impaction allograft bone grafting and a cemented polished Exeter stem. *The Bone & Joint Journal* 97-B:771–779
127. Temmerman OPP, Raijmakers PGHM, Berkhof J, David EFL, Pijpers R, Molenaar MA, Hoekstra OS, Teule GJJ, Heyligers IC (2006) Diagnostic accuracy and interobserver variability of plain radiography, subtraction arthrography, nuclear arthrography, and bone scintigraphy in the assessment of aseptic femoral component loosening. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 126:316–323

128. ten Have BL, Brouwer MD RW, van Biezen FC, Verhaar JAN (2012) Femoral revision surgery with impaction bone grafting. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume* 94-B:615–618
129. Tonetti J, Boudissa M, Kerschbaumer G, Seurat O (2020) Role of 3D intraoperative imaging in orthopedic and trauma surgery. *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research* 106:S19–S25
130. Troelsen A, Møller JK, Bolvig L, Prynø T, Pedersen LN, Søballe K (2010) Animal-associated bacteria, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, as the cause of infection in a total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 25:497.e21-497.e23
131. Tsiridis E, Haddad FS, Gie GA (2003) The management of periprosthetic femoral fractures around hip replacements.
132. Turkiewicz A, Neogi T, Björk J, Peat G, Englund M (2016) All-cause mortality in knee and hip osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 27:479–485
133. Ullmark G, Obrant KJ (2002) Histology of impacted bone-graft incorporation. *Journal of Arthroplasty* 17:150–157
134. Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, Delanois RE, Saleh KJ, Thongtrangan I, Kuskowski M, Cheng EY, Sharkey PF, Parvizi J, Stiehl JB, Mont MA (2008) Total hip arthroplasties: What are the reasons for revision? *International Orthopaedics* 32:597–604
135. van Haaren EH, Smit TH, Phipps K, Wuisman PIJM, Blunn G, Heyligers IC (2005) Tricalcium-phosphate and hydroxyapatite bone-graft extender for use in impaction grafting revision surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 87:267–271
136. Vina ER, Kwok CK (2018) Epidemiology of osteoarthritis: Literature update. *Current Opinion in Rheumatology* 30:160–167
137. von Eiff C (2008) *Staphylococcus aureus* small colony variants: a challenge to microbiologists and clinicians. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31:507–510
138. Waldeyer A (2012) Waldeyer - Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band.

139. Wang JS, Tägil M, Aspenberg P (2000) Load-bearing increases new bone formation in impacted and morselized allografts. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 274–281
140. Wang W, Khoon C (2013) Titanium Alloys in Orthopaedics. *Titanium Alloys - Advances in Properties Control*
141. Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ (2017) Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone* 96:45–50
142. Whalen J (1988) The anatomy and functional axes of the femur. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 70:151–152
143. WHO Scientific Group (2003) The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium : report of a WHO scientific group. 218 p.
144. Wilson MJ, Hook S, Whitehouse SL, Timperley AJ, Gie GA (2016) Femoral impaction bone grafting in revision hip arthroplasty 705 cases from the originating centre. *Bone and Joint Journal* 98-B:1611–1619
145. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F (2008) One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 90:1580–1584
146. Winkler H (2009) Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *International Journal of Medical Sciences* 6:247–252
147. Wirth C-J, Abdolvahab F (2009) *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. Thieme, Stuttgart
148. Wirtz D, Niethard F (2008) Ursachen, Diagnostik und Therapie der aseptischen Hüftendoprothesenlockerung - eine Standortbestimmung. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* 135:270–280
149. Wirtz DC, Heller KD, Niethard FU (1998) Biomechanical aspects of the load-bearing capacity after total hip arthroplasty - An evaluation of the present knowledge in literature. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete* 136:310–316

150. Wolff J (1892) Das Gesetz der Transformation der Knochen. Reprint von edition. Schattauer, Stuttgart
151. Woolf AD, Pfleger B (2003) Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization 81:646–656
152. Wroblewski BM (1984) Current trends in revision of total hip arthroplasty. International Orthopaedics 8:89–93
153. Yano H, Ohashi H, Kadoya Y, Kobayashi A, Yamano Y, Tanabe Y (2000) Histologic and Mechanical Evaluation of Impacted Morcellized Cancellous Allografts in Rabbits: Comparison With Hydroxyapatite Granules. Journal of Arthroplasty 15:635–643
154. Yao JJ, Kremers HM, Abde MP, Larson DR, Ransom JE, Berry DJ, Lewallen DG (2018) Long-term Mortality after Revision THA. Clinical Orthopaedics and Related Research 476:420–426
155. Zech W-D, Näf M, Siegmund F, Jackowski C, Lösch S (2016) Body height estimation from post-mortem CT femoral F1 measurements in a contemporary Swiss population. Legal medicine (Tokyo, Japan) 19:61–6
156. Zhai G, Stankovich J, Ding C, Scott F, Cicuttini F, Jones G (2004) The Genetic Contribution to Muscle Strength, Knee Pain, Cartilage Volume, Bone Size, and Radiographic Osteoarthritis: A Sibpair Study. Arthritis and Rheumatism 50:805–810
157. Zilles K, Tillmann B (2010) Anatomie. 1. Ausgabe edition. Springer-Lehrbuch, Heidelberg
158. AWMF: Evidenz- und konsensbasierte Indikationskriterien zur Hüfttotalendoprothese bei Coxarthrose (EKIT-Hüfte). URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/187-001.html>
159. Schwedisches Hüftprothesenregister · Svenska höftprotesregistret. URL: <https://shpr.registercentrum.se/in-english/about-the-register/p/BJGov4yrz>

Anhang

DE

HERAFILL® beads G

Eigenschaften

HERAFILL® beads G sind ein resorbierbares Knochenersatzmaterial/Knochenfüllmaterial, das zum Schutz vor bakterieller Besiedlung Gentamicinsulfat enthält.

HERAFILL® beads G dienen zur Füllung von Knochenkavitäten in nicht belasteten Knochenbereichen, bei denen ein Debridement durchgeführt wurde. **HERAFILL® beads G** sind röntgenpositiv. **HERAFILL® beads G** werden im Knochengewebe innerhalb einiger Monate vollständig biologisch abgebaut.

HERAFILL® beads G bestehen aus weißen bis hellgrauen bikonvexen Beads von zylindrischer Form. Eine Packung **HERAFILL® beads G** enthält entweder 20 oder 40 dreifach verpackte **HERAFILL® beads G**. 20 **HERAFILL® beads G** entsprechen einem Füllvolumen von 5 ml; 40 **HERAFILL® beads G** entsprechen 10 ml. Der äußere, unsterile Schutzbeutel aus Aluminium enthält einen Polyethylen-Papierbeutel (peelfähig), der von außen unsteril und innen steril ist. In diesem befindet sich ein steriler Polyamid-Polyethylenbeutel (peelfähig), der die **HERAFILL® beads G** enthält. **HERAFILL® beads G** werden mit Gammastrahlung sterilisiert.

Zusammensetzung

HERAFILL® beads G bestehen aus Calciumsulfat-Dihydrat, Calciumcarbonat, hydriertem Triglycerid und Gentamicinsulfat. **HERAFILL® beads G** wiegen jeweils 250 mg und enthalten 1 % (entspricht 2,5 mg) Gentamicin (als Gentamicinsulfat).

Verwendungszweck

HERAFILL® beads G sind zur Füllung von Knochenkavitäten indiziert, die aus einem Trauma mit Knochensubstanzverlust oder aseptischem operativem Eingriff mit potenzieller Infektionsgefahr oder chirurgischem Debridement bei posttraumatischer, postoperativer oder hämatogener Osteomyelitis bzw. Osteitis resultieren.

Indikationen

HERAFILL® beads G dienen als resorbierbares Knochenfüllmaterial zur Anwendung in Knochenkavitäten bei:

- Trauma mit Knochensubstanzverlust
- aseptischem operativem Eingriff mit potenzieller Infektionsgefahr
- chirurgischem Debridement nach posttraumatischer, postoperativer oder hämatogener Osteomyelitis bzw. Osteitis

In belasteten Knochenbereichen sollten **HERAFILL® beads G** nur dann verwendet werden, wenn davon auszugehen ist, dass die vorhandene Osteosynthese in ausreichendem Maße die lasttragende Funktion erfüllen kann.

Kontraindikationen

In den folgenden Fällen dürfen **HERAFILL® beads G** nicht als resorbierbares Knochenersatzmaterial/Knochenfüllmaterial verwendet werden:

- Als Stabilisator für lasttragende Knochen
- Auf Gelenkoberflächen oder in Kavitäten, die direkt mit der Gelenkflüssigkeit verbunden sind
- Bei Patienten mit Hyperkalzämie
- Bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen des Knochenfüllmaterials
- Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika
- Applikation des Knochenfüllmaterials in bzw. in der Nähe von noch nicht geschlossenen Epiphysenfugen

Nebenwirkungen

Während der Anwendung von **HERAFILL® beads G** können alle typischen Nebenwirkungen des Antibiotikums Gentamicin auftreten, insbesondere Hör- und Nierenschäden. In den meisten Fällen ist ein durch Gentamicin verursachter Hörschaden irreversibel, während eine Schädigung der Nieren reversibel ist.

Nephrotoxizität:

Es wurden bereits nachteilige Wirkungen auf die Nieren dokumentiert, wobei Zellen oder Protein im Urin bzw. ein Anstieg an Serumkreatinin oder Oligurie festgestellt wurden. Diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Patienten auf, bei denen bereits länger Nierenbeschwerden vorhanden sind. Bei Anwendung klinischer Gentamicin-Dosen ist gelegentlich das Fanconi-Syndrom oder ein dem Bartter-Syndrom ähnliches Syndrom aufgetreten.

Neurotoxizität:

Es wurden bereits schwere Nebenwirkungen sowohl auf den vestibulären als auch auf den auditorischen Zweig des achten Hirnnervs festgestellt, hauptsächlich bei Patienten mit Nierenbeschwerden. Zu den Symptomen zählen Schwindel, Tinnitus, Ohrensausen und Gehörverlust, die – wie bei anderen Aminoglykosiden auch – irreversibel sein können. Andere Faktoren, die das Toxizitätsrisiko erhöhen können, sind u. a. Dehydrierung und vorausgegangener Kontakt mit ototoxischen Medikamenten.

Weitere beobachtete Nebenwirkungen, die möglicherweise mit Gentamicin zusammenhängen, sind u. a.: Atemdepression, Lethargie, Verwirrtheit, Depression, Sehstörungen, verminderter Appetit, Gewichtsverlust sowie niedriger bzw. erhöhter Blutdruck; ferner Ausschlag, Juckreiz, Urticaria, generalisiertes Brennen, laryngeales Ödem, anaphylaktische Reaktionen, Fieber, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss und Stomatitis; Purpura, Pseudotumor cerebri, akutes organisches Hirnsyndrom, Lungenfibrose, Alopezie, Gelenkschmerzen, vorübergehende Hepatomegalie und Splenomegalie.

Da **HERAFILL® beads G** überwiegend aus Calciumsalzen bestehen, kann sich bei empfindlichen Patienten eine Hyperkalzämie entwickeln. Jedoch deuten alle vorliegenden klinischen Daten darauf hin, dass Calciumsulfat-Dihydrat und Calciumcarbonat als Knochenersatzmaterial gut verträglich und sicher sind.

Anhang 1: Gebrauchsanweisung Herafill® Beads G; Diese liegt jeder Packung bei. Abgebildet ist die deutsche Anweisung auf den Seiten 16 bis 18

Im Zusammenhang mit der Verwendung von **HERAFILL® beads G** können Hämatome auftreten und sich Serome bilden. Insbesondere bei größeren Knochenkavitäten ist es auch möglich, dass Knochengewebe unvollständig in die Kavitäten einwächst.

Wechselwirkungen

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Gentamicin und den folgenden Medikamentengruppen beobachtet: Gleichzeitige bzw. sequentielle Verwendung neurotoxischer und/oder nephrotoxischer Pharmazeutika, einschließlich anderer Aminoglykoside, Polymyxin B, Colistin, Cisplatin, Cyclosporine, Fosfarnet, Vancomycin, Amphotericin B, Clindamycin und Cephalosporine.

Starke Diuretika: Etacrynsäure, Furosemid oder andere starke Diuretika, die selbst ototoxisch wirken oder die Toxizität von Aminoglykosiden verstärken können, indem sie die Konzentration von Antibiotika im Serum und Gewebe verändern.

Muskelrelaxanzien: insbesondere Succinylcholin und Tubocurarin, Decamethonium, Inhalationsanästhetika mit halogenierten Kohlenwasserstoffen oder Opioid-Analgetika. Gentamicin kann mit diesen Medikamenten interagieren, was Skelettmuskelschwäche und Atemdepression (Apnoe) zur Folge haben kann. Die gleichzeitige Anwendung dieser Medikamente und von Gentamicin während der Operation oder in der Zeit danach sollte sorgfältig überwacht werden, insbesondere wenn postoperativ die Möglichkeit eines unvollständigen Rückgangs der neuromuskulären Blockade besteht.

Gleichzeitige lokale Anwendung von Penicillinen und **HERAFILL® beads G** kann die Wirkung von **HERAFILL® beads G** beeinträchtigen.

Vorsichtsmaßnahmen

Die Vorteile der Verwendung von **HERAFILL® beads G** bei Frühgeborenen, Säuglingen und Patienten mit schweren degenerativen Knochenerkrankungen, therapieresistentem Diabetes, Myasthenia gravis und Morbus Parkinson dürften das potenzielle Risiko überwiegen. Da die erwartete Serumkonzentration von Gentamicin sehr niedrig ist, muss die gleichzeitige Anwendung von **HERAFILL® beads G** und nephrotoxisch bzw. ototoxisch wirkenden Pharmazeutika sowie die Verwendung bei Patienten mit bereits vorhandenen Schäden des Innenohrs bzw. Hörnervs sowie schwerer Niereninsuffizienz aufgrund der bekannten Nebenwirkungen von Gentamicin (z.B. Neurotoxizität bzw. Ototoxizität und Nephrotoxizität) sorgfältig abgewogen werden. Im Falle einer durch gentamicinresistente Bakterien verursachten Knocheninfektion kann die Verwendung von **HERAFILL® beads G** nicht empfohlen werden.

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gentamicin bei Schwangeren, die eine Bewertung der potenziellen Risiken gestatten. Aminoglykoside durchdringen die Plazentaschranke. Eine ototoxische Wirkung auf den Fötus kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern, die pränatal Streptomycin ausgesetzt waren, wurde über

einen irreversiblen, beidseitigen kongenitalen Hörverlust berichtet. Auch bei einigen anderen Aminoglykosiden wurde ein Hörverlust dokumentiert. Angesichts der Gentamicinkonzentration in den Nieren des Fötus besteht ein potenzielles Nephrotoxie-Risiko.

In Tierstudien wurden nach pränataler Exposition mit Gentamicin bzw. Aminoglykosiden eine oto- und nephrotoxische Wirkung nachgewiesen. Aus diesen Gründen ist die Verwendung von **HERAFILL® beads G** während der Schwangerschaft nur indiziert, wenn die Vorteile für die Mutter gegenüber den potenziellen Risiken für das Kind überwiegen.

Stillzeit

Gentamicin wird in geringen Mengen über die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der verstärkten intestinalen Permeabilität bei Neugeborenen kann eine Anreicherung und ototoxische Wirkung nicht ausgeschlossen werden. Daher sollten **HERAFILL® beads G** während der Stillzeit nur angewendet werden, wenn die Vorteile für die Mutter gegenüber den potenziellen Risiken für das Kind überwiegen.

HERAFILL® beads G dürfen nicht angewendet werden, wenn an der debridierten Knochenkavität gleichzeitig eine Saugdrainage durchgeführt wird.

Sofern klinisch indiziert, sollte am Operationstag eine geeignete systemische Antibiose erfolgen, da das in **HERAFILL® beads G** enthaltene Gentamicin nur das Medizinprodukt und dessen unmittelbare Umgebung vor einer Besiedlung mit Gentamicin-empfindlichen Bakterien schützt. Ferner sind mögliche weitere Sicherheitsaspekte der zusätzlich eingesetzten Antibiotika sorgfältig zu berücksichtigen. Bei allen Patienten sollten langfristig regelmäßig medizinische Nachuntersuchungen durchgeführt werden.

Vor der Verwendung von **HERAFILL® beads G** sind der Aluminium-Schutzbeutel sowie der aufziehbare Außen- und Innenbeutel auf eventuelle Beschädigungen zu prüfen. **HERAFILL® beads G** dürfen nur dann verwendet werden, wenn alle Beutel intakt sind.

Vor der Verabreichung von **HERAFILL® beads G** ist zudem zu prüfen, ob eventuell Kontraindikationen vorliegen, die auf den zu behandelnden Patienten zutreffen. Hierdurch werden Nebenwirkungen vermieden, insbesondere hinsichtlich der renalen und neuronalen Funktion.

Handhabung und Verabreichung

Im Fall einer Knocheninfektion sollten die relevanten Mikroorganismen identifiziert werden. Um die Sensibilitäten gegenüber Gentamicin zu ermitteln, sollte zuvor ein Antibiogramm erstellt werden. **HERAFILL® beads G** sind nur dann zur Füllung von Knochenkavitäten nach chirurgischem Debridement zu verwenden, wenn die relevanten Mikroorganismen empfindlich auf Gentamicin sind. Ein zuvor durchgeführtes chirurgisches Debridement der betroffenen Bereiche ist eine entscheidende Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung mit **HERAFILL® beads G**. **HERAFILL® beads G** können mit verschiedenen Knochenersatz- oder Knochenregenerationsmaterialien und/oder autologem/allogenen Material gemischt werden. Die

Resorptionszeit ist abhängig von Implantationslager, Blutkreislauf, Patientenstatus und der Menge applizierter Materialien. Entnehmen Sie nach Öffnen des Aluminium-Schutzbeutels sowie des aufziehbaren Außen- und Innenbeutels die **HERAFILL® beads G** vorsichtig mit einer Pinzette und applizieren Sie diese einzeln in die zu füllenden Knochenkavitäten. Es ist zu beachten, dass die applizierten **HERAFILL® beads G** nicht verdichtet werden. Die Höchstmenge der applizierten Beads hängt vom Körpergewicht des Patienten ab. Es sollte pro Kilogramm Körpergewicht maximal 1 Bead appliziert werden.

Dabei gilt die folgende Formel:

Höchstmenge HERAFILL® beads G
= Körpergewicht in kg x 1 Bead

Beispiel:

Körpergewicht des Patienten = 60 kg

Höchstmenge **HERAFILL® beads G**
= 60 kg x 1 Bead = 60 Beads

Dies bedeutet, dass pro Kilogramm Körpergewicht maximal 2,5 mg Gentamicin appliziert werden.

Nach Applikation von **HERAFILL® beads G** ist die Wunde wie gewohnt zu verschließen.

Lagerung

Es gelten keine besonderen Bedingungen für die Aufbewahrung von **HERAFILL® beads G**. Es wird jedoch eine trockene Lagerung bei unter 25°C (77°F) empfohlen.

Haltbarkeit

Die Haltbarkeit des Produkts beträgt 24 Monate. Das Verfallsdatum ist auf die Faltschachtel, den Aluminium-Schutzbeutel sowie den Innenbeutel aufgedruckt.

HERAFILL® beads G dürfen nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwendet werden.

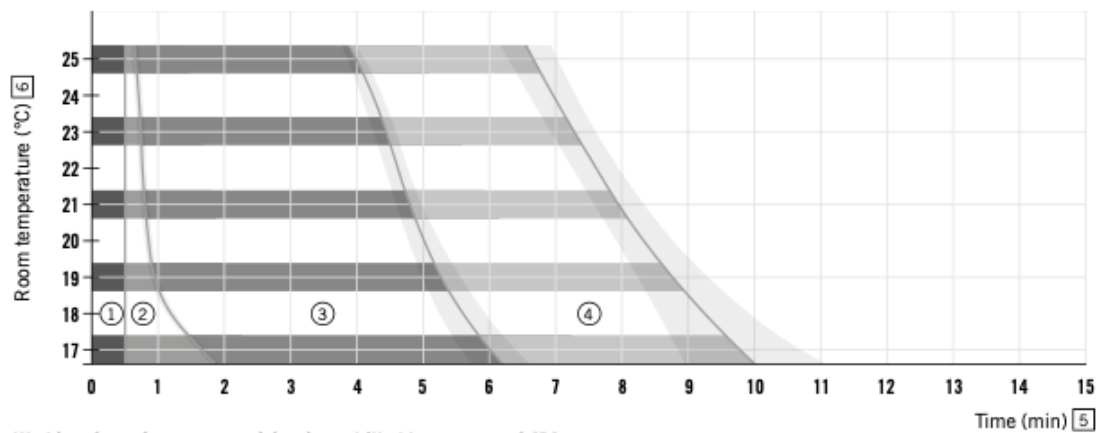
Sterilität

HERAFILL® beads G werden mit Gammastrahlung sterilisiert und dürfen nicht erneut sterilisiert werden.

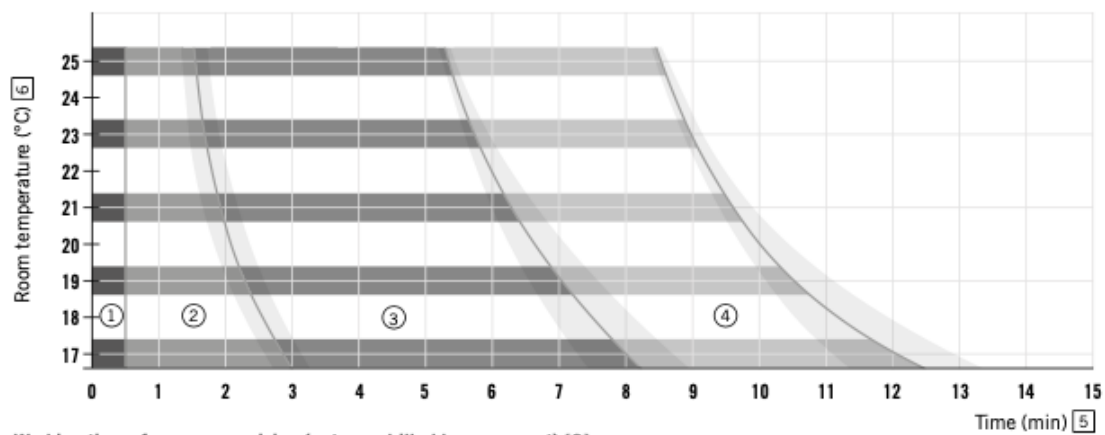
HERAFILL® beads G dürfen nur dann verwendet werden, wenn der Aluminium-Schutzbeutel sowie der Innen- und Außenbeutel intakt sind. Nach dem Öffnen des Aluminium-Schutzbeutels sowie des Innen- und Außenbeutels dürfen **HERAFILL® beads G** nicht neu versiegelt oder wiederverwendet werden.

Jede **HERAFILL® beads G** Verkaufseinheit ist ausschließlich zur Verwendung bei einem einzigen Patienten bestimmt.

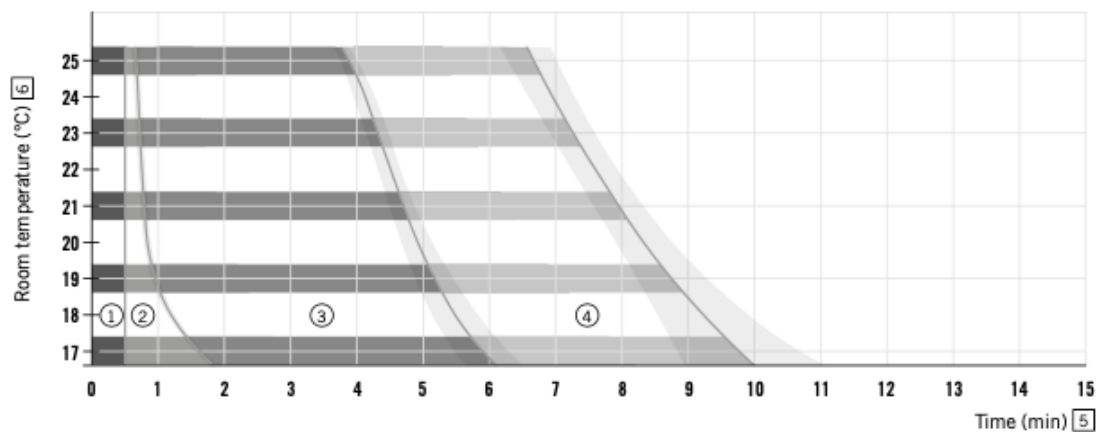
Working times for manual mixing (not pre-chilled bone cement) [A]



Working times for vacuum mixing (pre-chilled bone cement) [B]



Working times for vacuum mixing (not pre-chilled bone cement) [C]



■ Mixing (1) ■ Waiting (2) ■ Application (3) ■ Setting (4)

Test conditions: Not pre-chilled vacuum mixing system PALAMIX®, 55 % humidity. [D]

Anhang 2: Palacos R+G Zement Aushärtungszeiten in Abhängigkeit von der Raumtemperatur

Publikationsverzeichnis

Fölsch, C., **Bok, J**, Krombach, G.A., Rickert, M., Ulloa, C.A. Fonseca, Ahmed, G.A., Kampschulte, M., Jahnke, A. (2020)

Influence of antibiotic pellets on pore size and shear stress resistance of impacted native and thermodisinfectected cancellous bone: An in vitro femoral impaction bone grafting model.

Journal of Orthopaedics. Elsevier. doi: 10.1016/j.jor.2020.09.011.

Abstract

Bok J, Ulloa CAF, Jahnke A, Kampschulte M, Martels G, Rickert M, Fölsch C (2020)

Einfluss von Antibiotikapellets auf die primäre Torsionsstabilität von Hüftprothesenmodellen.

Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 158: DKOU20-1040. doi: 10.1055/s-0040-1717556

Ehrenwörtliche Erklärung

„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

In erster Linie gilt der Dank meinem Doktorvater, PD Dr. med. Christian Fölsch, für die Überlassung des Themas und in gleicher Weise meinem Laborleiter, Dr. rer. nat. Dipl. - Ing. Alexander Jahnke, für die freundliche und stets engagierte Betreuung meiner Arbeit und die ständige und unkomplizierte Erreichbarkeit bei Fragen jeder Art. Ihre Begeisterung für die Forschung hat mich während der gesamten Zeit inspiriert und motiviert die Arbeit fertigzustellen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Gunhild Martels und PD Dr. med. Marian Kampschulte für die Unterstützung und die diversen Anregungen bei der radiologischen Auswertung mitsamt der ausführlichen Einarbeitung in die Computerprogramme bedanken.

Danke an die Metzgerei Manz in Hüttenberg, Hessen, für die unkomplizierte Zurverfügungstellung der Schweinefemora. Vielen Dank auch an Prof. Dr. Klaus - Dieter Kühn von der Heareus Medical GmbH Deutschland für die Bereitstellung von *Herafill*®, *Palamix*® und *Palacos*® R + G 40.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Partnerin Sophia, die mir auf meinem Weg durch das Studium stets geduldig und unterstützend in jeder Hinsicht zur Seite standen.

Für das Lektorat möchte ich mich insbesondere bei meinem Freund Benedikt bedanken.

Ohne sie alle wäre die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Danke!

Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes veröffentliche ich meinen Lebenslauf an dieser Stelle nicht. Er liegt dem Prüfungsausschuss vor.