

- I -

Aus dem Institut für Pathologie im Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
der Freien Universität Berlin  
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. Harald Stein

Zur Struktur des knöchernen Implantatlagers  
nach Morphometrie bioptischer und autoptischer Fälle

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Omid Majdani Shabestari  
aus Teheran

Referent: Professor Dr. med. Ulrich Gross

Korreferent: Professor Dr. med. Maxeiner

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13.12.2002

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1.	Struktur des Knochens	1
1.2.	Mineralisierter Knochenanteil	5
1.2.1.	DXA	7
1.2.2.	CT, MRT	7
1.2.3.	Histomorphometrie	8
1.3.	Architektur der Trabekel	10
1.3.1.	Anisotropie	10
1.3.2.	Orientierung der Trabekel	12
1.3.3.	MIL, Methode der mittleren Schnittpunktängen	15
1.4.	Biomechanik	23
1.4.1.	Kompressionstest	25
1.5.	Zielsetzung der Arbeit	27
2.	Material und Methode	28
2.1.	Patienten	31
2.2.	Histomorphometrie	35
2.2.1.	Herstellung von Sägeschnitten für die Lichtmikroskopie	35
2.2.2.	Mikroskopie, Morphometer und Morphometrie	40
2.3.	Bildaufbereitung und Analyse	47
2.3.1.	Winkelmessung	47
2.3.3.	Statistische Testverfahren	48
3.	Ergebnisse	49
3.1.	Pathologische Beurteilung	49
3.2.	Morphometrische Auswertung	63
3.3.	Orientierung der Trabekel	72
4.	Diskussion	86
4.1.	Histomorphometrie	86
4.1.1.	Auswahl der Untersuchungsbereiche	86
4.1.2.	Auflösung	88
4.1.3.	Knochenanteil an der Gesamtoberfläche der Präparate	89
4.2.	Hauptorientierung der Trabekel	91
5.	Zusammenfassung	96
6.	Literaturverzeichnis	98
7.	Abkürzungen	104
8.	Formeln	105
9.	Abbildungen	107
10.	Tabellen	109
11.	Danksagung	111
12.	Lebenslauf	112

## 1. Einleitung

Der Bedarf an Implantaten zum Ersatz von Hüft- und Kniegelenk sowie zur Behandlung von Frakturen und anderen Krankheiten wächst, insbesondere durch die höhere Lebenserwartung des Menschen und das häufigere Auftreten degenerativer Erkrankungen im Alter. Die medizinische Versorgung mit intraossären Gelenkprothesen ist weit verbreitet, in der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 60 000 Hüft- und 40 000 Knieprothesen eingesetzt. Die Lebensdauer einer Prothese beträgt durchschnittlich 10-17 Jahre (Fuchs et al. [23], Alho et al. [2], Heinert et al. [32], Malchan et al. [45], Sandborn et al. [66] und Zenz et al. [83]), was die spezifischen Probleme von Prothesen reflektiert. Die Verbesserung von Prothesen ist ein langwieriges Unterfangen wegen der oft erst nach 10-15 Jahren post implantationem auftretenden klinischen Beschwerden mit Prothesenlockerung und notwendigen Prothesenwechseln. Um die Behandlung mit Prothesen zu verbessern, ist ein Verständnis der Reaktionen des Gewebes, insbesondere des Knochens auf die Implantate erforderlich. Die verlässlichsten Daten liefern der klinische Verlauf und die pathomorphologische Untersuchung von prothesenhaltigen Knochen.

Zur Evaluierung der Reaktion des Knochens auf die Prothese wird in dieser Arbeit auf die Struktur des Knochens eingegangen. Um die knöcherne Struktur um die Implantate darzustellen und zu quantifizieren, muss zunächst der Anteil und die Menge des Knochens festgestellt werden, da diese Parameter eine erhebliche Rolle bei der Stabilität des Implantats im Knochen spielen. Anschließend wird auf die Architektur dieses Knochens eingegangen, denn die Anordnung der Trabekel ist ebenfalls ein wichtiger Faktor für die Struktur und Belastbarkeit des Knochens. Hierbei interessiert die Hauptorientierung der Trabekel in der Umgebung der Endoprothesen. In der Einleitung wird auch die Rolle der Biomechanik des Knochens erläutert, die durch Menge und Orientierung des Knochens im wesentlichen begründet wird.

### 1.1. Struktur des Knochens:

Carter und Spengler [9] geben einen guten Überblick über die Pathologie des Knochens. Knochen ist ein wichtiges Reservoir für Kalzium- und Magnesiumionen und befindet sich in ständigem Auf- und Abbau. Veränderungen in der Menge des Knochens wirken sich signifikant auf die mechanischen Eigenschaften des Gesamtknochens aus. Mineralisiertes

Knochengewebe besteht aus Fasern, die eine organische Matrix darstellen, an welche sich anorganische Salze anlagern. Der Wasseranteil des Knochens beträgt etwa 20% des Knochengewichtes. Knochensalze machen etwa 45% und die organischen Anteile etwa 35% des Knochengewichtes aus. Das organische Material besteht vor allem aus Kollagen (90 – 95%), Glukosaminoglykanen (1%) und etwa 5% sonstigen Proteinen. Der mineralisierte Anteil des Knochens besteht hauptsächlich aus Kalziumphosphat und Kalziumkarbonat und kleineren Mengen von Natrium, Magnesium und Fluorid. Die Komponenten sind hauptsächlich eine Mischung aus Hydroxylapatitkristallen und amorphem Kalziumphosphat.

Die Kortikalis hat eine Porosität von 5 bis 30%, die trabekulären Anteile des Knochens haben eine Porosität von 30 bis über 90%. Änderungen in der Dichte des Knochens können verursacht sein durch Änderungen in der Mineralisation des Knochens (feststellbar durch Messung der prozentualen Anteile im Asche-Gewicht des Knochens (auch true density oder wahre Dichte des Knochens genannt) oder durch eine Änderung in der Porosität des Knochens. Daraus folgt, dass 2 Proben aus einem Knochen mit derselben Dichte des Knochens pro Volumeneinheit (apparent density) unterschiedliche Werte an Asche-Gewicht und Porosität haben können. Knochen ist nach Meinung vieler Autoren ein anisotropes Material, da die elastischen Eigenschaften und die mechanische Festigkeit des Knochens von der Orientierung der knöchernen Mikrostruktur abhängig sind.

Mit der Struktur der Spongiosa beschäftigte sich Singh [67]. Er unterteilt die Struktur des Knochens nach Form, Dicke und Orientierung der Trabekel in drei Klassen und insgesamt sieben Subklassen und zwar nach deren Zusammensetzung aus Platten und Stäben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Struktureinteilung des Knochens nach Singh [67]:

Typ	Balken / Stäbe	Dicke in mm	Länge in mm	Topographie	Bemerkung
I	Balken	0,08-0,14	1	Tiefere Anteile der distalen Bereiche der langen Röhrenknochen sowie in den Wänden der Cavitas medullaris	Keine bevorzugte Orientierung. Bilden Netzwerke.

Ila	Balken und Stäbe	0,1-0,2	1	Die Enden der langen Knochen. Außerdem im Os pubis und in der Scapula neben der Cavitas glenoidale.	Die großen Platten weisen Fenestrations auf. Struktur ähnlich wie Typ I, jedoch mit Balken.
Iib	Balken und Stäbe	0,5	mehrere Millimeter	Calcaneus	Die Platten haben eine bevorzugte Richtung, sind irregulär geformt und haben Fenestrations. Die kleinen Platten und Balken sind senkrecht zu den großen Platten orientiert und verbinden, ähnlich wie eine Leiter diese untereinander. Die Balken ersetzen die Platten in den Hauptlinien der Krafteinwirkung.
Iic	Balken und Stäbe	0,16-0,3	Mehrere Zentimeter	Gelenknah vorwiegend im distalen Femur.	Die Platten sind streng parallel orientiert und bewahren zu einander einen Abstand von 0,4-0,8mm. Sie verlaufen größtenteils senkrecht zur Gelenkfläche, manche aber auch parallel zur Oberfläche. Solchen Strukturen begegnet man an den Stellen, an denen die Kraftübertragungslinien klar definiert sind. Die Eindeutigkeit der Parallelität wird durch die verbindenden kleineren Platten und Stäbchen verwaschen.
IIIa	Platten	0,1-0,2	1	Gelenknah vorwiegend im distalen Femur.	Ähnliche Struktur wie Iia, die eingeschlossenen Räume kommunizieren alle frei miteinander, weil die Platten große Fenestrations aufweisen. Eine leichte Tendenz zu bevorzugter Orientierung ist erkennbar.

IIIb	Platten	0,12-0,24		Distale Tibia, gelenkflächennah, sowie das Trabekelwerk der Corpora vertebrae.	Oberflächliche Ähnlichkeit mit IIc. Schneidet man einen Würfel heraus, so hat man bei der Ansicht von einer Seite den Verdacht, dass diese Platten alle parallel verlaufen. Die zweite Seite zeigt ebenfalls mehr oder weniger parallel verlaufende Platten, die große Fenestrationsen enthalten. Die Ansicht von oben zeigt eine typische Honigwaben-Struktur mit Polygonen-Diameter von 0,7 bis 2,0mm.
IIIc	Platten	0,2-0,4	0,4-0,6	Dichter trabekulärer Knochen unterhalb der Gelenkflächen, z. B. im Femurkopf. Ebenfalls in den Corpora vertebrae cervicalis und in der Patella sowie der Diplöe der Kalotte.	Im Schnitt senkrecht zur Gelenkfläche entsteht der Eindruck von einer soliden Masse, die durch viele kommunizierende Räume fenestriert ist. Im Tangentialschnitt sieht man, dass die Platten, ähnlich wie bei IIIb, Hohlräume einschließen, außer dass sie dicker und kürzer sind. Honigwabenstruktur ist auch hier zu erkennen. Nur wenige Millimeter unterhalb der Gelenkfläche geht die Struktur in Typ IIc über.

Mullender und Huiskes [50] stellten die Hypothese auf, dass ein Regulationsmechanismus existiert, der für die Orientierung der trabekulären Architektur ausgehend von den Osteozyten verantwortlich ist. Die Osteozyten sollen im Kontakt mit Osteoklasten und Osteoblasten die Adaptationsvorgänge am Knochen steuern. Die Osteozyten spielen die Rolle eines Mechanorezeptors. Die Hypothese, dass Osteozyten Mechanorezeptoren seien und die Regulierung der Knochenmasse bestimmen, unterstützt die Wolff'sche Hypothese (Wolff [80]).

Von Meyer [73], beschrieb 1867 die Architektur des proximalen Femurs. Culmann hatte zur selben Zeit einen neuen Kran entwickelt und stellte fest, dass die Zeichnungen des Femurs, die von Meyer erstellt hatte, mit dem Bauplan seines Krans große Übereinstimmungen aufwiesen. Zusammen postulierten Culmann und von Meyer [73] die Theorie des

trajektoriellen Aufbaus des trabekulären Knochens. Wolff [80] ging einen Schritt weiter und postulierte in seinen Arbeiten in den Jahren 1870 bis 1894, dass nicht nur die Trabekel entlang der Richtung der Hauptbelastung ausgerichtet sind, sondern dass auch die Orientierung der Trabekel sich ändern könne, wenn sich die Richtung der mechanischen Belastung ändere. Außerdem postulierte er, dass der Knochen sich optimal an die Änderungen der Belastung adaptiere, so dass ein Minimum an Knochenmasse ausreichte, um der Belastung stand zu halten. 1881 beschrieb Roux, dass die Regulierung des Knochenumbaus eine positive Feedback-Schleife ist. Teile von Knochen, die mehr als andere unter der Einwirkung von äußeren Kräften stehen, erhöhen ihre Stärke und entlasten andere Anteile, die eventuell vollständig verschwinden. Die Apposition und Resorption würden über Zellen im Knochen reguliert werden. Hierzu sei die Größe der lokalen Belastung entscheidend (Huiskes [34]).

Parfitt [57, 58, 59, 60] unterschied einen schnellen und einen langsamen Knochenabbau und Wiederaufbau. Bei dem langsamen Knochenumbau (Remodeling) entstehen demnach zunächst beim Abbau kleine Gruben in den Knochen, die mit neuem Knochen aufgefüllt werden. Bei dem schnellen Abbau entstehen tiefe Gruben ausgehend von der Oberfläche des Knochens, die mit neuem Mineral aufgefüllt werden. Bei schnellem Knochenabbau können Fenestrierungen innerhalb der Knochentrabekel entstehen, das heißt, dass dünne Trabekel dabei die Verbindung zum Nachbartrabekel vollständig verlieren können. Dadurch sind im Querschnitt des Knochens freistehende Trabekel ohne Verbindung zum Nachbartrabekel sichtbar.

## 1.2. Mineralisierter Knochenanteil

Firoozbakhsh und Aleyaasin [19] haben sich in einer theoretischen Arbeit mit dem Remodeling der Knochenstruktur in einem Areal befasst, das unter gleicher einwirkender Kraft von außen bei ungleicher Verteilung dieser äußeren Kraft unterschiedliche Strukturen formiert. Die analytischen Ergebnisse sind:

1. Lokale Konzentration von Kompression verursacht im Knochen die Entwicklung einer höheren Knochendichte.
2. Stellen, die unter Zugkräften stehen, werden resorbiert und entwickeln eine kleinere Dichte.



3. Die Menge des endgültigen Wiederaufbaus und die Geschwindigkeit des Wiederaufbaus des Knochens nach einer Verletzung sind abhängig von der Form des ursprünglichen Defektes.
4. Die Menge der zuletzt resorbierten Knochen und die Dauer der Resorption sind kleiner im Vergleich zu den Bereichen, die aufgebaut werden.
5. Die Geschwindigkeit der Entwicklung einer Inhomogenität um ein Loch im Knochen ist am Anfang sehr hoch und wird in der darauf folgenden Zeit immer geringer.
6. Die Inhomogenität nimmt um so mehr ab, je weiter man sich von der Verletzungsstelle des Knochens entfernt.

Carter [10,11] geht von zwei oder mehr parallel funktionierenden Systemen der Regulierung der Knochenmasse aus. Bei der wiederholten Belastung von Knochen sind nach seiner Meinung die mechanisch verursachten Mikrofrakturen als ein Stimulus aufzufassen, um an deren Stelle durch Osteoklasten frakturiertes mineralisiertes Gewebe abzubauen und durch Osteoblasten erneut angepasste Knochenanteile anzubauen. Bei fehlender mechanischer Belastung bauen die Osteoklasten mineralisiertes Gewebe ab und es entstehen osteoporotische Knochenstrukturen. Wenn die Mikrofrakturierung sich in kurzer Zeit zu oft wiederholt und die Zeit zur Anpassung nicht gegeben ist, entstehen Ermüdungsbrüche, die vor allem in den Ossa metatarsalia auftreten.

Ein entscheidender Faktor bei der Bewertung der Stabilität des Knochens ist der Anteil des mineralisierten Knochens am Gesamtgewebe. Zur Beschreibung des Mineralisierungsgrads und der Struktur des Knochens werden verschiedene Methoden angewandt. Man unterscheidet zwischen nicht invasiven und invasiven Untersuchungen. Die radiologischen Methoden sind meist nicht invasiv, jedoch je nach Methode mit verschieden hoher Strahlenbelastung behaftet. Zu erwähnen sind hier die Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA, Osteodensitometrie), Computertomographie und die Magnetresonanz-Tomographie. Die Histomorphometrie ist eine invasive Methode, die nur an Schnitten von Knochenproben möglich ist, jedoch sehr viel präziser als die verschiedenen radiologischen bildgebenden Verfahren ist.

### 1.2.1. DXA

Eine nicht invasive klinische Methode zur Bestimmung des mineralisierten Anteils des Knochens ist die „Dual Energy X-Ray Absorptiometry“ oder Osteodensitometrie. Bei der Röntgendurchleuchtung ist die Menge der absorbierten Strahlung proportional zur Knochenmineraldichte. Die DXA ist eine wenig strahlenbelastende Methode zur Verlaufskontrolle des Mineralgehaltes des Knochens ohne Verifizierung der einzelnen Knochenstrukturen. Die Resultate werden als BMD (Bone Mineral Density, Knochenmineraldichte) zusammengefasst.

Yang et al. [82] definieren die in DXA berechnete Knochenmineraldichte - bone mineral density - (BMD) in  $[g/cm^2]$  als die Flächendichte, die aus dem Quotienten von Knochenmineralanteil (Bone Mineral Content (BMC) in [g]) und der anterioposterioren Knochenfläche (bone area (BA) in  $[cm^2]$ ) berechnet wird:

$$BMD = BMC / BA.$$

Mayoux-Benhamou et al. [48] stellten mittels DXA fest, dass die BMD-Werte bei Sportlern signifikant höher sind. Die Autoren schlussfolgern, dass sowohl Kompressions-, als auch Zugkräfte die Knochenmineraldichte des Knochens beeinflussen.

Andere Autoren, die DXA zur Bestimmung des Knochenmineralanteils eingesetzt haben, sind Cody [13], Engh et al [16], Heilmann et al. [31], Oden [55], Sabo et al. [65], Trevisian et al. [70] und Y. Wu et al. [81].

### 1.2.2. CT, MRT

Die erste Arbeit, die sich mit der dreidimensionalen Struktur des Knochens mittels Computertomographie (CT) beschäftigte, wurde von Feldkamp et al [17] durchgeführt. Hierbei wurde eine Serie von zweidimensionalen Bildern mittels eines bildverarbeitenden Programms in ein Gesamt-3D-Bild umgerechnet.

Zur Evaluierung der Knochenfestigkeit werden BV / TV- Werte (Bone volume / Tissue volume, Knochenanteil am Gesamtpräparat-Volumen) vielfach bestimmt. Sie wurden auch herangezogen, um CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanz-Tomographie) als neue Methoden für die Auswertung der trabekulären Struktur zu etablieren. So haben

Genant et al. [24], Goulet et al [29], Ito et al. [35], Keaveny und Hayes [36], Lang et al. [41], Müller et al [52, 53] und Uchiyama et al. [72] histologische Bilder mit hochauflösenden CT-Bildern verglichen. Müller et al. [52, 53] verglichen BV/TV-Werte mittels CT und Histomorphometrie und fanden ein Verhältnis von durch CT ermittelten Werte zu den histomorphometrisch ermittelten Werten von 0,9 bis 1,1. Eine starke Korrelation der beiden Methoden war bei einem R-Wert von 0,83 zu verzeichnen.

Müller et al. [52, 53] haben CT-Bilder mit einem Mikrocomputertomogramm erstellt und die zweidimensionalen Aufnahmen zu einem 3D-Bild umgerechnet. Hierbei war ein deutlicher struktureller Unterschied zwischen plattenähnlicher Struktur von Knochen bei einem gesunden jungen Mann im Gegensatz zu den stabähnlichen Strukturen des dünneren und rarefizierten Trabekelwerks einer 73jährigen, an Osteoporose leidenden Frau, zu sehen.

Ein Problem der CT ist die geringe Auflösung der Bilder, so dass die Trabekel im Einzelnen nicht dargestellt werden können. Mitton et al. [49] und Feldkamp [17] beschrieben bei CT-Bildern mit einer Auflösung von 70  $\mu\text{m}$ , dass die Auflösung geringfügig kleiner ist als die durchschnittliche Dicke der Trabekel (100 bis 150 Mikrometer). Chevalier et al. [12] verwiesen auf die Zunahme der Strahlenbelastung der Patienten bei höherer Auflösung der CT-Bilder. Durand et al. [15] setzten hingegen eine ultra-hoch-auflösenden CT bei einer Auflösung von 170  $\mu\text{m}$  bei einer akzeptablen Strahlenbelastung des Patienten ein. Ein anderes Problem in der Bildgebung bei Computertomographie sind die Metallartefakte. Sokiranski [68] zeigte einen Weg zur Metallartefaktreduzierung in der Computertomographie am Beispiel der Hüftendoprothese.

Einige Autoren wie Genant et al. [24], Oden et al. [55], Majumdar et al. [43, 44 ] und Wehrli et al. [74, 75, 76] haben mittels Magnetresonanz-Tomographie (MRT) die Architektur des Trabekelwerks dargestellt und beschrieben. Nach Y. Wu et al. [81] ist auch bei der MRT das Hauptproblem die geringe Auflösung. Die Auflösung der Bilder lag bei 2 mm, so dass kleinere Strukturen nicht erfasst werden konnten.

### 1.2.3. Histomorphometrie

Die Gestaltmessung der unterschiedlichen Substrukturen eines histologischen Präparates wird Histomorphometrie genannt. Die zuvor eingebetteten, geschnittenen, und speziell gefärbten

histologischen Präparate eines Organs, wie Knochen, werden mit Hilfe eines Mikroskops vergrößert dargestellt und die einzelnen Strukturen wie z. B. Trabekel, Kortikalis, Zement, die einzelnen unterschiedlichen Zelltypen vermessen. Gemessen wird üblicher Weise die Oberfläche und die Fläche des Präparates, gegebenenfalls die Länge, Anzahl oder auch die Richtung der einzelnen Objekte. Eine ausführliche Beschreibung der Histomorphometrie hat Gross [30] publiziert.

Die Grundsätze der automatischen Bildverarbeitung wurden von Powley et al [62]

festgelegt. Demnach sind die fünf grundlegenden Schritte bei der Bildverarbeitung folgende:

1. Herausarbeitung des zu analysierenden Objekts.
2. Analyse der Textur.
3. Die Segmentierung der Daten.
4. Die Repräsentation des Modells oder des Objekts.
5. Die Zusammenführung der Modelle.

Mit der Entwicklung der computergestützten Bildbearbeitung war es erst in den letzten Jahren möglich, halbautomatische und automatische Verfahren zur Messung von einzelnen histologischen Strukturen einzusetzen. Bei den halbautomatischen Verfahren entscheidet der Untersucher, welche Strukturen in welchem Ausmaß berechnet werden sollen. Je nach Computer und Programm ist hier die Berechnung von Flächen, Längen oder Winkeln zwischen zwei Elementen möglich, wobei der Untersucher jeweils die Elemente einzeln definiert und der Computer die Berechnung übernimmt. Bei den vollautomatischen Verfahren, bei denen der Computer selbständig arbeitet, wird meist ein Verlust an Präzision mit dem Vorteil der schnelleren Bearbeitung erkaufte. Hier ist eine optimale Vorbereitung der histologischen Präparate und eine gute färberische Differenzierung mit einer hinreichenden Kontrastierung der einzelnen Gewebe des Präparates unerlässlich.

Um eine möglichst hohe Präzision zu erreichen, ist für diese Arbeit ein halbautomatisches Verfahren gewählt worden.

Über die Methodik der Histomorphometrie gibt es einige Literaturbeiträge, die ausführlich die Zusammensetzung der Gerätschaften beschreiben. Einen ähnlichen Aufbau des Morphometer-

Apparates und eine entsprechende Aufbereitung der histologischen Schnitte beschreiben Akhter et al [1], Bagi et al. [3], Beck et al. [5], Gross [30], Korstjens et al. [39, 40], Müller et al [52, 53], Polig und Jee [61], und Wigianto et al. [79] .

Wigianto et al. [79] haben die 2-dimensionalen Bilder zu einem einzigen 3D-Modell summiert.

Snyder und Hayes [69] haben sagittale und axiale Schnitte aus dem Femur herausgenommen und analysiert, um auf diese Weise die unterschiedlichen strukturellen Eigenschaften im dreidimensionalen Raum zu berücksichtigen (Abb. 1). Die Ergebnisse stimmten mit den bis dato bekannten zweidimensionalen Berechnungen überein.

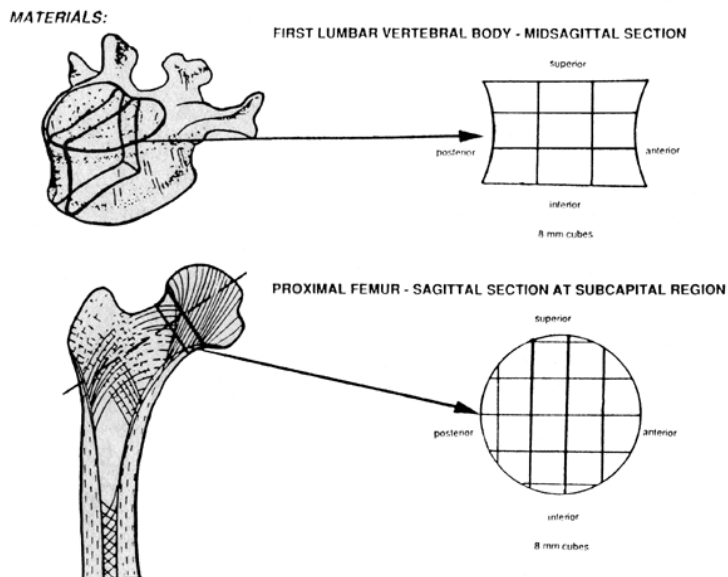


Abb. 1: Snyder et al. [69]

### 1.3. Architektur der Trabekel

#### 1.3.1 Anisotropie

Isotrop heißen Körper mit gleichen physikalischen, besonders optischen Eigenschaften in allen Richtungen. Isotrop sind die amorphen Stoffe, z. B. Glas, ferner die Flüssigkeiten und Gase. Anisotrop, d.h. nicht-isotrop, sind die meisten Kristalle und durchsichtigen Kunststoffe (Brockhaus[7]). Anisotrop sind Strukturen, die eine Vorzugsrichtung haben. Haben die Bestandteile einer Struktur keine bevorzugten Verlaufsrichtungen, so sind sie isotrop. Die

mechanischen Eigenschaften des Knochens sind direkt auf die Eigenschaften der Trabekel und deren Architektur sowie auf die Corticalis zurückzuführen. Insofern ist die Frage der Anisotropie des Knochens entscheidend für die Erforschung der Biomechanik des Knochens. Im allgemeinen gilt das Trabekelwerk als anisotrop (Martens et al [46], Majumdar et al. [43, 44], Turner [70]). Knochen ist nach Carter und Spengler [9] anisotrop, da die elastischen Eigenschaften und die Stabilität des Knochens unter Berücksichtigung der Belastung von der Orientierung der Mikrostruktur des Knochens abhängig sind. Korstjens et al. [39, 40] beschreiben, dass der Knochen anisotrop ist und die Organisation und Verteilung der Trabekel, genauer gesagt die Architektur der Trabekel, eine höhere Bedeutung für die Materialeigenschaften hat als die Knochenmenge. Laut Martens et al. [46] ist die Anisotropie eine Funktion der Position der Strukturelemente.

Ein großes Problem ist die Methode zur Bestimmung der Anisotropie. Da die manuelle Winkelbestimmung zur Beurteilung der Orientierung der Trabekel in den histologischen Schnitten extrem aufwendig ist, haben die Forscher bislang nur sekundäre Merkmale bestimmt, die eine Aussage über die Anisotropie möglich machen. Ein Beispiel ist die Methode der mittleren Schnittpunkt-Längen (Mean Intercept Length) „MIL“, die weiter unten behandelt wird.

Wir haben eine histomorphometrisch basierte Methode entwickelt, mit der man die Orientierung der einzelnen Trabekel im Querschnitt des Knochens bestimmen kann.

Turner [70] hat die Hypothese aufgestellt, dass die Bruchspannung im trabekulären Knochen uniform verteilt und isotrop ist. Bei dieser theoretischen Arbeit nimmt er an, dass die trabekuläre Struktur sich so anpasst, dass die resultierende Spannung nach Belastung des Trabekelwerkes isotrop verteilt ist. Die Spitzenspannung wird dabei stets abgebaut und die Bruchspannung bleibt überall uniform. Er hat festgestellt, dass 90% der berechneten Bruchspannungswerte durch die Formel „ $\rho^3 H^3$ “ erklärt werden können, wobei „ $\rho$ “ die vorhandene Dichte und „ $H$ “ die genormte Anisotropie-Konstante (auch „fabric“ genannt) ist. Diese Formel korreliert auch zu 70% mit den Werten des Young'schen Elastizitäts-Modulus (auch E-Modulus genannt, Erläuterung im Anhang) des Knochens. Für die Berechnung des genormten Anisotropiewertes „fabric“ führt er eine Formel an, in der die Dichte des Knochens und sogenannte „Mean Intercept Length“ eingehen.

Majumdar et al. [43, 44] haben herausgefunden, dass bei zwei Objekten mit ähnlichen Werten für BV/TV (Knochenvolumen bezogen auf das Gesamtvolumen, Definition siehe oben) aber unterschiedlicher Anisotropie ein signifikant unterschiedlicher E-Modulus berechnet werden konnte. Dies besagt, dass die biomechanische Eigenschaft des Knochens nicht nur über die Knochenmineraldichte allein, sondern auch über Anisotropie-Faktoren definiert werden muss.

Martens et al [46] haben das Trabekelwerk von Femora auf Druckfestigkeit geprüft und festgestellt, dass erstens der trabekuläre Knochen anisotrop ist und zweitens die Anisotropie in verschiedenen Regionen des Knochens unterschiedlich ist.

### 1.3.2 Orientierung der Trabekel

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts haben Meyer und Wolff beobachtet, dass die trabekuläre Struktur eine gut gestaltete Architektur besitzt, die in enger Beziehung zur Statik des Knochens steht. Sie stellten die Hypothese auf, dass die trabekuläre Anordnung entlang den Kräfte-Trajektorien erfolgt, das heißt, dass die Orientierung der Trabekel davon abhängt, ob Kompressions- oder Zugspannungen herrschen. Diese Hypothese wurde auch als Wolff'sches Gesetz bekannt. Sie besagt, dass die Architektur des trabekulären Knochens die mechanischen Eigenschaften bestimmt.

Die einzigen Arbeiten, in denen die Orientierung der Trabekel bestimmt wurde, sind die von Korstjens et al. [39, 40] und Osborne et al. [56]. Allerdings untersuchten Korstjens et al. [39, 40] die Veränderung der Orientierung der Trabekel im distalen Radius bei Kindern im Wachstumsalter. Osborne et al. [56] haben die bevorzugte Orientierung von Trabekelgruppen des Femur-Schenkelhalses während des Wachstumsalters bestimmt. Beide Gruppen bestimmten die Orientierung von Trabekelgruppen mittels planer Röntgenaufnahmen.

Osborne et. al. [56] unterscheiden 5 Gruppen von parallel verlaufenden Trabekelgruppen am proximalen Femur (Abb.2):

1. Die primäre mediale Gruppe, welche von dem medialen Anteil des oberen Schaftendes ihren Ursprung nimmt und breit gefächert in den Femurkopf ausstrahlt.
2. Die sekundäre mediale Gruppe, die von den medialen Anteilen des oberen Femurschaftendes ausgeht und nach schräg lateral in Richtung Trochanter major verläuft.

3. Die primäre laterale Gruppe, die von den lateralen Abschnitten des oberen Femurschaftes ihren Ursprung nimmt und in einem bogigen Verlauf über den oberen Schenkelhals in den Femurkopf ausstrahlt.
4. Die sekundäre laterale Gruppe, die distal von 3. ihren Ursprung nimmt und nach oben medial in die tieferen Abschnitte des Femurkopfes ausstrahlt.
5. Die trochanterische Gruppe, die kurvenförmig von den lateralen oberen Schenkelhalsanteilen in den Trochanter major ausstrahlt.

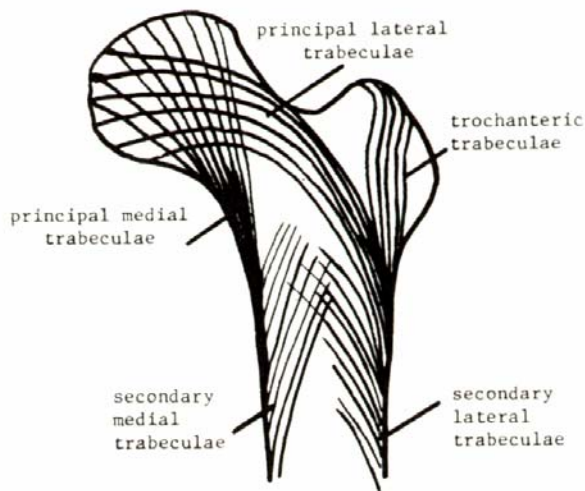


Abb. 2: Orientierung der Trabekel des Femurs, Einteilung nach Osborne et al [56] nach planen Röntgenaufnahmen.

Ford und Keaveny [20] haben Bruchkriterien bei Anwendung von Scherkräften an Tibiae von Rindern gemessen und festgestellt, dass Scherkräfte einen wichtigen Faktor bei der Fraktur von Knochen darstellen, wenn beispielsweise bei einem seitlichen Fall auf die Hüfte die Kräfte nicht entlang der Vorzugsrichtung der Trabekel wirken.

Rockoff et al [64] haben von planen Röntgenaufnahmen des distalen Radius die Orientierung der Trabekel bestimmt. Bei normalen Knochen war die Orientierung hauptsächlich entlang der Longitudinalachse des Knochens gerichtet. In Proben aus einem osteoporotischen Knochen war dagegen keine Hauptorientierung bzw. bevorzugte Richtung der Trabekel feststellbar.

Hert [33] hat folgende Erklärung für die Orientierung der Trabekel:



„Die sekundäre Spongiosa ist netzwerkartig so angeordnet, dass man innerhalb der Spongiosa verschiedene parallel verlaufende Systeme unterscheiden kann. Betrachtet man einen Trabekel innerhalb eines Knochens mit einer konvexen Gelenkfläche, dann wirken die Kräfte an diesem Trabekel stets aus der proximalen Richtung. Stellt man diese Kräfte als Vektoren dar, ist die Summe der aus unterschiedlichen Richtungen wirkenden Faktoren ein Konus (Trichter), dessen Basis proximal liegt und die Spitze des Konus auf diesen Trabekel gerichtet ist (Abb. 3). Die Orientierung der Trabekel verläuft parallel zu den äußersten Vektoren dieses Konus. Dadurch entstehen auch Trabekelsysteme, die in sich parallel verlaufen und vor allem eine schräge Orientierung von proximal nach distal haben. Diese Systeme sind wie ein Netzwerk ineinander konnektiert. Dadurch wird eine von lateral schräg auftretende Kraft durch das Trabekelsystem getragen, das parallel entlang dieser Krafteinwirkungsrichtung verläuft. Eine entsprechend von medial schräg auftretende Kraft wird auf ein anderes System übertragen, das ebenfalls entlang der Krafteinwirkung ausgerichtet ist. Alle anderen Kräfte zwischen Extremitäten werden von beiden Systemen gleichzeitig abgefangen und gleichzeitig auch an die Kompakta weitergeleitet.“

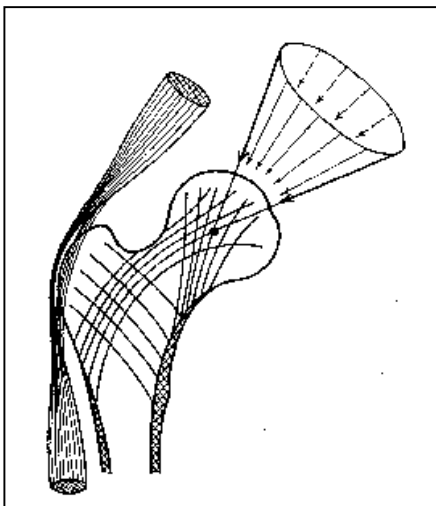


Abb. 3: Haupt-Trabekelsysteme nach Hert [33]

Cody et al. [13] haben versucht, bei der Prüfung der Kompressionsfestigkeit den Faktor der unterschiedlichen Orientierung der Trabekel mit einzubeziehen. Ein Femur wurde entlang der anatomischen Horizontalachse röntgenologisch aufgenommen, so dass Femurkopf und Femurhals im Querschnitt untersucht wurden, genannt „Neck-Orientiation“. Kontralateral

wurde entlang der anatomischen Längsachse des Femurs untersucht, genannt „Trabekular Orientation“ (Abb. 4).

Die Orientierung der Würfel aus den trabekulären Knochenbereichen entlang der primären Druckverteilungsräume im Femurhals war ein signifikanter Faktor für die mechanischen Eigenschaften der Trabekel in diesem Bereich. Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Knochendichte.

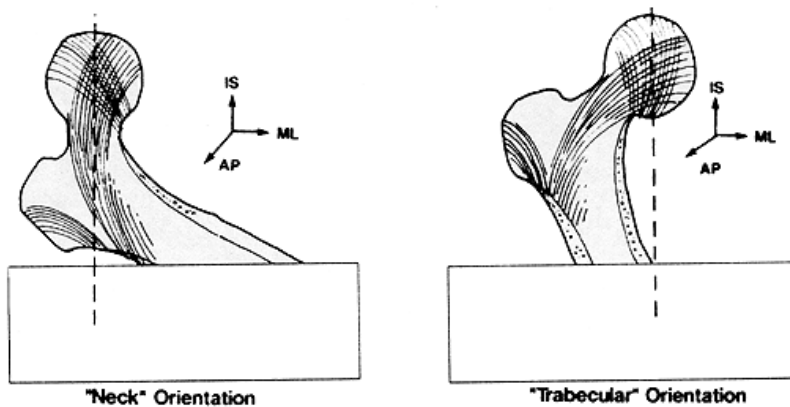


Abb. 4: Eine Methode zur richtungorientierten Messung nach Cody et al. [13]

Oden et al. [55] fanden, dass die trabekuläre Orientierung eine große und signifikante Auswirkung auf die Festigkeit des Knochens hat und ein wichtiger Faktor in der Prognose von Frakturen sein kann.

### 1.3.3. MIL, Methode der mittleren Schnittpunktängen (Mean Intercept Length)

Whitehouse und Dyson [77,78] führten eine Methode ein, um die Anisotropie des Knochens zu quantifizieren. Sie ist genannt Methode der mittleren Schnittpunkt-Längen (mean intercept lengths, MIL). Ein durchsichtiges Papier mit 3 Gruppen von parallel verlaufenden Linien wurde über die Abbildungen von Knochenpräparaten gelegt. Der Winkel zwischen den Gruppen von Linien betrug  $120^\circ$ , d. h. die Linien waren in  $0^\circ$ -,  $120^\circ$ - sowie  $240^\circ$ - ausgerichtet. Es wurden die Kreuzungspunkte zwischen diesen Testlinien und dem Knochen-Markraum-Interface bestimmt. Mit dem Abstand zwischen den Testlinien „h“ [mm] und der Anzahl der Kreuzungspunkte „ $p_A$ “, wurde die „orthogonal projizierte Länge der Grenzschicht pro Maßeinheit „ $j_A$ “ berechnet:  $j_A = h \cdot p_A$ .

„ $J_A$ “ mit dem Vergrößerungsfaktor multipliziert ergibt „ $J_A$ “. Die totale Grenzschicht-Oberflächenlänge in  $\text{mm/mm}^2$  an der untersuchten Präparatfläche „ $B_A$ “ über alle 3 Testliniengruppen, wird von den Autoren berechnet als  $B_A = \pi / 2 \times J_A$ .

Der Fehlerquotient soll im Durchschnitt der drei Messungen effektiv limitiert werden.

Stellt man sich also vor, dass sich ein Punkt entlang einer geraden Linie in einer bestimmten Richtung in der Schnittebene bewegt, dann sind die Strecken, die dieser Punkt an dem Knochen abfährt, die sogenannte MIL (mean intercept length). Wandert nun dieser Punkt entlang der Längsachse eines Trabekels, so ist ein Maximalwert zu verzeichnen. Trifft dieser Punkt schräg auf einen Trabekel, ist die MIL kleiner. Trifft dieser Punkt den Trabekel senkrecht, ist die MIL noch kleiner. Somit ist die MIL abhängig von der Richtung des Trabekels. Die MIL ist folgendermaßen definiert für die Punkte, die sich bei einem Winkel ( $\omega$ ) entlang der vorgegebenen Richtung  $L_b(\omega)$  bewegen:

$$L_b(\omega) = (A_{Ab}) / (\frac{1}{2} J_A(\omega)).$$

$A_{Ab}$  ist die relative Knochenfläche in der Schnittebene von dem Präparat und  $J_A(\omega)$  ist die orthogonal projizierte Länge der spezifischen Grenzoberfläche.

Wenn die MIL-Werte in einem polaren Diagramm eingetragen werden, entsteht eine Ellipse. Der Wert, der den Grad der Anisotropie angibt, ist R, wobei R das Verhältnis von der langen zu der kurzen Achse der Ellipse ist (Abb. 5).

Experimentelle Werte für R sind bei isotropen Strukturen bei 1 und bei anisotropen Strukturen bei 2.

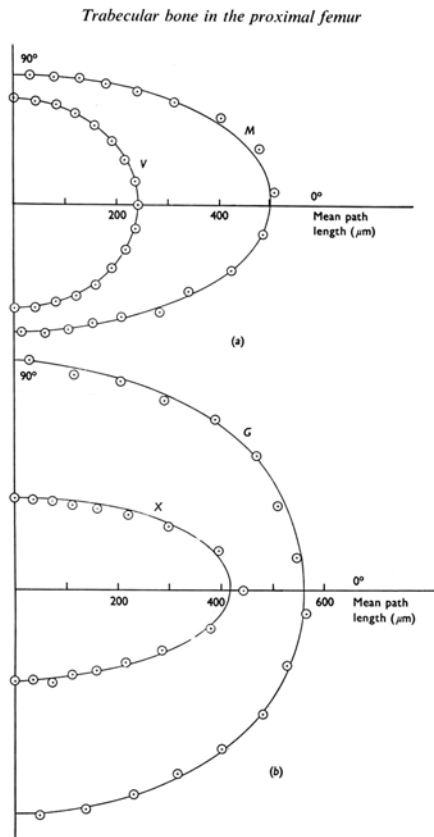


Fig. 15. Polar diagrams of the distribution of mean path lengths in bone: (a) in region M, section 1A, and V, section 1D; (b) in region G, section 1B, and X, section 1G. The fitted curves are ellipses.

Abb. 5: MIL nach Whitehouse et al. [77]

Synder und Hayes [69] verwendeten eine etwas veränderte Definition der MIL:

$$L_b(\omega) = 2 ( A_{Ab} ) / L_L(\omega)$$

$A_{Ab}$  = Knochendichte (apparent bone density)

$L_L(\omega)$  = Anzahl der Kreuzungen zwischen den Testlinien und Knochenmark-Knochen-Interface bezogen auf die Gesamtlänge der Testlinien.

$\omega$  = Winkel der Testlinien im Koordinatenkreuz

Auch hier ergibt sich eine Ellipse für anisotrope Strukturen, wenn das Ergebnis in einem polaren Koordinatenkreuz eingetragen wird. Nach diesen Autoren ist die längste Achse der Ellipse kongruent mit der Hauptorientierung der Trabekel.

Falls die Testlinien parallel zu den Trabekeln verlaufen, ist der  $L_b(\omega)$  –Wert am größten. Wenn diese Testlinien schräg oder senkrecht zu den Trabekeln verlaufen, wird  $L_b(\omega)$  kleiner.

Diese Berechnung wird benutzt, um die Richtung der Trabekel anzugeben und das Maß der Anisotropie zu bestimmen.

Goulet et al [29] haben die MIL folgendermaßen definiert:

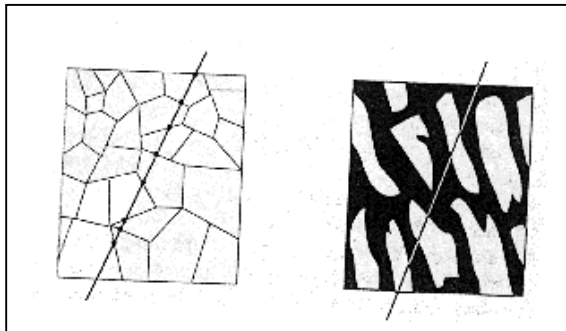
$MIL = 2 \times (\text{Knochenvolumenanteil} / \text{Anzahl der Abschnitte der Testlinie zwischen den Kreuzungspunkten})$ .

Es wurde dann ein Faktor, der sog. „Degree of Anisotropy“ (DA, Grad der Anisotropie) definiert, der sich aus dem Maximum-MIL (MIL 1) geteilt durch Minimum-MIL (MIL 3) berechnet:

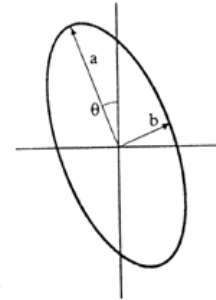
$$DA = MIL\ 1 / MIL\ 3.$$

Der Wert des „Degree of Anisotropy“ (DA) korrelierte signifikant ( $p < 0,05$ ) mit der Anzahl der Trabekel sowie mit dem Anteil des Knochenvolumens am Gesamtvolumen (BV / TV). Es konnte eine starke Korrelation bei einem R-Quadratwert von 0,90 zwischen dem Logarithmus von MIL-Werten und Logarithmus des E-Modulus festgestellt werden. Wenn man Knochenvolumenanteil am Gesamtvolumen (BV/TV), Mean Intercept Length und DA (Degree of Anisotropy) zusammen bestimmt, sind alle Werte statistisch nachgewiesen direkt abhängig von der Richtung der Trabekel.

Für die Berechnung des genormten Anisotropiewertes (Fabric) führt Turner [70] eine Formel an, in der die Dichte des Knochens und sogenannte Mean Intercept Length eingehen. Durchmesser des Ellipsoids, die als Eintragung der MIL-Werte in einem polaren Koordinatenkreuz entstehen, ergeben demnach den sogenannten Eigenwert des sogenannten Fabric-tensors, der als Maß für Anisotropie angenommen wird (Abb.6).



Stereologische Längen in Ein-Phasen- und Zwei-Phasen-Strukturen wie trabekulärer Knochen. MIL in einer Ein-Phasen-Struktur ist die durchschnittliche Länge zwischen zwei Kreuzpunkten auf einer Testlinie (Kreuzungspunkte sind als schwarze Punkte hervorgehoben), oder auch als  $1/P_L$  ausgedrückt, wobei  $P_L$  für die Anzahl der Kreuzungspunkte pro Testlinieneinheit steht. Es gibt zwei grundlegende Längen im trabekulären Knochen: Die durchschnittliche Länge der Testliniensegmente, die über den Trabekeln sich befinden (In weiß hervorgehoben) und die durchschnittliche Länge der Testliniensegmente, die über Knochenmarkraum zu liegen kommen, also die schwarzmarkierten Segmente.



Darstellung des Anisotropie-Grades der Architektur des trabekulären Knochens. Die Ellipse, rechts im Bild, zeigt graphisch das Ergebnis des links dargestellten Präparates. „a“ und „b“ sind die Haupt- und Nebenachsen der Ellipse und  $\theta$  ist der Winkel zwischen dem Koordinatensystem der Messergebnisse (Trabekel-Verlaufsrichtung) und dem Koordinatensystem des kompletten Präparates.

Abb. 6: MIL, berechnet nach Turner [70]

Goldstein et al. [26] haben als Maß für die Orientierung der Trabekel in den  $\mu$ -CT-Bildern auch die MIL gewählt. Zwei Proben mit ähnlichen BV/TV-Werten und unterschiedlicher Anisotropie hatten zwei graphisch unterschiedliche Ergebnisse (Abb. 7).

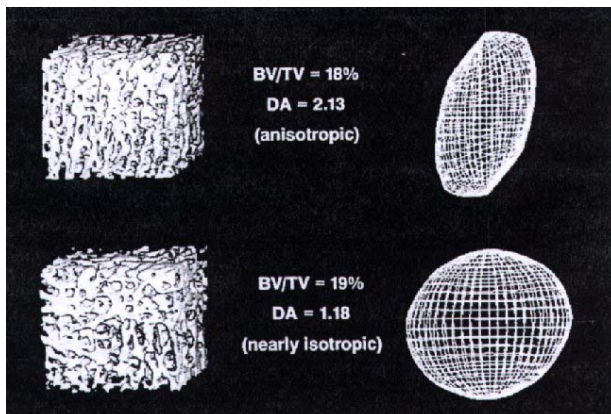
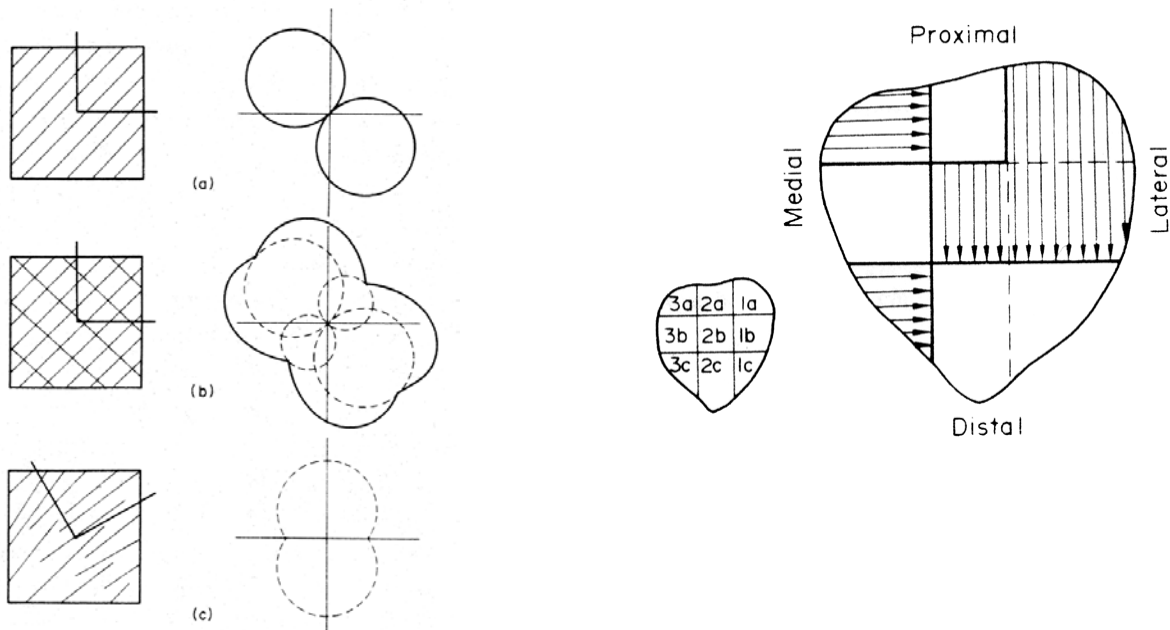


Abb. 7: MIL nach Goldstein [26]

Die Darstellung der MIL-Werte der nahezu isotrop strukturierten Würfel zeigen sich in einer kugeligen Form, die der anisotropen in einer ovalären Form.

Auch Oden et al. [55] sowie Majumdar et al. [43, 44] haben die Trabekelstruktur des Knochens bestimmt und die MIL als Maß der Orientierung der Trabekel berechnet.

Raux et al. [63] haben die Orientierung der Trabekel in der Patella nach einer Methode bestimmt, die „rose of the number of intersections“ benannt wird. Die Methode ist stark an der Methode „Mean Intercept Length“ angelehnt. Es wird ein quadratischer Messbereich bestimmt. Über das Bild von diesem Messbereich legt man eine vordefinierte Testlinie, in diesem Fall 3 Testlinien, die einen rechten Winkel bilden. Anschließend werden die Winkel gemessen, die die einzelnen Trabekel mit dieser Testlinie bilden. Das Ergebnis wird auch hier in einem polaren Koordinatenkreuz aufgetragen (Abb. 8). Die Abbildung im polaren Koordinatenkreuz gibt die Hauptorientierung der Trabekel an.



Anzahl der Kreuzungspunkte zwischen den Strukturelementen und den Testlinien versus Winkel der Testlinien werden in einem polaren Koordinatensystem eingetragen. Beispiele:

- A) Eine Verlaufsrichtung der Strukturelemente, Grad der Orientierung (degree of orientation) beträgt 100%,
- B) Zwei Verlaufsrichtungen, beide Grade der Orientierungen betragen 100%.
- C) Eine Verlaufsrichtung, Grad der Orientierung ist kleiner als 100%.

Die Patella wurde in verschiedene Messbereiche eingeteilt. Die „Rose of the number of the intersections“ zeigte eine Änderung der Hauptverlaufsrichtung der Trabekel von medial nach lateral. In medialen Messbereichen war eine horizontale bis schräge Verlaufsrichtung der Trabekel messbar, hingegen waren in den lateralen Bereichen mehr vertikal verlaufende Trabekel vorhanden.

Abb.8: Rose of the number of intersections nach Raux [63]

Geraets [25] hat zur Quantifizierung der Orientierung der Trabekel zwei Methoden miteinander verglichen: Die neu definierte „Line Fraction Deviation (LFD)“ und MIL.



Es wurde der Anteil der hellen Pixel entlang einer Summe von in kurzen Abständen parallel verlaufenden Linien berechnet, woher auch der Begriff LFD -Line Fraction Deviation- stammt. LFD ist die Standardabweichung der Fraktion der hellen Pixel, die auf den einzelnen Linien vorkommt. Trägt man nun die LFD-Werte, so ähnlich wie das für MIL-Werte bereits gemacht wurde, in ein Polarkoordinatensystem ein, entstehen bei isotropen Untersuchungsmaterialien immer annähernd symmetrisch aufgebaute Strukturen bzw. Zeichnungen in dem Polarkreis (Abb. 9). Bei anisotropen Untersuchungsmaterialien sind die Grafiken in dem Polarkreis nicht mehr symmetrisch. Der Vorteil von LFD gegenüber MIL ist, dass LFD sehr viel sensitiver ist und allein durch die Beobachtung der Grafiken im Polarkoordinatensystem schon eine Aussage über isotropieverhaltendes Material getroffen werden kann.

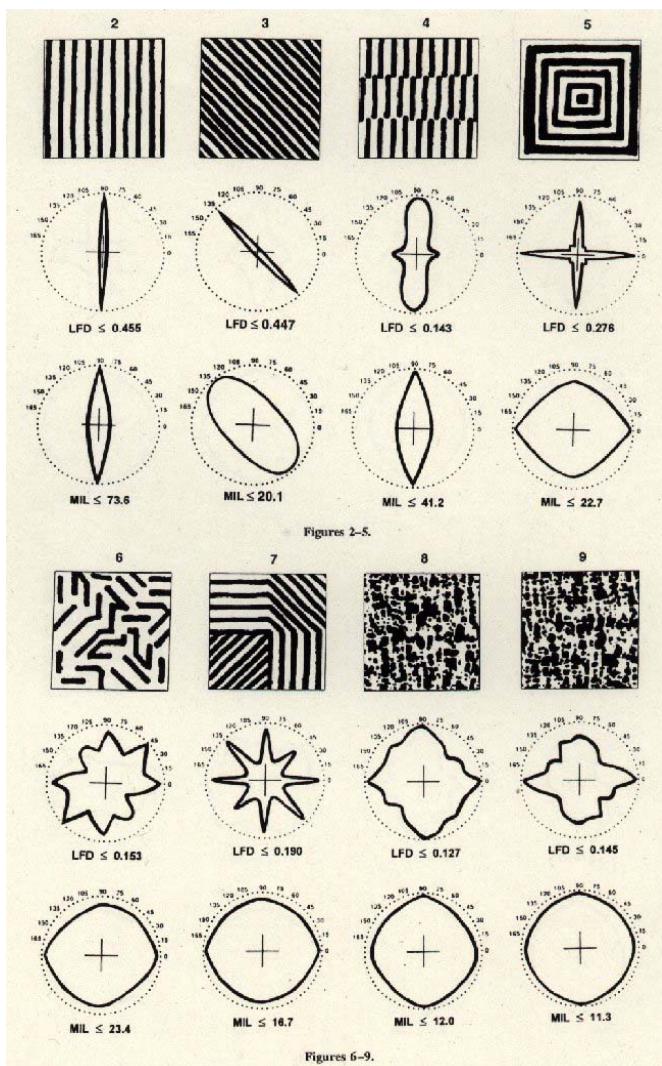


Abb. 9: LFD im Vergleich zu MIL nach Geraets [25].

Cruz-Orive et al. [14] führte eine ähnliche Methode wie MIL aus der Werkstoffkunde ein, um die Anisotropie des Knochen trabekelwerkes zu beschreiben: „Star Volume Distribution“. Bei einem anisotropen Material sind zwei oder mehr Bestandteile einer Struktur inhomogen verteilt. Man Betrachtet innerhalb einer aus mehreren Bestandteilen zusammengesetzten Struktur (z.B. Trabekel, Knochenmark, Weichgewebe, etc.) einen einzigen wie z. B. Trabekel. Zwei beliebige Punkte  $x$  und  $u$  innerhalb der Struktur werden gewählt. Man stelle sich nun vor, dass ein Lichtstrahl von dem Punkt  $x$  in der Richtung  $u$  dreidimensional strahlt. Der Anteil des Volumens dieses Lichtkegels, der aus dem betrachteten Material besteht (Trabekel), multipliziert mit  $4\pi$ , ist ein Maß für die Anisotropie des Materials.

#### 1.4. Biomechanik

Die mechanischen Eigenschaften von trabekulären Knochen haben eine sehr große Bedeutung für die Implantat-Überlebenszeit. Deshalb ist es Ziel der verschiedensten Untersuchungen am trabekulären Knochen, die Zusammenhänge von mechanischen Eigenschaften und Mechanismen der Reaktion des Knochens auf Veränderungen in seiner Umgebung zu verstehen. Eine Methode ist der Kompressionstest.

Obwohl wir keine direkte biomechanische Testung durchgeführt haben, ist eine Auseinandersetzung mit der Biomechanik des Knochens in dieser Arbeit unabdingbar. Ohne Beachtung der Biomechanik ist die Berechnung der Anisotropie des Knochens nicht sinnvoll.

Fiala und Hert [18 und 33] haben die Architektur der Spongiosa mit folgenden Annahmen erklärt:

1. Die sekundäre, funktionelle Spongiosa entwickelt sich auf Basis einer primären Spongiosa.
2. Die Spongiosa formt sich abhängig von der einwirkenden Kraft auf die Trabekel und orientiert sich nach der Richtung der größten Hauptspannungen.
3. Die Spongiosa entwickelt sich unter Einwirkung von unterschiedlichen Spannungen aus unterschiedlichen Richtungen.

4. Die schräg einwirkenden Kräfte, wie sie bei den Extrempositionen der Gelenkstellung vorkommen, verursachen die größte Spannung in Knochen.
5. Alle Trabekel in der Metaphyse werden deshalb in Richtung der dominanten Spannung neu orientiert.
6. In den Knochenenden, die eine konvexe Gelenkfläche haben, ist die Orientierung der Trabekel fächerförmig (trichterförmig). Die Trabekel können sich zu einer zirkulären Lamelle, die parallel zu der Oberfläche der Metaphyse liegt, zusammenschließen.
7. Die Trabekelsysteme, die unter Zug stehen, kommen meist an den Ansatzstellen von Ligamenten vor, oder befinden sich direkt unterhalb einer konkav geformten Gelenkoberfläche.

Mattheck [47] bezeichnet die mechanischen Eigenschaften eines Objektes dann als optimal, wenn die Struktur eine ausreichende Stabilität für alle relevanten Belastungsfälle bei einem Minimum an Gewicht aufweist. Weiterhin stellt er fest, dass Defekte und Frakturen oft an der Oberfläche beginnen. Deshalb postuliert er, dass ein gutes mechanisches Design sich durch eine homogene Verteilung der Spannung an der Oberfläche auszeichnet. Demnach ist die Wahrung einer konstanten Oberflächenspannung (v. Mises-Spannung) das Merkmal einer mechanisch optimalen Struktur.

Carter [9] sieht einen Zusammenhang zwischen der Belastung des Knochens über ein längeres Zeitintervall und der Gen-Expression. Die Mechanismen hierfür sind jedoch nicht genau bekannt. Die natürliche Sequenz von Knochenwachstum und Knochenanpassung ist laut Carter: Proliferation, Reifung, Degeneration und Ossifikation. Eine andere Sequenz von Knochenanpassung beschreibt die ARF-Regel (Aktivierung, Resorption, Formation) von Frost [21, 22].

Die tatsächliche Belastung der Prothesen haben Bergmann et al. [6] mit instrumentierten Prothesen gemessen, die räumlich an den Implantaten angreifenden Kräfte und die Prothesentemperatur wurden hierbei telemetrisch erfasst. Die Gelenkbelastung lag beim normalen Gehen beim 2 1/2- bis Vierfachen des Körpergewichts. Die Belastungsrichtung des Femurs in der Frontalebene war bei hohen Kräften fast immer konstant, während sie in einer

Ebene quer zum Femur stärker schwankte und bei höherer Belastung in etwa der durchschnittlichen Anteversion des Schenkelhalses entsprach.

#### 1.4.1 Kompressionstest

Oden et al [55] haben mit Proben aus dem Trabekelwerk von Tibiae Kompressionstests durchgeführt. Die Kraft, die zum Bruch von Trabekeln führte, wurde als Bruchspannung (Failure Stress Force) registriert. Sowohl Knochenmineraldichte (BMD), als auch die Hauptorientierung der Trabekel korrelierten signifikant mit dem Failure Stress.

Goldstein et al. [26] stellten fest, dass mehr als 80% der Varianz in den mechanischen Eigenschaften des Knochens durch Dichte und Orientierung der Trabekel erklärt werden konnte.

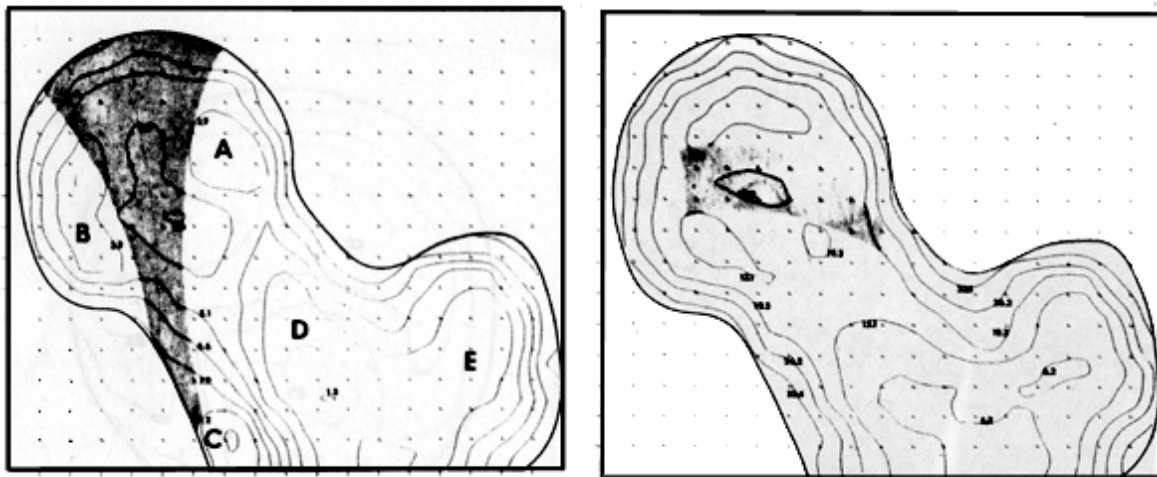
Whitehouse und andere [77, 78] zeigten, dass Trabekel aus unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen auch unterschiedliche mechanische Eigenschaften haben. Die Stärke des Knochens und Young'scher Modulus sind stark abhängig von der Dichte des Knochens (apparent density). Der E-Modulus für trabekuläre Knochen ist ca. 20 bis 30% geringer als für kortikale Knochen. Die Bruchdehnung (Failure Strain) ist bei anisotropen Materialien unabhängig vom E-Modulus [76, 77 ].

Lang et al. [41] definierten die Knochenfestigkeit (Bone strength) als die Kraft, die in der Spannungs- Dehnungskurve bei mechanischen Kompressionstestungen den ersten Gipfel (Peak) verursachte, also diejenige Kraft, die die ersten Anzeichen eines Bruches darstellte.

Mitton et al. [49] untersuchten Corpora vertebrae von Schafen histomorphometrisch, mit CT auch nach biomechanischen Kriterien. Im Vergleich der Daten aus der mechanischen Untersuchung und den Daten aus der Computertomographie war eine signifikante Korrelation zwischen der trabekulären Dicke und der maximalen Kompressionskraft vorhanden.

Da die E-Moduli und Materialeigenschaften innerhalb eines Knochens sehr unterschiedlich verteilt sein können, versuchten Brown und Ferguson [8] die Verteilung der mechanischen Eigenschaften im trabekulären Netzwerk des proximalen Femurs darzustellen. Dabei wurde ein solcher Knochen in 800 bis 1.200 kleine Würfel der Kantenlänge 5 mm zerteilt. An diesen

kleinen Würfeln wurden mechanische Tests (Kompressionstests) durchgeführt. Anschließend wurden die Werte für elastischen Modulus und Bruchspannung für jedes untersuchte Quadrat auf eine Zeichnung des proximalen Femurs aufgetragen. Die Bereiche mit ähnlichen Werten wurden durch Linien verbunden. Das Ergebnis ist verblüffend: Ausgehend von dem Zentrum des Knochens haben die Bereiche mit derselben Entfernung zum Zentrum die gleichen Werte. Anders ausgedrückt, man kann den Knochen in zirkulär schalenartig um einen zentralen Punkt geordnete Bereiche einteilen, wobei alle Trabekel auf einem solchen Kreis ähnliche Werte für Materialeigenschaften aufweisen (s. Abb. 10).



Konturen der Elastizitätsmoduli (Kompression in superior-inferior-Achse) für ein in koronarer Richtung herausgeschnittenes Präparat des proximalen Femurs. Die Linien trennen Areale mit einem Unterschied der Elastizitätsmoduli von jeweils einem vielfachen von  $10^3$  MN/m<sup>2</sup>. Die grau hervorgehobene Fläche ist ein „rigides“ Areal und korrespondiert mit dem primären trabekulären System. Die Areale mit den höchsten Steifigkeitswerten sind mit den Buchstaben „A“ bis „E“ markiert.

Konturen der Kompressibilität (Yield Strength) für denselben histologischen Schnitt, kalkuliert von Kompression der einzelnen Würfel in der medial-lateral-Achse.

Abb. 10: Verteilung der mechanischen Eigenschaften des Knochens nach Brown et al. [8]

Keaveny und Hayes [36] stellten fest, dass durch die vorhandene Anisotropie des trabekulären Knochens der E-Modulus des Trabekels an demselben Präparat in unterschiedlichen Höhen um den Faktor 100 verschieden sein kann. Die Autoren sagen, dass der E-Modulus des Knochens beim Menschen pro Dekade des Lebensalters um 17% abnimmt. Die Bruchfestigkeit des Knochens reduziert sich um etwa 6% pro Dekade. Das Maß der Anisotropie steigt mit dem Lebensalter.

### 1.5. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war, die Architektur des Trabekelwerks in der Umgebung von Implantaten zu bestimmen. Um die Anisotropie zu quantifizieren, wurde in dieser Arbeit ein Verfahren zur Berechnung der Hauptorientierung der Trabekel in histologischen Schnitten entwickelt und eingesetzt.

Die Ziele dieser Arbeit waren:

1. Die Menge und Anordnung des Knochens in der Umgebung von zementierten und nicht zementierten Femurschaft- und Knieprothesen sollten beschrieben werden.
2. Es sollte nach Regeln gefahndet werden, die die ermittelten Strukturen und Parameter charakterisieren.
3. Die Regeln sollten das Interface von Prothesen und seine knöcherne Umgebung bewerten und positive oder negative Verläufe voraussagen.

Das zu analysierende Material sollte nicht experimentell gewonnen, sondern aus klinischen Beobachtungen stammen, die Verhältnisse realistisch abbilden ,zumindest in den wenigen untersuchbaren Fällen.

## **2. Material und Methoden**

Die Untersuchungen erfolgten an operativ gewonnenen Präparaten mit der Nummer E13421 / 92, E 18514 / 94 und E 7671 / 94, sowie Autopsie-Präparaten S 32 / 94, S 66/88, S 68 / 93 des Instituts für Pathologie der Freien Universität Berlin. Die Auswahl dieser Präparate erfolgte deshalb, weil sie in das BIOMED I Programm (1993-1996) im Rahmen einer „Concerted Action in Skeletal Implants“ der „European Union“ einbezogen waren. Im Rahmen dieser Kooperation verschiedener Institute sollten Methoden der Analyse von Skelett- Implantaten entwickelt und geprüft werden. Hierzu wurden Femora und Tibiae mit Hüft- und Kniegelenksendoprothesen in bestimmter Weise markiert und von proximal nach distal in Querschnitten von etwa 10 mm Länge gesägt. Dadurch entstanden etwa 30 Blöcke mit Corticalis und Trabekeln um das Implantat oder das Knochenmark herum. Die 9 Teilnehmer erhielten fortlaufend jeden 1., 2., 3. usw. Block, ein Teilnehmer also von einem Femur maximal 4 Blöcke. Es standen daher für diese Untersuchung maximal 4 Blöcke pro Femur oder Tibia zur Verfügung. Die in Formaldehydlösung fixierten Blöcke wurden entwässert, in Kunststoff eingebettet und mit dem Sägemikrotom in Scheiben von etwa 50 bis 80 µm Dicke gesägt und gefärbt. Aus einem Block wurden daher mehr als ein histologisch zu analysierendes Präparat hergestellt. Insgesamt wurden 29 Blöcke aus den mit Hüftendoprothesen bestückten Knochen, 12 Blöcke aus den Femuranteilen der mit Knieendoprothesen bestückten Knochen und 5 Blöcke aus den Tibiaanteilen der Knieendoprothesen-haltigen Knochen ausgewertet. Bei jedem Präparat wurden im Schnitt 20 Messbereiche ausgewertet, so dass insgesamt 495 Messbereiche evaluiert wurden.



Abb. 11: Röntgenbild der Femora von E 13421-92

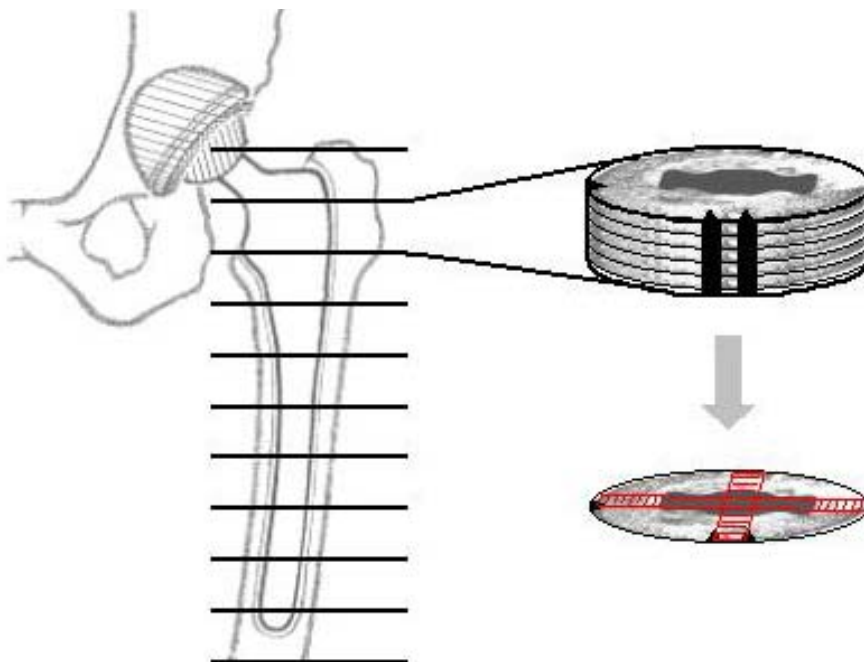


Abb. 12: Schematische Darstellung des Zuschneidens eines Femurs in mehreren Blöcken und davon jeweils mehreren Schnitten





Abb.: 13: Blöcke nach queren Sägeschnitten des linken Femurs von proximal nach distal Nr. 1-38, E 13421-92

## 2.1. Patienten

### Patient 1: E 13421 / 92

Geschlecht männlich  
 Alter 64 Jahre  
 Gewicht 125 kg

Tabelle 2: Patienten-Daten Nr. 1

Prothese	Dauer der Implantation	Postoperative Belastung	Verlauf, Schmerzen	Grund der Ex-plantation
Links: Hüft-Totalendoprothese (TEP) Titanium-Aluminium-Vanadium-Legierung (Ti6Al4V) mit Hydroxylapatit-Beschichtung, Modell Hofheim nach Mockwitz, ohne Hals, Schaft anatomisch für linke und rechte Seite angepaßt. Kopf links: Keramik (Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ) Kopf rechts: Titan mit Niob-Zirkonium-Oberflächenbeschichtung	21.6.1991 – 10.8.1992 (12 Monate)	Postop. sofort belastet	Schmerzfrei	Tod
Rechts: Hüft-Totalendoprothese (TEP) Titanium-Aluminium-Vanadium-Legierung (Ti6Al4V) , mit Hydroxylapatit beschichtet, Kopf mit Niob-Zirkonium (Nb/Zr) beschichtet. Modell Hofheim nach Mockwitz.	22.1.1992 – 10.8.1992 (7 Monate)	Postoperativ Blutung der A. circumflexa femoris medialis, postop sofort belastet	2 x chirurgische Revision wg. Blutung, Wundinfektion, sekundäre Wundheilung, schmerzfrei	Tod

Ursache des Gelenkersatzes: Coxarthrose beidseits bei angeborener Hüftgelenksluxation.

Andere Erkrankungen: keine bekannt

Todesursache: Suizid

Autopsie: 3 Tage post mortem

**Patient 2: E 18514 / 94 (RFH )**

Prothese: THP, Femur, zementiert

Geschlecht weiblich

Alter 89 Jahre

Gewicht nicht bekannt.

Tabelle 3: Patienten-Daten Nr. 2

<b>Prothese</b>	<b>Dauer der Implantation</b>	<b>Postoperative Belastung, operative Komplikation</b>	<b>Verlauf, Schmerzen</b>	<b>Grund der Ex-plantation</b>
Zementierte Hüftendoprothese	13 Jahre	Postop. sofort belastet	Schmerzfrei	Tod

Ursache des Gelenkersatzes: unbekannt.

Andere Erkrankungen: keine bekannt.

Todesursache: Herzversagen.

**Patient 3: S 32 / 94**

Geschlecht: weiblich

Alter: 67 Jahre

Gewicht: 38 kg

Körpergröße: 158 cm

Tabelle 4: Patienten-Daten Nr. 3

<b>Prothese</b>	<b>Dauer der Implantation</b>	<b>Postoperative Belastung, operative Komplikation</b>	<b>Verlauf, Schmerzen</b>	<b>Grund der Explantation</b>
Links: Totale Endoprothese der Hüfte, zementiert.	nicht bekannt	keine Angaben	keine Angaben	Tod

Ursache des Gelenkersatzes: nicht bekannt.

Andere Erkrankungen: Metastasierendes Mammakarzinom (Metastasen im Mittellappen der rechten Lunge, der rechten Niere, rechten Nebenniere und paraaortalen Lymphknoten. Zustand nach(Z.n.) Mastektomie beidseits vor 2 Monaten, Tamoxifenbehandlung. Z. n. alter subtotaler Gastrektomie, Splenektomie und

Cholecystektomie. Feinknotige Leberzirrhose unbekannter Genese.

Todesursache: Peripheres Kreislaufversagen bei fortgeschrittenem Tumorleiden, und frischen Bronchopneumonien in beiden Lungen.

Autopsie: 2 Tage post mortem

**Patient 4: S 66-88**

Geschlecht: weiblich

Alter: 68 Jahre

Gewicht: 49 kg

Körpergröße: 160 cm

Tabelle 5: Patienten-Daten Nr. 4

<b>Prothese</b>	<b>Dauer der Implantation</b>	<b>Postoperative Belastung, operative Komplikation</b>	<b>Verlauf, Schmerzen</b>	<b>Grund der Explantation</b>
Knie-Scharnier-Endoprothese, Femurschaft zementiert Schnitte 24-31 Tibiaschaft zementiert Schnitte 1-16 rechts	11 Jahre	keine	keine	Tod
Hüftprothese, TEP, zementfrei, Schnitte 1-18 Isoelastisch Zeros 80 beschichtete Pfanne und Titanium Zweymüller 15/L, links	2 Jahre	keine	keine	"
Hüftprothese, zementfrei Titanium-beschichtet 52mm Morscher Pfanne und Spotorno Schaft Größe 15, kurzer Hals, Keramik Kopf rechts	2 Tage	keine	keine	"

Ursache des Gelenkersatzes: Rheumatoide Arthritis, klinisch seit 20 Jahren

Andere Erkrankungen: Amyloidose bei chronischer Hämodialyse bei terminaler Niereninsuffizienz, Arteriosklerose, stenosierende koronare

Herzkrankheit, Chronische obstruktive Lungenerkrankung,  
biventrikuläre Myokardhypertrophie, erosive Gastritis

Todesursache: Akutes Herzversagen

**Patient 5: S 68 / 93**

Geschlecht: weiblich

Alter: 67 Jahre

Gewicht: 48 kg

Körpergröße: 152 cm

Tabelle 6: Patienten-Daten Nr. 5

<b>Prothese</b>	<b>Dauer der Implantation</b>	<b>Postoperative Belastung, operative Komplikation</b>	<b>Verlauf, Schmerzen</b>	<b>Grund der Explantation</b>
Rechts: Hüftgelenks- Totalendoprothese, nicht zementiert	Nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	Tod

Ursache des Gelenkersatzes: nicht bekannt

Andere Erkrankungen: Pankreasneoplasie, Z. n. Magenteilresektion,  
Pankreasteilresektion, Cholezystektomie und Anlage einer  
gastrojejunalen Anastomose vor 18 Monaten. Z. n.  
Chemotherapie. Stenose des rechten Ureters, floride  
aszendierende Pyelonephritis und Pyonephrose der rechten  
Niere. Frische Colitis in der linken Flexur bis zum distalen  
Colon descendens. Chronische Bronchitis mit mittelgradigem,  
feinblasigem Emphysem. Mittelgradige Arteriosklerose der  
großen und mittelgroßen Arterien. Ältere Thrombose der  
Bifurkatio Aortae in die Arteriae iliacae communis reichend (bis  
100 mm). Kompletter Verschluss der Arteriae iliaca interna  
sinistra. Geringe Hyperplasie der Schilddrüse.

Todesursache: Peripheres Kreislaufversagen bei infektiösem Allgemeinzustand,  
Sepsis.

Autopsie: 2 Tage post mortem

**Patient 6: E 7671 / 94**

Geschlecht: weiblich

Alter: 86 Jahre

Gewicht: nicht bekannt

Körpergröße: nicht bekannt

Tabelle 7: Patienten-Daten Nr. 6

<b>Prothese</b>	<b>Dauer der Implantation</b>	<b>Postoperative Belastung, operative Komplikation</b>	<b>Verlauf, Schmerzen</b>	<b>Grund der Ex-plantation</b>
Links: Total-Knieprothese (TKR), Biomet Dual-Articular, Glasionomer-Zement	Januar 1994-16.5.1994	Keine Komplikation, postoperativ wurde das Implantat belastet.	Starke Coxarthrose links mit konsekutiver eingeschränkter Beweglichkeit, Späte Infektion, Schmerzen.	Späte Infektion, Amputation

Ursache des Gelenkersatzes: Suprakondyläre Femurstückfraktur links bei Osteoarthrose

Andere Erkrankungen: Starke Coxarthrose links mit eingeschränkter Beweglichkeit.

## 2.2. Histomorphometrie

Uns standen 28 Blöcke von Knochengsegmenten mit Implantaten von 6 verschiedenen Patienten von je etwa 1 cm Dicke aus insgesamt 9 verschiedenen Knochen zur Verfügung.

### 2.2.1. Herstellen von Sägeschnitten für die Lichtmikroskopie

#### **a) Einbettung in Methylmetacrylat**

1. Entnahme von Knochenstücken
2. Immersionsfixation mit Formaldehyd-Lösung nach Lillie, pH 7,4 je nach Größe 4°C  
7-14Tage
3. Spülen in Leitungswasser  
über Nacht
4. Entwässern in aufsteigender Ethanolreihe:

70%, 80%, 90%, 96%, 100% (2x)

Äther-Chloroform (1:1)

Äther-Chloroform / Methylacrylat (1:1) je nach Größe RT (Raumtemperatur) 1-7 Tage

5. Infiltrieren in Methylmetacrylat / Merck 800590 (Monomer) RT 1-7 Tage

6. Infiltrieren in Methylmetacrylat MMA1, Lösung 4°C 1-7 Tage

900 ml Methylmetacrylat, Merck 800 590

90 ml Phthalsäuredibutylester, Merck, 800919

15 g  $\alpha,\alpha$ -Azoisobutyronitril, Aldrich A 9640-1 7 Infiltrieren

in Methylmetacrylat MMA2, Lösung 4°C 1-7 Tage

7. Polymerisation:

Einlegen in verschließbare Glasröhrchen mit frischem Methylmetacrylat auffüllen bis ca. 1 cm über Knochenoberfläche.

Dann verschlossen im Brutschrank im Wasserbad aushärten lassen. 38°C 2-4 Tage

8. Glasröhrchen öffnen und unter dem Abzug nachhärten lassen

(eventuell bei 60°C trockener Hitze) über Nacht

9. Glasröhrchen zerschlagen, Blöcke ggf. trimmen und in gewünschter Position mit Technovit 3040 (Fa. Kulzer) auf den Präparatehalter kleben

10. Anfertigen von Sägeschnitten auf dem Sägemikrotom, Leitz 1600,

beschriftete Plexiglas-Objektträger mit Instantbond (Cyanoacrylat) (Fa. M. Langnas, Berlin) auf angesägte Knochenoberfläche kleben, Schnittdicke 50  $\mu$ m einstellen, anschließend Sägeschnitt vorsichtig vom Sägeblatt nehmen.

Schnitte werden anschließend an der Schleifmaschine poliert.

Schnitte anfertigen (ca. 100  $\mu$ m), anschließend die Sägeschnitte

in den Dünnschliffhalter einlegen und auf der Schleifmaschine

mit Nassschleifpapier der Körnung 1000 und 2400 schleifen.

Schnitte mit 100% Ethanol abwischen

11. Mit 1:1 Sörensen / Aqua dest. spülen 3-4 min
12. Färben in frisch angesetzter, filtrierter Giemsa-Lösung 20-30 min
13. Mit 1:1 Sörensen / Aqua dest spülen
14. Mit Aquadest spülen
15. Schnitte auf Objektträger mit einem mit 100%-igem Ethanol  
getränkten Lappen abwischen, um die überschüssige Farbe zu  
entfernen.

Zu Punkt 2: Ansatz Formaldehydlösung nach Lillie:

1 Teil        Formaldehydkonzentrat (40 %-ig)

4 Teile       Aqua dest. pH 7,4

Aufbewahrung im Kühlschrank

Zu Punkt 6: Ansatz Methylmetacrylat (modifiziert nach Hindinger):

900 ml       Methylmetacrylat (Merck 800 590)

90 ml        Phtalsäuredibutylester (Merck 800919)

15 g          $\alpha,\alpha$ -Azoisobutyronitril (Merck 12431)



Zu Punkt 12: Ansatz Sörensen –Phosphat-Puffer:

97,150 g                     $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}^*$

16,525 g                     $\text{KH}_2\text{PO}_4$

Salzeinwage für pH 7,4, gelöst in 5 l Aqua dest.

Ansatz GiemsaLösung (immer frisch ansetzen):

Giemsa (Merck 9204)

Sörensen-Phosphat-Puffer: 25ml, pH 7,4

Zum Lösen:

Wasser vorlegen, dann erst Salz vollständig lösen, sonst bilden sich schwer lösliche Salzkristalle; pH-Kontrolle

Für 1 Liter:

21,616 g                     $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}^*$

3,305 g                     $\text{KH}_2\text{PO}_4$

\* bei  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}^*$ : 108,08 g einwiegen

Diese Blöcke wurden nun mit einer speziellen Säge für die histologische Aufarbeitung des Knochens in feine Schnitte zersägt. Die Schnitte waren ca. 80-100  $\mu\text{m}$  dick. Durch das Sägen waren Verluste zwischen den einzelnen histologischen Schnitten unvermeidbar.

Die Schnitte wurden nach dem Sägen an einer mit Sandpapier versehenen Rotations-

Schleifmaschine so bearbeitet, dass hier glatte Oberflächen entstanden und die Schnittdicke sich ebenfalls reduzierte. Dieser erwünschte Effekt führte zur Vermeidung der Bildüberlagerungen im Mikroskop und damit zu einer besseren Auflösung der Abbildungen.

b) Färben

Die vorhandenen Schnitte wurden dann nach der Methode „ von Kossa / Fuchsin“ gefärbt. Hierbei verwendet man Silbernitrat-Färbung, die mineralisierte Teile des Knochens schwarz färbt, sowie eine Fuchsin-Gegenfärbung der Weichteile, die sich rot darstellen. Zur Optimierung des Knochenkontrastes gegenüber den Weichteilen wurde teilweise die Fuchsin-Gegenfärbung nicht durchgeführt, damit blieben die Weichteile ungefärbt.

***Von Kossa-Kalkdarstellung (eventuell kombiniert mit Paragon)***

	Aqua dest	abtupfen
5%	Silbernitratlösung	10 bis 15 min
3x	Aqua dest	je 5 min
	Soda Formol Gemisch	3-5 min
	Leitungswasser (fließend)	10 min
5%	Natriumthiosulfat	5 min
	Leitungswasser (fließend)	10 min
(60°	vorgewärmte Paragon-Lösung	15-30 min)

Dieser Schritt wurde abweichend von der Von Kossa-Färbung nicht durchgeführt.

Abspülen in Leitungswasser kurz

Tabelle 8: Soda-Formol-Gemisch:

200 ml	100 ml	50 ml
10 g	5 g	2,5 g Na-Carbonat
150 ml	75 ml	37,5 ml Aqua dest
50 g	25 g	12,5 g Formaldehyd, 37%-ig, ungepuffert

Natrium-Carbonat:	Merck Nr. 6392
Silbernitrat ( $\text{AgNO}_3$ ) :	Merck Nr. 15973
Na-thiosulfat-pentahydrat ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 + 5 \text{H}_2\text{O}$ ):	Merk Nr. 6516
Paragon-Lösung:	
0,8 g Toluidinblau O (Merck Nr. 1273) und	
0,2 g basisches Fuchsin (Merck Nr. 15973) lösen in	
100 ml 30% Ethanol (wäßrig) bei 60°C	

### 2.2.2. Mikroskopie, Morphometer und Morphometrie

Die Verteilung der einzelnen Anteile des Knochens und des Implantats wurden mit einer Morphometrie-Einheit (Morphometer) gemessen. An der Oberfläche des histologischen Schnittes wurden Kortikalis und Trabekel als mineralisierter Knochen vermessen und von Weichgewebe und Artefakten getrennt flächenmäßig erfasst. Der Morphometer besteht aus einem DOS-Rechner, der über zwei leistungsfähige Graphikkarten zwei getrennte Bildschirme ansteuern kann. Über den einen Bildschirm stellt der Computer das histologische Bild in Echtzeit dar, das über eine an das Mikroskop angebrachte Videokamera eingeblendet wird. An diesem Bildschirm werden die zu messenden Bereiche farblich getrennt markiert. Der Untersucher markiert hierbei das ihn interessierende Gebiet und die Messbereiche mittels eines beweglichen Lichtpunkts (Cursorpoint) auf dem Bildschirm mit Hilfe eines Digitalisier-Tablettes (spezielle Maus).

Die Messdaten, die je nach Einstellung ein Flächenmaß oder ein Längenmaß sind, erscheinen als Pixelanzahl auf dem zweiten Bildschirm. Hierbei werden die Daten nach Wunsch in die Felder einer vorgefertigten Tabelle übertragen. Diese Tabelle wird anschließend mit dem Programm „Excel“ der Firma „Microsoft“ weiter bearbeitet.

Auf diese Weise kann man in den verschiedenen Sichtfeldern im Mikroskop je nach Objektiv-Einstellung verschieden große Bereiche des histologischen Schnittes erkennen und

eine Aussage über die von Prothesenmaterial, Knochen, Weichgewebe und Artefakten eingenommene Flächen machen. Hierbei wird die gesamte Fläche als 100 % gesetzt.

Die Ergebnisse der Flächenmessung des Knochens ergeben den Anteil mineralisierten Gewebes in einem Präparat. Man kann also bestimmen, wie viel Prozent des Präparates aus Knochen besteht und wie viel aus Weichgewebe, Implantatmaterial und Artefakten.

***a) Beschreibung der Morphometrie:***

Das Prinzip der Morphometrie besteht in der quantitativen Auswertung von Anteilen beliebiger Strukturen u. a. auch von histologischen Präparaten. Zu diesem Zweck werden die Abbildungen eines Lichtmikroskops mit einer Videokamera aufgenommen. Diese Aufnahmen können dann über eine Schnittstelle als Bild einem Computer zugeführt werden. Der Rechner erhält auf diesem Wege einzelne Bilder, die er in Echtzeit wiederzugeben vermag.

Der jeweilige Messbereich auf dem Objektträger, der bei 40-facher Vergrößerung des Lichtmikroskops (Abb. 14) mit einer Videokamera (Abb. 16) aufgenommen wurde, war etwa 6,94 mm x 4,65 mm. Bei der Bildschirmauflösung einer 640 x 480 Punkte-Matrix entspricht jeder Bildschirmpunkt einer Region von etwa 1µm.

Mit Hilfe eines eigens entwickelten Morphometrie-Programms können nun diese Bilder ausgewertet werden. Im Prinzip funktioniert dieses Programm so, als ob man eine durchsichtige Folie über ein bereits vergrößertes Bild legte und die Interessenbereiche auf dieser Folie markierte (Abb. 18). Der Computer kann dann sowohl die Länge als auch die Fläche des markierten Bereiches ausrechnen und diese Daten gleichzeitig in einer „Excel“-Tabelle speichern. Auf diesem Wege entscheidet der Untersucher, der parallel zu den gespeicherten Abbildungen des Präparates auf dem Monitor, auch noch zusätzlich und zeitgleich über sein Lichtmikroskop das gleiche Segment in verschiedenen Vergrößerungen beobachten kann, welche Bereiche markiert und gemessen werden.

Letztendlich erhält der Untersucher in der angelegten Tabelle die gemessenen Werte der verschiedenen Längen und Flächen in Maßeinheiten, die abhängig von der jeweiligen Vergrößerung des Lichtmikroskops in das metrische System umgerechnet werden müssen. Hierzu stehen Berechnungstabellen zur Verfügung.

**b) Technik:**

Die Apparatur besteht aus den folgenden Einzelteilen:



Abb.14: Lichtmikroskop, mit den Vergrößerungen von 8-fach bis 315-fach (E. Leitz, Wetzlar, Orthoplan)



Abb.15: Das im Lichtmikroskop sichtbare Bild wird direkt von einer Videokamera aufgenommen (Philipps-3 Kanal-Farb-Videokamera)

Eine Schnittstelle ermöglicht die Wiedergabe des Videobildes auf dem Monitor eins. Gleichzeitig wird das Videobild digitalisiert und dem Computer zugeführt. Ein Computerprogramm, das im Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin und der Bundesanstalt für Materialprüfung und –Forschung (BAM), Berlin, speziell entwickelt wurde, unterstützt die Vermessung des Videobildes. Die Ergebnisse erscheinen auf dem zweiten Monitor (Abb. 16).

Monitor 1↓    Monitor 2↓



Abb.16: Das Computersystem (PC, 486 DX4-100 MHz, 32MB RAM, Echtfarben und Echtzeit-Digitalisierkarte, Matrox)



Abb. 17: Eine Digitalisierplatte mit entsprechender Maus erlaubt dem Untersucher die genaue Markierung der Interessenbereiche des Videobildes.

Bei der Markierung des Bildes können wahlweise geschlossene Flächen in Messeinheiten berechnet werden oder aber auch nur die Längen der Markierungen:

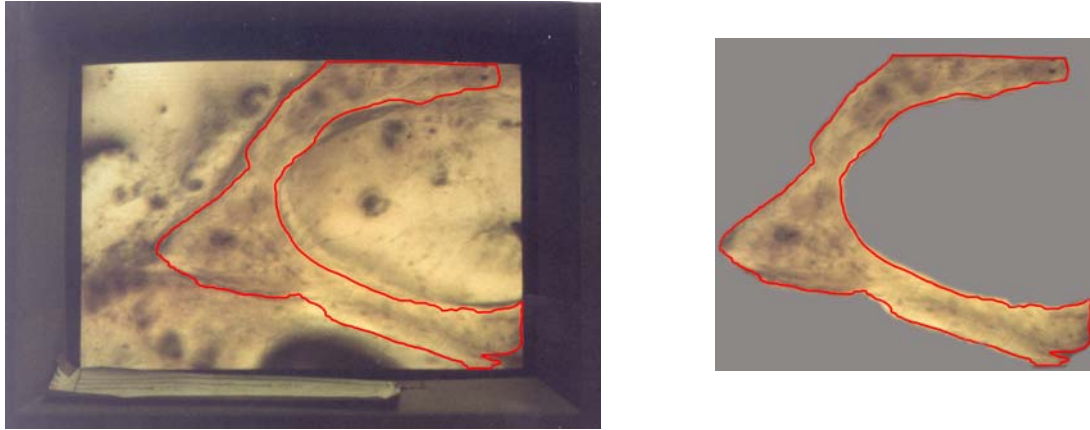


Abb. 18: Beispiel einer Messung der Fläche eines Knochens. Rot markiert ist die Oberfläche des Knochens.

An dieser Stelle wird deutlich, dass die Messung nur an den Stellen erfolgt, die der Untersucher bestimmt. Diese Stellen können je nach Belieben markiert werden, z. B. Flächen, die ausgefüllt sind mit Knochen, Weichgewebe, Knorpel, Zement, Implantat oder Artefakte sowie der Knochen-Zementansatz an der Prothese oder Ansatz von Osteoid, Fibrin oder andere histologische Strukturen.

Bei dieser Methode werden nur zweidimensionale Bilder vermessen. Um Ergebnisse für den dreidimensionalen Raum zu erhalten, müssen mehrere aufeinanderfolgende Schnitte vermessen werden und die Ergebnisse für den dreidimensionalen Raum interpoliert werden.

Die Ergebnisse werden gleichzeitig während des Messvorganges in einer Datenbank (Microsoft-Multiplan, Vorgängerprogramm von Microsoft Excel) für spätere Auswertung gespeichert und dann zu dem Programm „Excel“ überführt (Abb. 19).

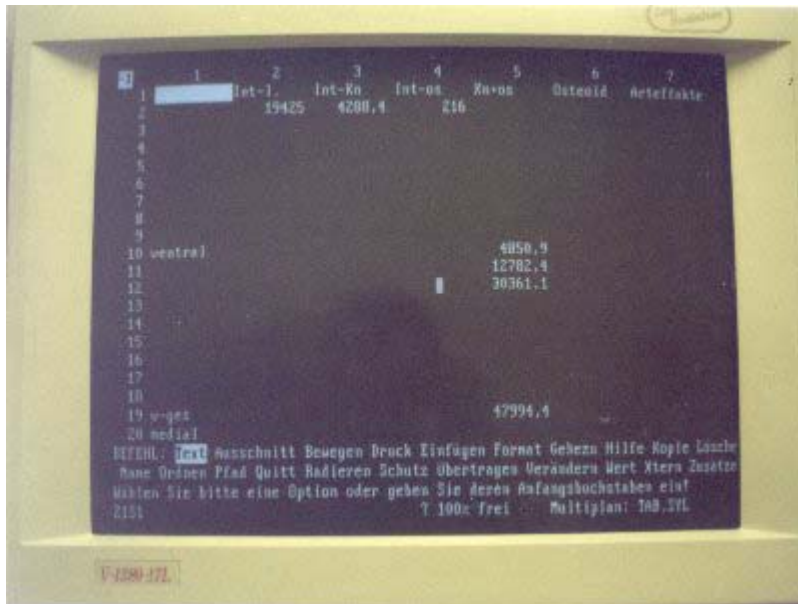


Abb. 19: Microsoft Multiplan erhält automatisch die Messergebnisse

Wahlweise kann sich der Untersucher auch für eine automatische Messung entscheiden. Der entscheidende Unterschied besteht darin, dass hierbei der Computer die Markierung der Interessenbereiche übernimmt. Um dies zu erreichen, wurde folgende Methode angewandt: Man verwendet von Kossa-gefärbte Präparate, wobei die Mineral enthaltenden Knochenstrukturen schwarz gefärbt sind. Das im Rechner gespeicherte Bild kann dann in die drei Grundfarben (rot, grün, blau) zerlegt werden. Das Bild mit den ausschließlich roten Komponenten zeigt die gesamte knöcherne Struktur des Präparates ohne Darstellung der Weichteile. Auf diesem Bild können nun die verschiedenen Helligkeiten für die Farbe rot stufenlos variiert werden, wobei bei der helleren Einstellung Osteoid-Anteile neben den Knochenanteilen dargestellt werden und bei der dunkleren Einstellung nur Knochenstrukturen, nicht jedoch die Osteoidbereiche (Abb. 20). Durch die Subtraktion der jeweiligen Areale können die Flächen der Osteoid-Bereiche und des Knochens isoliert bestimmt werden. Bei der vollautomatischen Segmentierung des Bildes werden Strukturen anhand ihrer unterschiedlichen Farb-Schwellenwerte identifiziert. Die Ergebnisse sind jedoch weniger präzise, insbesondere an den Grenzen der Abbildungen der Trabekel. Bei einer geringen Änderung der Farbschwellenwerte zeigte sich eine große Variation der Werte für die von Knochen eingenommenen Flächen. Aus diesem Grund wählten wir die semiautomatische



Methode, bei der der Untersucher die Umrandung der histologischen Struktur festlegt und der Rechner die zugehörige Fläche auswertet (Abb. 20).



Abb. 20: Beispiel eines Messbereiches mit gelblich-bräunlicher Markierung von Knochen im Gesamtmessfeld, das in der Falschfarbe blau dargestellt ist.

**c) Messbereiche**

Damit die Ergebnisse der histomorphometrischen Analysen von verschiedenen Präparaten standardisiert miteinander verglichen werden können, müssen die entsprechenden Messbereiche definiert sein und bei dem jeweiligen Präparat wieder auffindbar sein. Zu diesem Zweck wurde bereits bei der Sektion die ventrale Seite des Knochens longitudinal mit zwei Kerben und die mediale Seite mit nur einer Kerbe versehen. (Siehe Abbildungen 12 und 13) Dadurch ist bei Kenntnis der zugehörigen Seite des Explantats (linke oder rechte untere Extremität) eine Zuordnung der ventralen, medialen, lateralen sowie dorsalen Seite jedes Präparates im Querschnitt möglich.

Die Histomorphometrie erfolgte bei 40-facher Vergrößerung durch das Mikroskop. Bei dieser Vergrößerung entspricht die Abbildung, die auf dem Monitor erscheint, einer Fläche von 6,9 x 4,6 mm. Diese Messbereiche wurden aus allen 4 Regionen (ventral, medial, lateral, dorsal) so aufgenommen, dass jeweils der erste Messbereich direkt an der Prothese begann und der zweite Messbereich als nächster im Anschluss an den ersten Messbereich begann, und so weiter.

## 2.3. Bildaufbereitung – und Analyse

### 2.3.1 Winkelmessung

Um die Anisotropie der Struktur des Knochens zu bestimmen, wurden die Orientierungen der einzelnen Trabekel gemessen. Für die quantitative Messung der Orientierung der Trabekel ist es notwendig, eine Aussage darüber anzustreben, ob sich die einzelnen Knochenbälkchen eher parallel oder eher senkrecht zu der Prothese einstellen, oder schräg zu dieser verlaufen. Die mikroskopisch vergrößerten Abbildungen der Präparate, die auf dem Monitor der Morphometrie-Einheit dargestellt wurden, wurden gespeichert. In dem Programm "Design-CAD" wurden diese Bilder aufgerufen, um die Winkelmessungen durchzuführen. Die Bilder ließen sich auf dem Bildschirm rotieren. Die Bilder wurden so dargestellt, dass die Oberfläche der Prothese jeweils parallel zu der unteren Bildleiste des Programms stand. An unserem Institut und in dem Bundesamt für Materialforschung (BAM) haben Th. Fritz et al. hierfür ein Unterprogramm für "Design-CAD" entwickelt. Mit diesem kann man die optisch offensichtliche Hauptachse des einzelnen Trabekels mit zwei Punkten markieren. Das Programm rechnet dann den Winkel, den die Verlängerung dieser Linie mit der unteren Bildleiste bildet und speichert gleichzeitig diese Information in einer fortlaufenden Tabelle. Damit lässt sich also der Winkel zwischen der Hauptachse eines jeden Trabekels und der Prothesenoberfläche berechnen.

Um eine Übersicht über das Orientierungsverhalten der Trabekel um die Prothese zu erhalten, sind die Werte der Winkel in drei Kategorien eingeteilt (s. Abb. 21):

1. Alle Winkelmaße zwischen  $0^{\circ}$ - $30^{\circ}$  sowie zwischen  $150^{\circ}$ - $180^{\circ}$  gelten dabei als die Trabekel, die einen überwiegend parallelen Verlauf zur Prothesenoberfläche haben.
2. Alle Winkelmaße zwischen  $30^{\circ}$ - $60^{\circ}$  sowie zwischen  $120^{\circ}$ - $150^{\circ}$  haben die Trabekel, die eher schräg zu der Oberfläche des Knochens verlaufen.
3. Winkelmaße zwischen  $60^{\circ}$  und  $90^{\circ}$  zeigen die Trabekel, die eher senkrecht zu der Prothese orientiert sind.

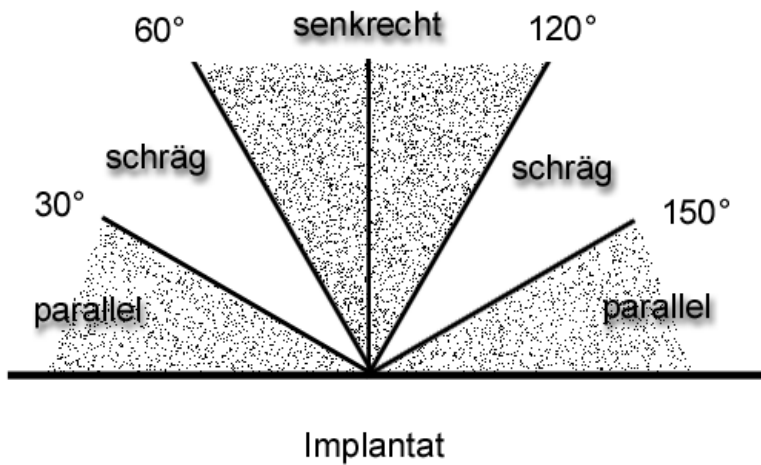


Abb. 21) Winkel und zugeordnete Gruppen *parallel*, *schräg* und *senkrecht* für die Orientierung von Trabekeln

Messwerte:

Die Messwerte spiegeln den Winkel zwischen den einzelnen Trabekeln und der Prothesenoberfläche wider. Für diese Messreihe wurden, wie oben schon erwähnt, zwei sich kreuzende Straßen (die ventral-dorsal Straße sowie die medial-laterale Straße) ausgesucht.

### 2.3.2. Statistische Testverfahren

Bei den erhobenen Daten, die als stetige Werte anzusehen waren, wurden bei den Vergleichen mit zwei Stichproben der Mann-Whitney-Test und bei mehr als 2 Stichproben ein Friedman-Test durchgeführt. Diese Tests werden bei nicht normal verteilten Daten angewendet, die stetig, d. h. kontinuierlich, sind. Bei der Auswertung von mehr als 2 Stichproben wurde eine Varianzanalyse zu Grunde gelegt, wie es allgemein empfohlen wird. Für die statistische Auswertung wurde das Programm „SPSS 8.5“ eingesetzt.

Die Signifikanz wird bei  $p \leq 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Pathologische Beurteilung

**Patient 1: E 13421 / 92**

##### ***Rechtes Femur:***

###### ***Makroskopische Beurteilung:***

Die Scheiben wurden von proximal nach distal fortlaufend nummeriert.

Scheiben 1-9: Implantat von trabekulärem Knochen umgeben.

Scheiben 10-14: Überwiegend Kompakta in der Umgebung des Implantates.

Scheibe 15: Spitze der Prothese von Trabekeln umgeben.

Im Markraum befinden sich zahlreiche Blasen und ein leicht grüngelbliches, schmutziges Gewebe, als Hinweis auf Fäulnisblasen bei zu später und damit ungenügender Fixierung.

###### ***Histologie:***

Scheibe 1: Größter Teil der HA-Beschichtung im Verbund mit Knochen.

Scheibe 3: Ventral ist die Bindung von Knochenbälkchen an die HA-Beschichtung erfolgt, in einem kleineren Abschnitt ist eine Resorptionszone sichtbar, wo Knochen und HA-Beschichtung resorbiert worden sein müssen. Im Übrigen ist die Beschichtung überwiegend in knöchernem Verbund.

Scheibe 8: Verankerung von Knochentrabekeln in der HA-Beschichtung. Einige Areale mit Weichgewebe an der Oberfläche der Beschichtung, die an einigen Stellen lakunär resorbiert ist. Freiliegendes Metall ist nicht erkennbar.

Scheibe 14: wie Scheibe 3.

***Linkes Femur:***

Es wurden 22 Scheiben von proximal nach distal durchnummeriert. Scheiben 1 bis 17 enthielten Prothesenteile.

***Makroskopische Beurteilung:***

Scheiben 1-12: Trabekuläre Abstützung des Implantates.

Scheiben 13-16: Ventral wenig Trabekel, Trabekel in Kontakt zum Metall, medial ebenfalls überwiegend Kompakta in Kontakt mit dem Implantat.

Proximal (Scheiben 1-4) ist die Kompakta 4 mm dick, distal (Scheiben 17-18) 10mm.

Auch hier befinden sich im Markraum zahlreiche Blasen und ein leicht grün-gelbliches schmutziges Gewebe als Hinweis auf Fäulnisblasen durch zu späte und ungenügende Fixierung.

***Histologie:***

Scheibe 1: Der größte Teil der Beschichtung ist von Knochen eingenommen, dieser ist über größere Strecken lediglich als dünne Lamelle, im übrigen in breiter trabekulärer Struktur entwickelt. Ventromedial eine Stelle mit Knochenmark in Kontakt zur HA-Beschichtung, die umschrieben aufgelöst bzw. resorbiert ist. An einer kleinen Stelle kommt es nach Auflösung der HA-Beschichtung zum Kontakt zwischen Weichgewebe und Metall.

Scheibe 3: Überwiegend sehr schmaler Saum von lamellärem Knochen, trabekuläre Abstützung des Knochens auf der HA-Beschichtung.

Scheibe 8: wie Scheibe 3.

Scheibe 16: Medial und lateral befindet sich ein Verbund zwischen kompaktem Knochen und der Beschichtung. Dorsal sind einige Lakunen in der HA-Beschichtung bei Weichgewebe-Kontakt sichtbar.

***Beurteilung:***

Bindung von trabekulärem und kompaktem Knochen an eine oberflächlich mit Hydroxylapatit beschichtete Femurschaftprothese links und rechts 12 bzw. 7 Monate nach Implantation, klinisch bei sofortiger postoperativer Belastung mit einem Körpergewicht von 125 kg.

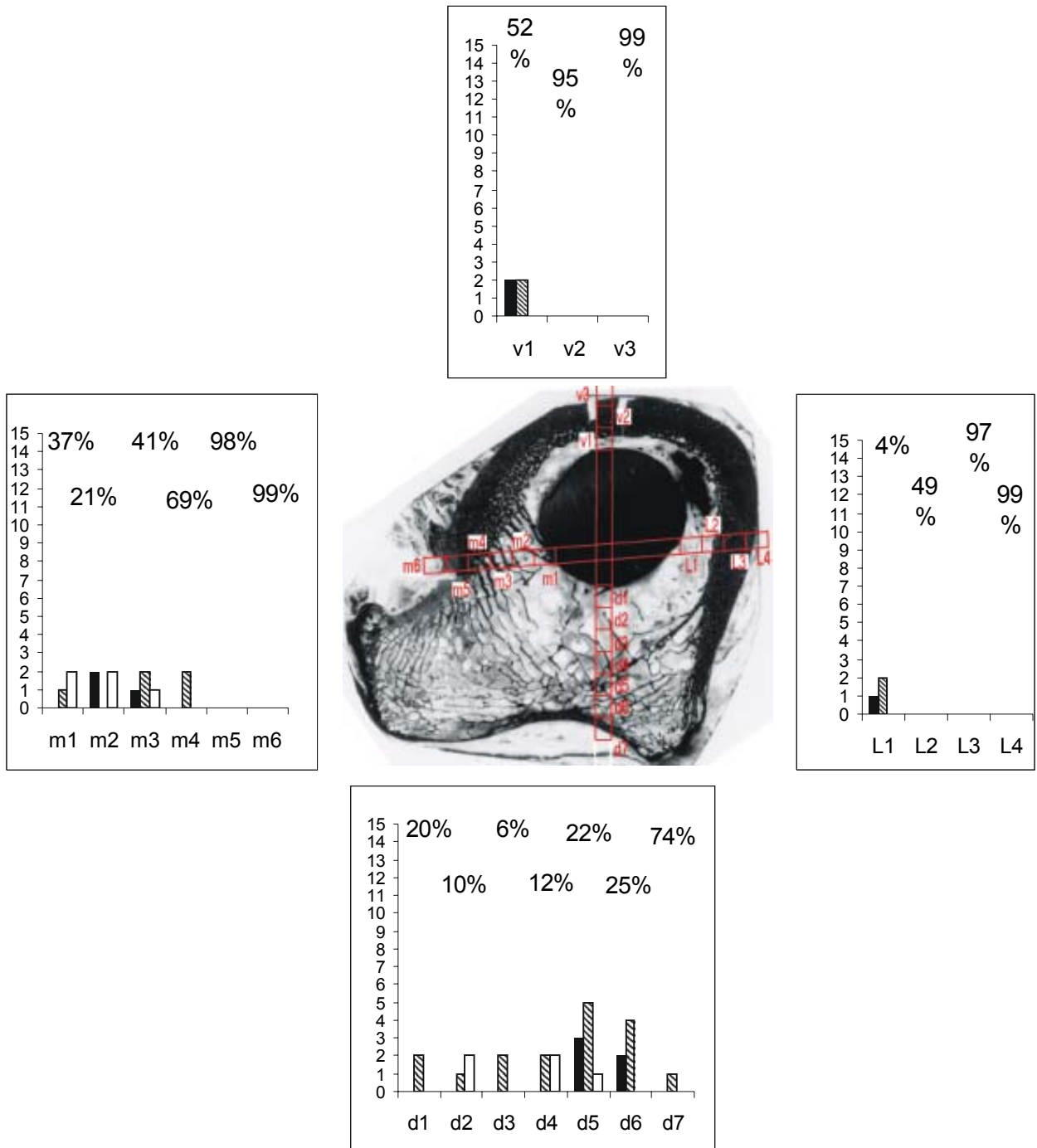
Wesentliche Unterschiede in der Bindung von Knochen an die Beschichtung sind in den verschiedenen Höhen nicht zu sehen. Auch Unterschiede zwischen rechts und links sind nicht überzeugend erkennbar, obwohl rechts die Implantation sieben Monate später erfolgte. Die klinisch postoperativ beobachtete Komplikation mit Blutung und chronischer fistelnder Entzündung auf der rechten Seite, hat sich offensichtlich nicht erkennbar auf die Verankerung des Implantates im Knochen ausgewirkt.





Im folgenden wird eine Abbildung aus unseren Auswertungsprotokollen exemplarisch für jeden Patienten aufgeführt.

In der Mitte des Blattes befindet sich eine Abbildung des implantathaltigen Präparates in der Übersichtsdarstellung. Die Messbereiche wurden rot markiert. In den entsprechenden Diagrammen sind die Werte für die Orientierung der Trabekel und der Anteil der von Knochen eingenommenen Fläche des Präparates eingetragen. Die Messbereiche im ventralen Bereich sind mit v1, v2, u.s.w. markiert. Die Messbereiche im medialen Bereich tragen die Aufschrift m1, m2, u.s.w., die in den lateralen Bereichen l1, l2, u.s.w., und die dorsalen Messbereiche sind mit d1, d2, u.s.w. markiert. Die Balken repräsentieren die Anzahl der vorhandenen Trabekel in dem jeweiligen Messbereich. Die weiß dargestellten Balken zeigen die Anzahl der parallel zu der Prothesenoberfläche orientierten Trabekel. Die gestrichelten Balken zeigen die Anzahl der schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel und die schwarzen Balken zeigen die Anzahl der senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel. Über den Balken ist jeweils in Prozent der Anteil des mineralisierten Knochengewebes an der Gesamtfläche des Präparates angegeben. In dem Kortikalisbereich sind nur noch die Angaben über den prozentuellen Anteil des mineralisierten Knochens enthalten. Die Balken fehlen hier, da in diesem Bereich keine Trabekel vorkommen.

**Abb. 22: Beispiel-Datenblatt für Patient 1**

Totale Hüftendoprothese (THP) E 13421 / 92  
Femur links, Scheibe 3



-  Knochen
-  Parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
-  Schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
-  Senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel

**Patient 2: E 18514 / 94 (RFH )**

***Linkes Femur:***

***Makroskopische Beurteilung:***

Implantat von Zement umgeben. Feste Verankerung des Zements zwischen den Trabekeln.

***Histologie:***

Der größte Teil des Zements hat sich bei der Fixierung gelöst. Block 8 zeigt im dorsalen Bereich engen Kontakt zwischen dem Metall des Implantats und Trabekelwerk. Medial, lateral sowie ventral leerer Raum als Artefakt durch Auflösung des Zementes im ehemaligen Zementbett sichtbar.

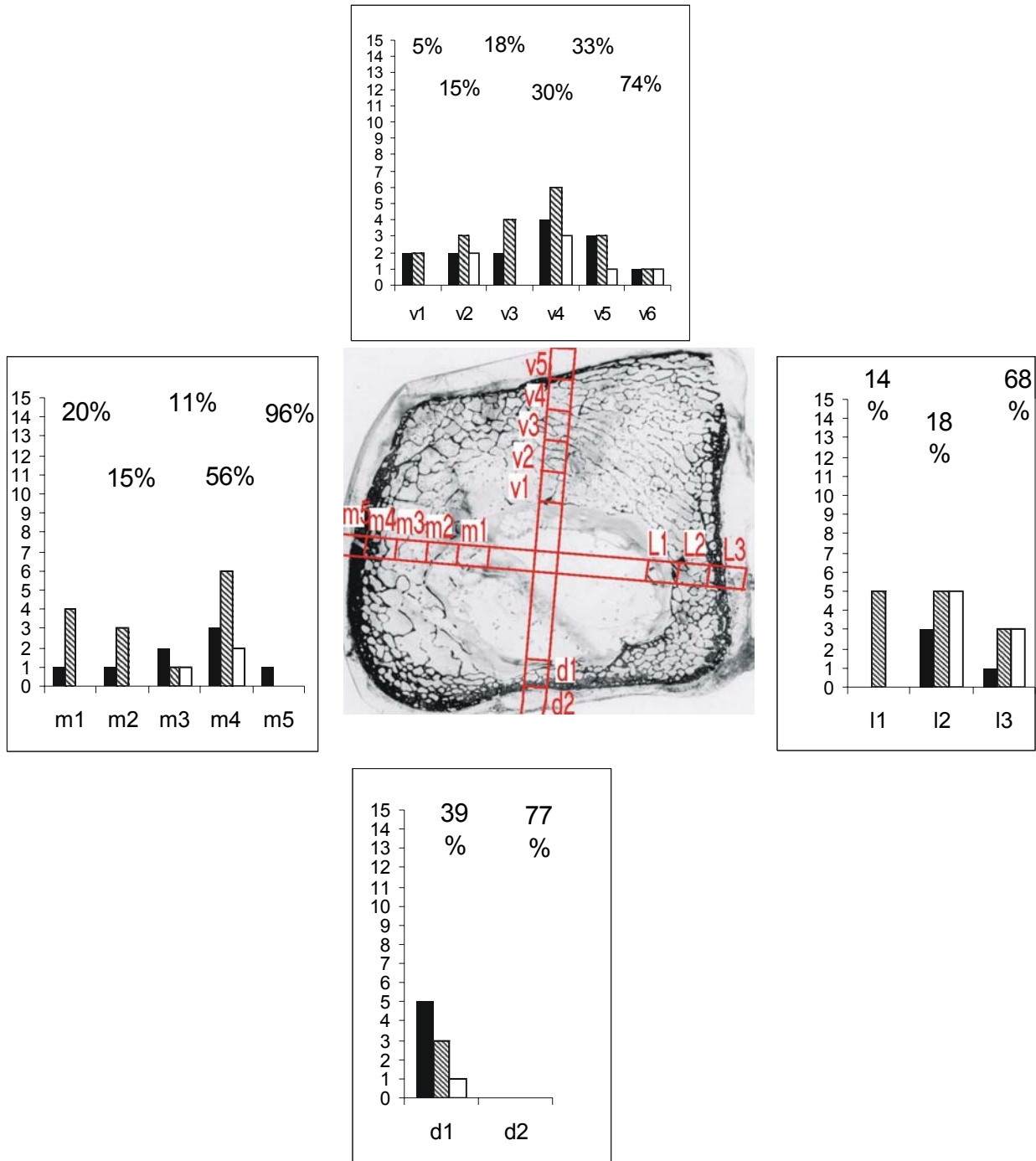
***Beurteilung:***

Rarifiziertes Trabekelwerk in allen Schnitten. Verdünnung der Kortikalis bis auf 1 mm in den proximalen Abschnitten und bis 3 mm in den distalen Abschnitten des Femurs.



**Abb. 23: Beispiel-Datenblatt für Patient 2**

Totale Hüftendoprothese (THP) E 18514-94  
Femur links, Scheibe 16-1



**Patient 3: S 32 / 94**

***Linkes Femur:***

***Makroskopische Beurteilung:***

Implantat von Zement umgeben. Blöcke sind markiert mit den Zahlen 9,17 und 25.  
Scheibe 9: Metallquerschnitt dreieckig in Zement eingelassen.

Scheibe 17: wie 9

Scheibe 25: Hier ist der Markraum komplett mit Zement ausgefüllt, Metallanteile sind nicht sichtbar.

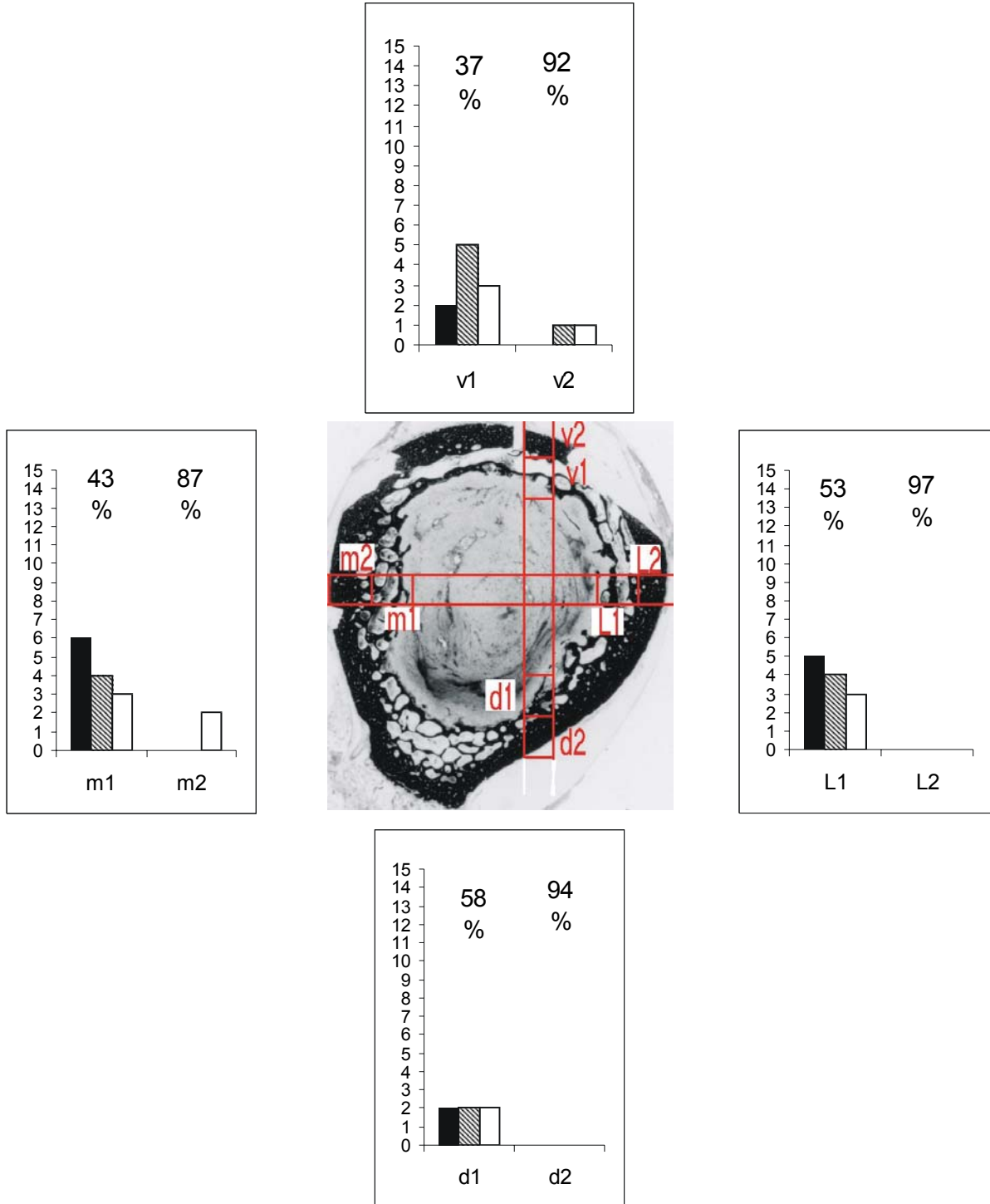
***Histologie:***





In allen Schnitten sind Trabekel im Zement zu erkennen. Der Zement ist randlich zwischen Trabekeln fixiert. Einige Trabekel erscheinen vollständig von Zement umflossen.

***Beurteilung:***

Keine Zeichen einer Lockerung oder Infektion.

Abb. 24: Beispiel-Datenblatt für Patient 3



-  Knochen
-  Parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
-  Schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
-  Senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel

**Patient 4: S 66-88**

***Rechte Knie-TEP:***

***Histologie:***

Reste von Knochenbälkchen sind im Zement vorhanden. Diese sind zum Teil dekalzifiziert und in Osteoid umgewandelt oder bereits absorbiert und durch Weichgewebe ersetzt worden. In diesem Weichgewebe werden hauptsächlich Makrophagen beobachtet und an Stellen der aktiven Knochenresorption sind Osteoklasten sichtbar. Während diese Zellen im Femurschaft der Knieprothese eher eine Rarität sind, sind sie zahlreich in der Umgebung des tibialen Schafts der Prothese. Im Bereich der Tibia kommen im Weichgewebe neben zahlreichen Makrophagen auch Bruchstücke von Zement vor. Weiterhin ist hier eine Diskontinuität der am Interface vorhandenen Trabekel zu bemerken. Diese Befunde sprechen für eine Lockerung der tibialen Komponente. Die Spongiosa zeigt hier keine direkte Verankerung im Zement.

***Linke Hüft-TEP:***

***Makroskopische Beurteilung:***

Implantat fest knöchern verankert.

***Histologie:***

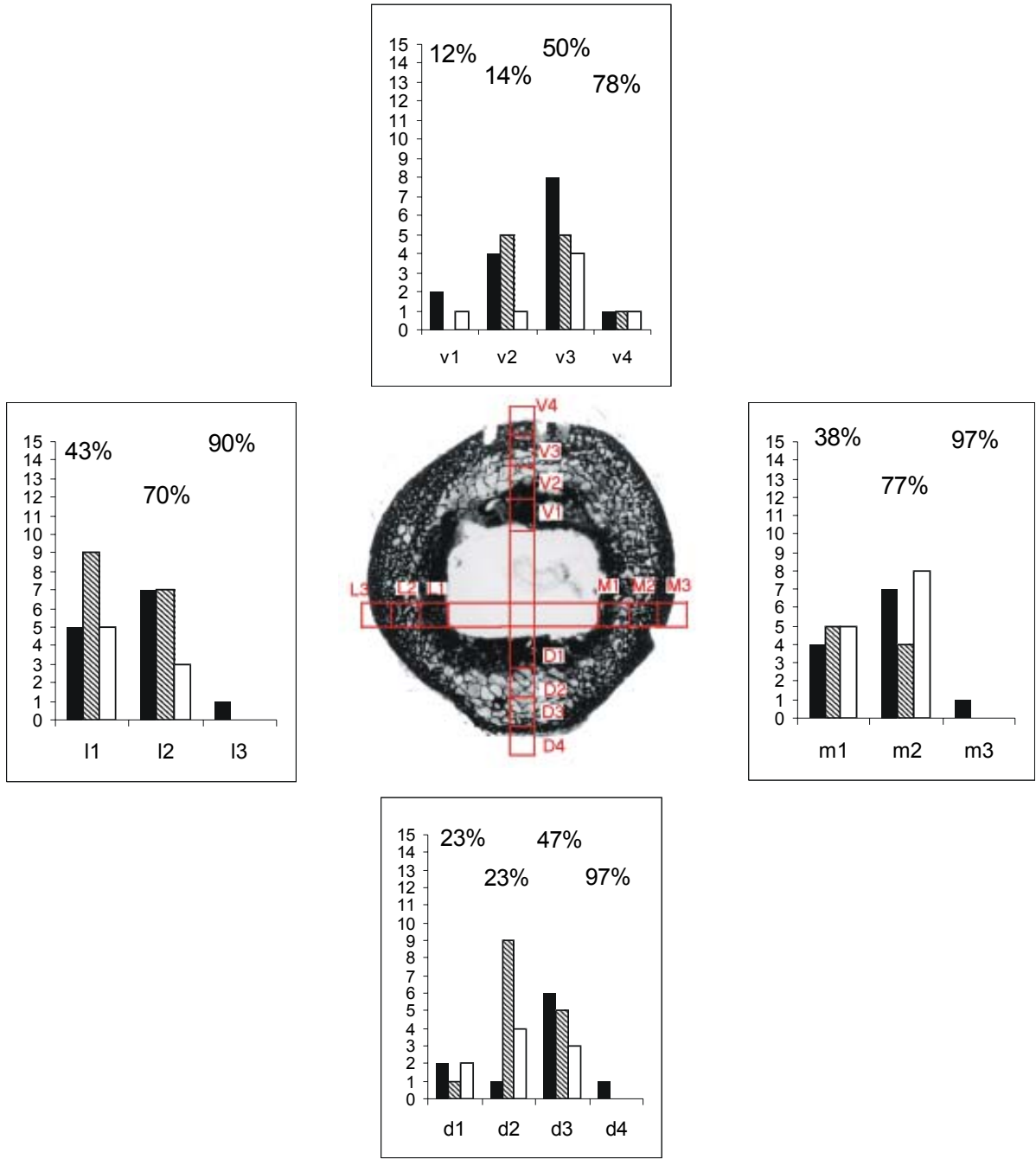
Um den Schaft der Femur-Prothese ist trabekulär Knochen entwickelt. Die Trabekel verlaufen überwiegend schräg auf die Oberfläche der Prothese zu. Insgesamt spricht das Bild für eine gute Funktion der Prothese.

***Rechte Hüft-TEP:***

Am 2. postoperativen Tag sind hier nur traumatisierter Gewebe mit Zellfragmenten und Blutgerinnsel feststellbar.

**Abb. 25: Beispiel Datenblatt für Patient 4**

Totale Hüftendoprothese (THP) S 66-88  
Femur rechts, Scheibe 12



- % Knochen
- Parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
- Schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
- Senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel

**Patient 5: S 68 / 93**

***Rechtes Femur:***

***Makroskopische Beurteilung:***

Das Implantat hat sich im proximalen Schnitt (Scheibe 1) vom Trabekelwerk gelöst. Das ehemalige Implantatbett an der medialen Seite ist wegen eines Artefaktes lückenhaft.

Scheibe 9 und 17: Zirkulär verdickte kortikale Strukturen, bis zum Implantatbett heranreichend, Metall fehlt.

***Histologie:***

Scheibe 1: Rarefiziertes Trabekelwerk, ausgedünnte Kortikalis bis auf unter 1 mm, teilweise aufgehobene kortikale Struktur im ventralen, lateralen und dorsalen Bereich. Die Grenzzone zum ehemaligen Implantatbett enthält kaum Trabekel.

Scheibe 9: Verdickte Kortikalis im ventralen und lateralen Bereich, ventral bis zum Metall reichend, dorsal rarefiziertes Trabekelwerk, wenig Kontakt zwischen Knochen und Implantat.

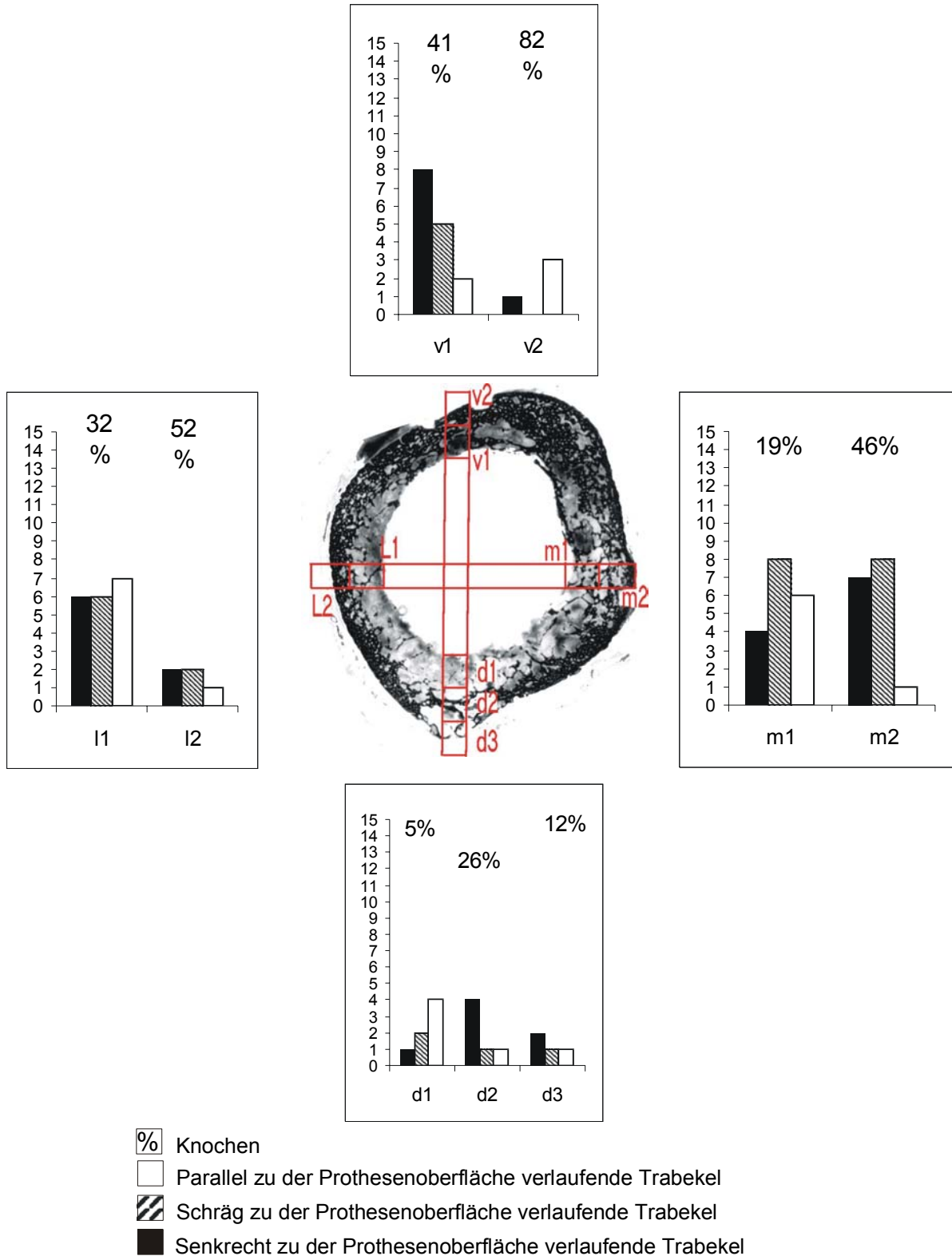
Scheibe 17: Ausgeprägte Verdickung der kortikalen Strukturen, vor allem im ventralen, medialen und lateralen Bereich. Nur noch dorsal sind periimplantär trabekuläre Strukturen dargestellt.

***Beurteilung:***

Es sind Zeichen einer Prothesenlockerung im proximalen Bereich zu erkennen. Kein Hinweis auf Infektion.

**Abb. 26: Beispiel Datenblatt für Patient 5**

Totale Hüftendoprothese (THP) E 68-93  
Femur rechts, Block 9



**Patient 6: E 7671 / 94**

***Linkes Femur:***

***Makroskopischer Befund:***

Amputation im distalen Oberschenkel links, 16 cm Oberschenkelstumpf, 41 cm Unterschenkel.

Präparat anfixiert durch Perfusion. Bei Eröffnung des Kniegelenks entleert sich eine leicht fadenziehende, gelblich-weiße Flüssigkeit. Es zeigt sich eine ausgedehnte, unregelmäßig veränderte Usur im Femur oberhalb der Kniegelenksprothese, im Rand der Usur präexistenter Knochen und offenbar auch reaktiv neugebildeter Knochen. Tibiakomponente mit Bezeichnung 75 mm, Biomet, Femurkomponente mit der Bezeichnung Biomet C/T15113.

***Histologie:***

Im Weichgewebe zeigt sich abschnittsweise fortgeschrittene, atrophische Skelettmuskulatur mit interstitiellen Fibrosen und Lipomatose und eine chronische, fibroplastische, teils gering granulierende Reaktion. Abschnittsweise im Rand einer zerklüfteten reaktiven Struktur fibrinoeses und eitriges Exsudat, teilweise mit Riesenzellen vom osteoklastischen oder Fremdkörpertyp. Teile von Organisations- und Granulationsgewebe sind bedeckt von fibrinösem und eitrigem Exsudat. Bei der Gramfärbung sind in einigen Leukozyten und Riesenzellen positiv färbbare, runde Gebilde, wahrscheinlich Kokken, zu erkennen.

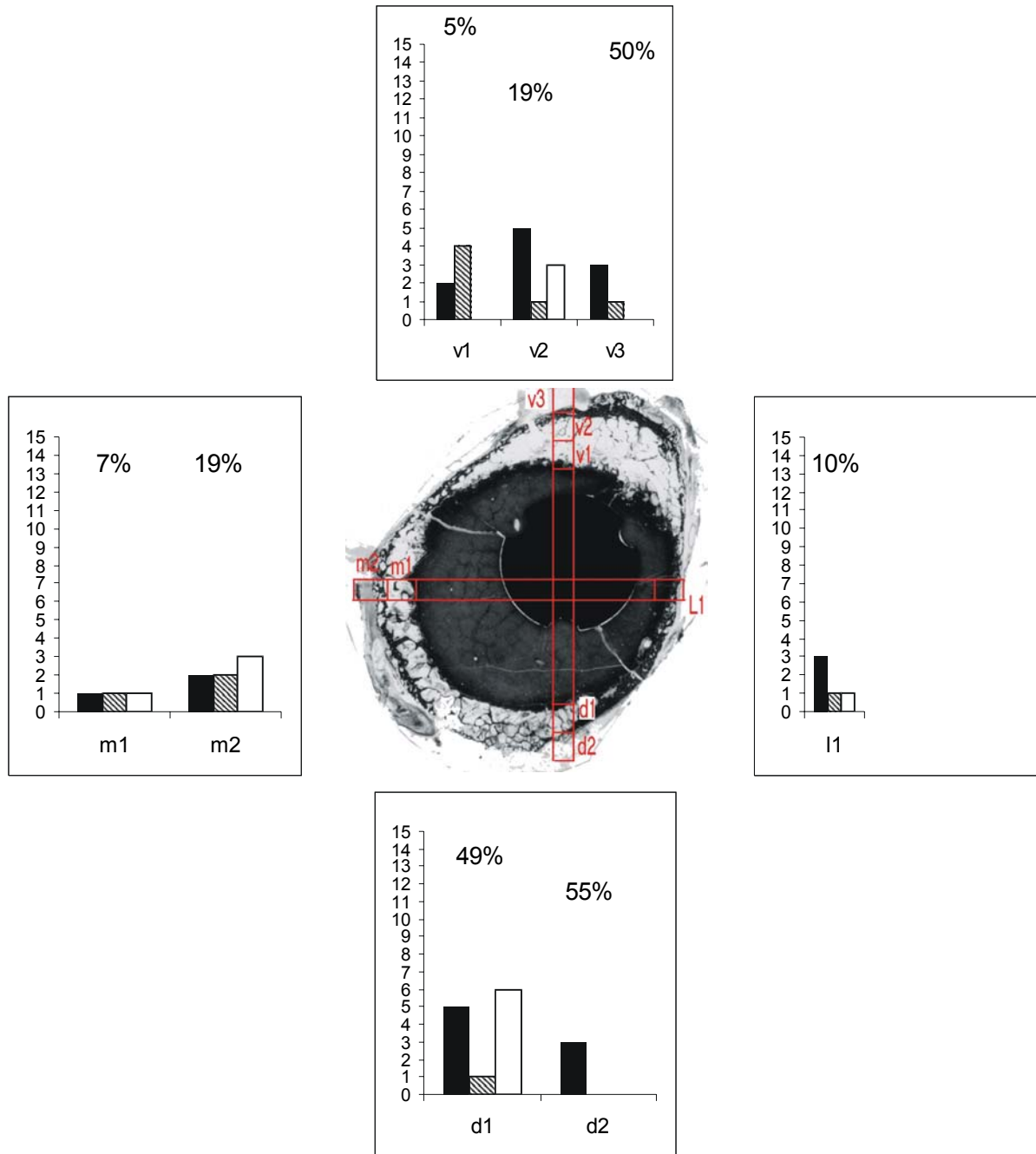
***Beurteilung:***

Amputiertes linkes Bein, Abtragung im distalen Femur, Totalendoprothese des Kniegelenkes, chronische, eitrig-osteomyelitische Osteomyelitis im distalen Femur ventral oberhalb der Prothese mit Arrosion der Kortikalis. Schwere chronische, eitrig-synoviale Synovitis des Kniegelenkes und chronischer, eitrig-synovialer Kniegelenkserguss.



**Abb. 27: Beispiel-Datenblatt für Patient 6**

Totale Knieendprothese E 7671 / 94  
Tibia, Block 9



- % Knochen
- Parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
- Schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel
- Senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel

### 3.2. Morphometrische Auswertung

Ausgewertet wurden die Ergebnisse des Knochenanteils des Trabekelwerkes an der Gesamtoberfläche der Präparate sowie der Orientierung der Trabekel.

Insgesamt wurden 29 Präparate aus den mit Hüftendoprothesen bestückten Knochen, 12 Präparate aus den Femuranteilen der mit Knieendoprothesen bestückten Knochen und 5 Präparate aus den Tibiaanteilen der Knieendoprothesehaltigen Knochen ausgewertet. Bei jedem Präparat wurden im Schnitt 20 Messbereiche ausgewertet, so dass insgesamt 495 Messbereiche evaluiert wurden.

Die Ergebnisse wurden nach verschiedenen Kategorien ausgewertet:

- a) Die Ergebnisse wurden nach Lage der Prothesenanteile in den verschiedenen Knochen in drei Gruppen eingeteilt:
  - Totale Hüftendoprothese im Femur (THP),
  - Totale Knieendoprothese, der Anteil im Femur (TKP-Femur)
  - Totale Knieendoprothese, der Anteil in der Tibia (TKP-Tibia)

Die Einflüsse der klinischen Parameter Dauer der Implantation, Infektionsstatus, postoperative Belastung der Prothese, Zementierung der Prothese, Geschlecht der Patienten und die Seite der Implantation (links, rechts) wurden ausgewertet.

- b) Die Ergebnisse wurden unter Berücksichtigung der Lage der Messbereiche bezogen auf die Prothese (Messbereiche ventral, medial, lateral und dorsal der Prothese) eingeteilt und anschließend der Einfluss der klinischen Parameter ausgewertet. Eine Unterteilung nach Art der Prothese, wie oben erwähnt, wurde hierbei nicht vorgenommen.

### **Knochenanteil des Trabekelwerkes an der Gesamtoberfläche der Präparate**

#### **Häufigkeiten**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

Implantat	Anzahl der Präparate	Knochenanteil <= 33%	Knochenanteil 34% - 66%	Knochenanteil > 66%	Gesamt
THP	29	37,9%	58,6%	3,4%	100%
TKP-Femur	12	16,7%	58,3%	25,0%	100%
TKP-Tibia	5	20%	80%	0%	100%

Tabelle 9: Häufigkeit der Messbereiche, unterteilt nach Knochenanteil an der Gesamtoberfläche der Präparate

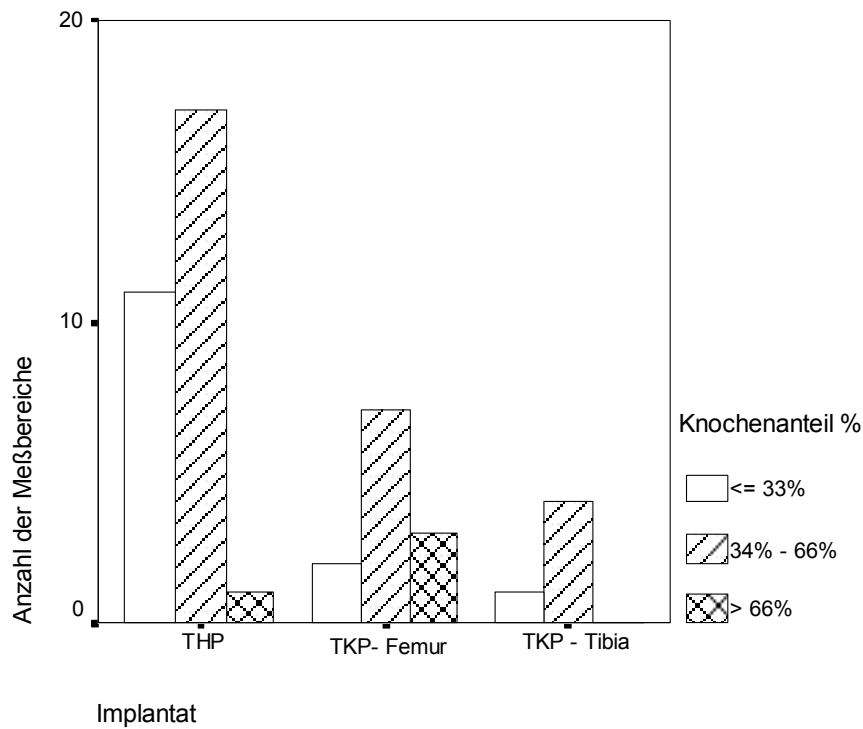


Abb.28: Verteilung der Knochenmenge bei den verschiedenen Implantaten

Die meisten Messbereiche hatten einen Knochenanteil von 34% bis 66%.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Meßbereiche in Prozent der Gesamtfläche:*

Implantat	Anzahl der Präparate	Knochenanteil <= 33%	Knochenanteil 34% - 66%	Knochenanteil > 66%	Gesamt
ventral	41	31,71%	60,98%	7,31%	100%
medial	28	35,71%	64,29%	0%	100%
lateral	34	35,29%	55,88%	8,83%	100%
dorsal	34	29,41%	61,76%	8,83%	100%

Tabelle 10: Verteilung der Knochenmenge, jeweils ventral, medial, lateral und dorsal der Prothese.

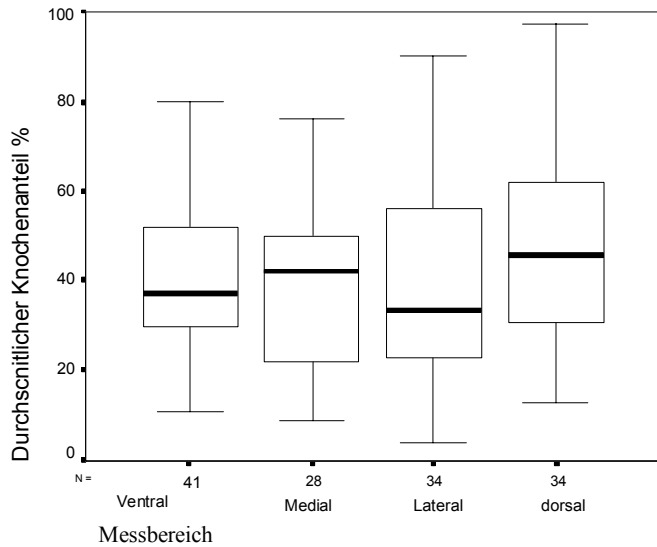


Abb. 29: Verteilung der Knochenmenge, jeweils ventral, medial, lateral und dorsal der Prothese.

**Dauer der Implantation:**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

Implantat	Anzahl	Signifikanz „p“ <sup>(*)</sup>	Korrelations-Koeffizient	Ergebnis
THP	15	0,93	-0,026	Kein Zusammenhang
TKP-Femur	12	0,08	0,53	Je länger die postoperative Verweildauer der Prothese in vivo, desto höher war der Knochenanteil.
TKP-Tibia	5	0,31	0,58	Je länger die postoperative Verweildauer der Prothese in vivo, desto höher war der Knochenanteil.

\*) Spearman-Korrelation

Tabelle 11: Postoperative Verweildauer der Prothesen in situ

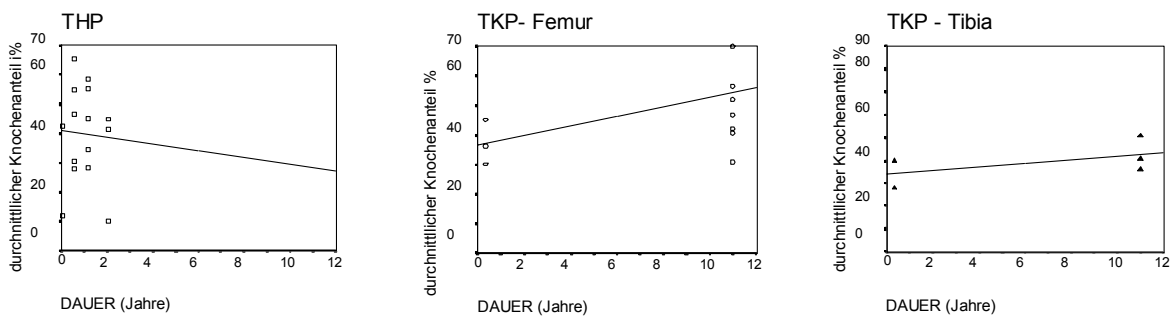


Abb. 30: Postoperative Verweildauer der Prothese in vivo

Bei den Hüftendoprothesen konnte kein Zusammenhang zwischen der Verweildauer der Prothese in vivo und der Knochenmenge um das Implantat festgestellt werden. Bei den Knieendoprothesen war jedoch die Knochenmenge in der Umgebung des Implantates umso größer, je länger die Prothese postoperativ in vivo verblieb. Dabei muss beachtet werden, dass hier kleine Fallzahlen vorlagen, insbesondere bei Tibiaanteilen der Knieprothesen, daher ist die Verallgemeinerung dieser Aussage nicht fundiert.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

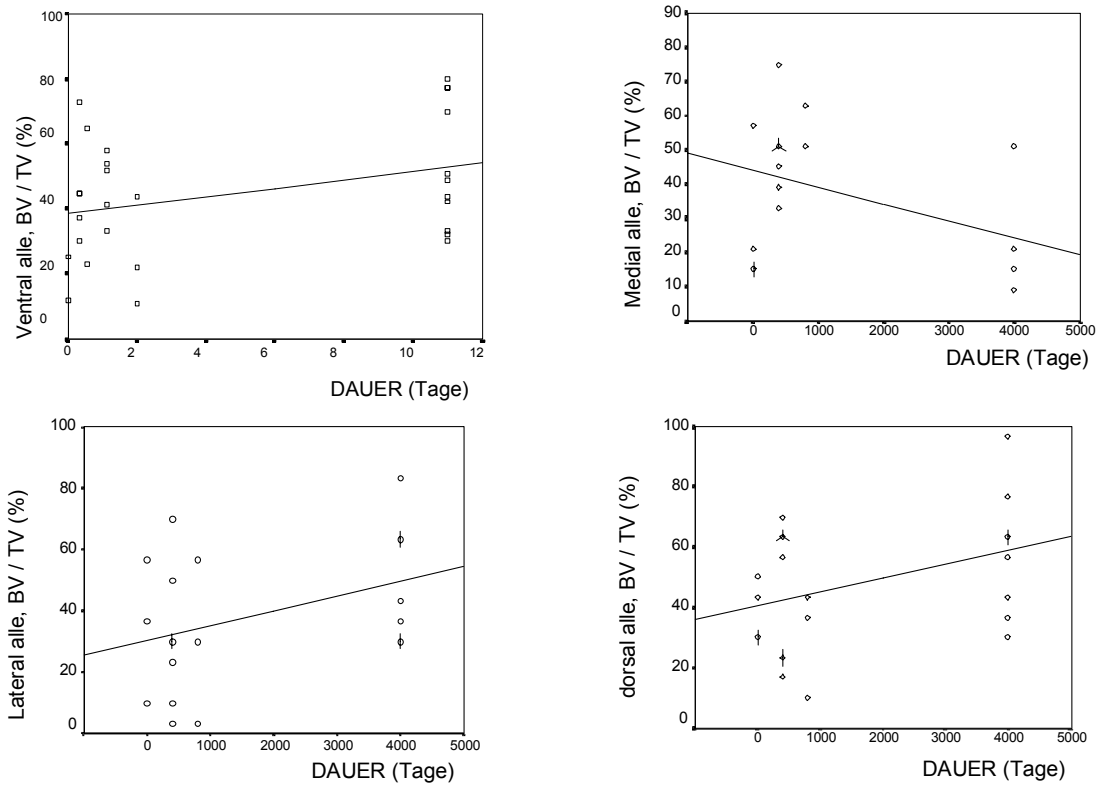


Abb. 31: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Implantationsdauer

Zum Zusammenhang zwischen Knochenmenge und Dauer der Liegezeit ist auf Grund des Datenmaterials eine prognostische Aussage nicht möglich. Es lagen lediglich Daten von 0 bis 2 und von 11 Jahren vor.

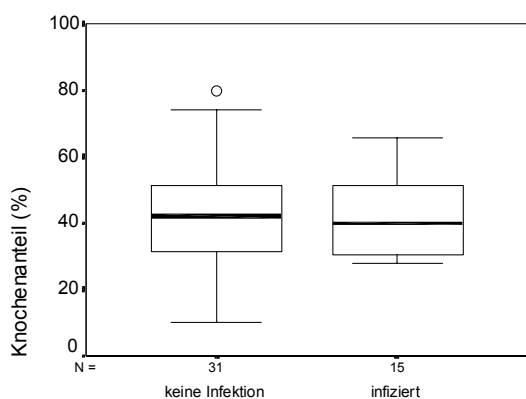
**Infektionsstatus**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl infiziert	Anzahl nicht infiziert	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
THP	10	19	0,67 nicht signifikant (n. s.)	nicht-infiziert > infiziert
TKP-Femur	3	9	0,28 n. s.	nicht-infiziert > infiziert (nicht-infiziert > infiziert)
TKP-Tibia	2	3		
Alle Messbereiche	15	31	0,80 n. s.	nicht-infiziert > infiziert

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 12: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Infektion der Prothese



Vergleich Infektion vs. Keine Infektion

Abb. 32: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Infektion der Prothese

Die Infektion der Prothesen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge in der Umgebung des Implantates. Für Knieprothesen war auf Grund der kleinen Fallzahl eine separate statistische Aussage nicht sinnvoll.

b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:

	Anzahl infiziert	Anzahl nicht infiziert	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
ventral	12	29	0,12 n. s.	Infiziert > nicht infiziert
medial	10	18	0,87 n. s.	nicht-infiziert > infiziert
lateral	9	25	0,17 n. s.	nicht-infiziert > infiziert
dorsal	11	23	0,94 n. s.	Infiziert > nicht infiziert

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 13: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Infektion der Prothese

Beim Vergleich von infizierten und nicht-infizierten Prothesen erkennt man bei infizierten Prothesenlagern mehr Knochen in den ventralen und in den dorsalen Bereichen als bei nicht infizierten Prothesen. Bei den nicht-infizierten Prothesen war in den medialen und lateralen Bereichen mehr Knochengewebe aufzufinden, als in den nicht-infizierten Fällen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

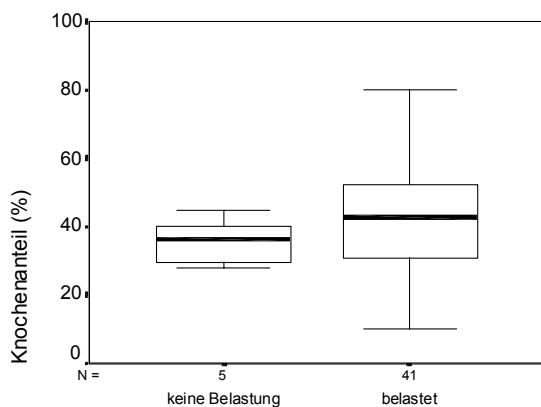
### **Postoperative Belastung der Prothese**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl belastet	Anzahl nicht belastet	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
THP	29	0	nicht möglich	Alle belastet.
TKP-Femur	9	3	0,22 n. s.	belastet > nicht belastet
TKP-Tibia	3	2	nicht möglich	(belastet > nicht belastet)
Alle Messbereiche	41	5	0,19 n. s.	belastet > nicht belastet

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 14: Abhängigkeit der Knochenmenge von der postoperativen Belastung der Prothese



Vergleich Belastung vs. Keine Belastung

Abb. 33: Abhängigkeit der Knochenmenge von der postoperativen Belastung der Prothese in allen Messbereichen zusammengefasst.

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der postoperativen Belastung der Prothese und der Knochenmenge gefunden.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

	Anzahl belastet	Anzahl nicht belastet	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
ventral	36	5	0,43 n. s.	nicht-belastet > belastet
medial	25	3	0,04	belastet > nicht-belastet
lateral	32	2	0,17 n. s.	belastet > nicht-belastet
dorsal	31	3	0,65 n. s.	belastet > nicht-belastet

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 15: Abhängigkeit der Knochenmenge von der postoperativen Belastung der Prothese

Vergleicht man die Merkmale der Patientengruppe mit sofortiger postoperativer Belastung mit der nicht-mobilen Gruppe, findet sich prozentual in der ersteren in den medialen, lateralen sowie in den dorsalen Bereichen mehr Knochengewebe als in der letzteren Gruppe. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant.

**Zementierung der Prothese**

*a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:*

	Anzahl zementiert	Anzahl nicht zementiert	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
THP	4	25	0,14 n. s.	Zementiert > nicht zementiert
TKP-Femur	12	0	nicht möglich	Nur zementierte Prothesen.
TKP-Tibia	5	0	nicht möglich	Nur zementierte Prothesen.
Alle Messbereiche	21	25	0,10 n. s.	Zementiert > nicht zementiert

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 16: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Zementierung der Prothese



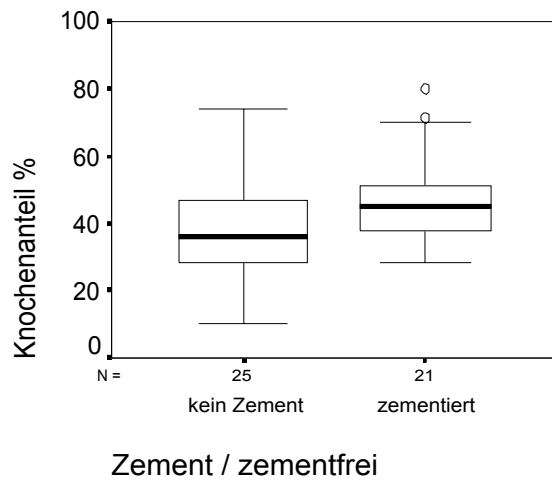


Abb. 34: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Zementierung der Prothese

Bei den zementierten Hüftendoprothesen war in der Umgebung des Implantates mehr Knochen vorhanden als bei den nicht zementierten Prothesen. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant. Die Kniendoprothesen waren zementiert.

b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:

	Anzahl zementiert	Anzahl nicht zementiert	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
ventral	19	22	0,03	zementiert > nicht zementiert
medial	11	17	0,05	nicht zementiert > zementiert
lateral	13	21	0,04	zementiert > nicht zementiert
dorsal	15	19	0,07	zementiert > nicht zementiert

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 17: Abhängigkeit der Knochenmenge von der Zementierung der Prothese

In den ventralen ( $p=0,03$ ), lateralen ( $p=0,04$ ) und dorsalen ( $p=0,07$ ) Messbereichen waren bei den zementierten Prothesen mehr Knochen vorhanden als bei den nicht zementierten Prothesen. In den medialen ( $p=0,05$ ) Bereichen war dieses Verhältnis umgekehrt.

### **Geschlecht der Patienten**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl weiblich	Anzahl männlich	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
THP	30	10	0,77	männlich > weiblich
TKP-Femur	Nur Frauen.		nicht möglich	
TKP-Tibia	Nur Frauen.		nicht möglich	

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 18: Abhängigkeit der Knochenmenge von dem Geschlecht der Patienten.

Bei den Hüftendoprothesen bei Männern war in der Umgebung des Implantates mehr Knochen vorhanden als bei den Frauen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Mit Knieendoprothesen waren nur zwei Frauen versorgt.

b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:

	Anzahl weiblich	Anzahl männlich	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
ventral	12	7	0,08	männlich > weiblich
medial	8	7	0,60 n. s.	weiblich > männlich
lateral	12	7	0,12 n. s.	weiblich > männlich
dorsal	10	8	0,29 n. s.	männlich > weiblich

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 19: Abhängigkeit der Knochenmenge von dem Geschlecht der Patienten.

Eine signifikant unterschiedliche Verteilung des Knochens in der Umgebung des Implantates in Abhängigkeit von dem Geschlecht der Patienten konnte nicht gefunden werden.

### **Seite der Implantation (links, rechts)**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl rechts	Anzahl links	Signifikanz „p“ *)	Rangfolge
THP	17	12	0,10 n. s.	rechts > links
TKP-Femur	9	3	0,21 n. s.	rechts > links
TKP-Tibia	3	2	/	(rechts > links)
Alle Messbereiche	29	17	0,69 n. s.	rechts > links

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 20: Abhängigkeit der Verteilung des Knochens von der Seite der Implantation.

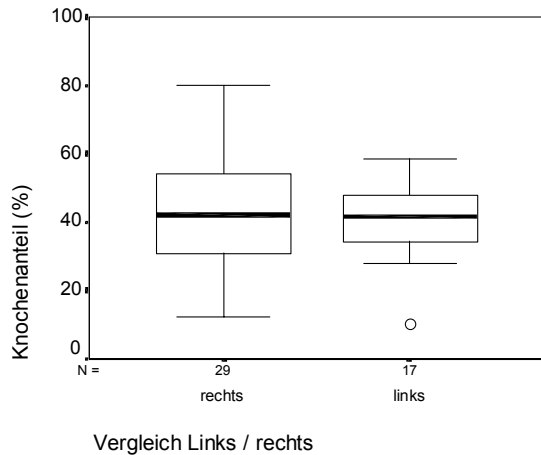


Abb. 35: Abhängigkeit der Verteilung des Knochens von der Seite der Implantation.

Eine signifikante Abhängigkeit der Verteilung des Knochens in der Umgebung der Prothese von der Seite der Implantation konnte nicht gefunden werden.

b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:

	Anzahl rechts	Anzahl Links	Signifikanz „p“ *)
ventral	25	16	0,83 n. s.
medial	15	13	0,39 n. s.
lateral	23	11	0,63 n. s.
dorsal	20	14	0,23 n. s.

\*) Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 21: Abhängigkeit der Verteilung des Knochens von der Seite der Implantation.

Auch getrennt nach der Lage der Messbereiche zu der Prothese (ventral, medial, lateral und dorsal) konnte keine signifikante Abhängigkeit der Verteilung des Knochens in der Umgebung der Prothese von der Seite der Implantation gefunden werden.

### 3.3. Orientierung der Trabekel

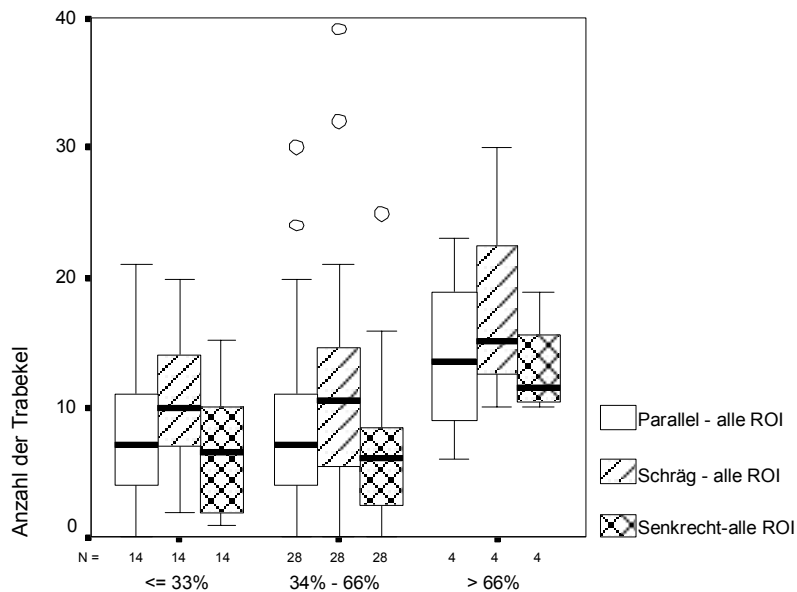
#### Häufigkeiten

Betrachtet man alle Messbereiche zusammen, so war die bevorzugte Orientierung der Trabekel schräg zu der Prothesenoberfläche. Die zweithäufigste Orientierung der Trabekel war die parallele Verlaufsrichtung und die dritthäufigste Orientierung war die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufende Orientierung der Trabekel. Dieser Zusammenhang war signifikant (Friedman-Test,  $p = 0,001$ ).

Knochenanteil an der Gesamtoberfläche	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
≤ 33%	15	0,004	Schräg > parallel > senkrecht
34% - 66%	28	0,001	Schräg > parallel > senkrecht
> 66%	4	0,29	Schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 22: Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelrichtung von der vorhandenen Knochenmenge



Knochenanteil an Gesamtoberfläche der Präparate

Abb. 36: Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelrichtung von der vorhandenen Knochenmenge

Betrachtet man die bevorzugte Richtung der Trabekel in Abhängigkeit von der Knochenmenge, so war die Anzahl der schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel signifikant höher als die parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel, und die letzt genannten waren signifikant häufiger vertreten, als die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel. Diese Unterschiede waren signifikant bei Knochenanteilen von ≤ 33% und 34%-66%. Bei einem Knochenanteil von > 66% liegen zu wenige Daten vor, um eine sinnvolle statistische Auswertung vorzunehmen.

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

Implantat	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Ergebnis
THP	29	0,001	Schräg > parallel > senkrecht
TKP-Femur	12	0,01	Schräg > parallel > senkrecht
TKP-Tibia	5	0,62	Schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 23: Bevorzugte Trabekelrichtung bei verschiedenen Implantaten

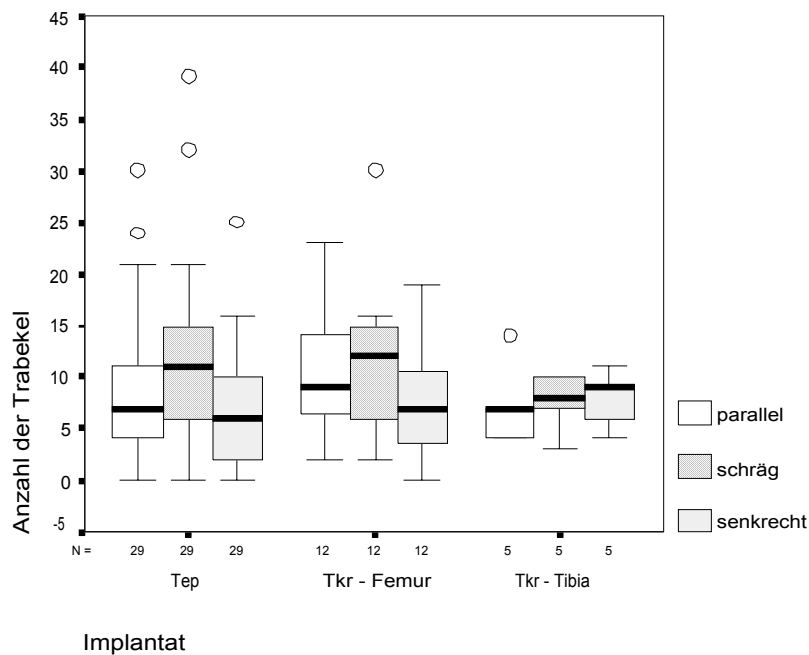


Abb. 37: Bevorzugte Trabekelrichtung bei verschiedenen Implantaten

Sowohl bei den Hüftendoprothesen als auch bei den Knieendoprothesen waren die schräg zu der Prothesenoberfläche orientierten Trabekel signifikant häufiger vorhanden als die parallel verlaufenden, und die parallel orientierten Trabekel waren signifikant häufiger vorhanden als die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel. Für die in die Tibia implantierten Anteile der Knieendoprothesen (TKP-Tibia) sind die Unterschiede nicht signifikant, allerdings liegen hier auch nur wenige Daten vor.

b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:

Bereich	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
ventral	41	<0,001	schräg > parallel > senkrecht
medial	29	0,006	schräg > parallel > senkrecht
lateral	34	0,02	schräg > parallel > senkrecht
dorsal	34	< 0,001	schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 24: Bevorzugte Richtung der Trabekel in ventralen, medialen, lateralen und dorsalen Messbereichen

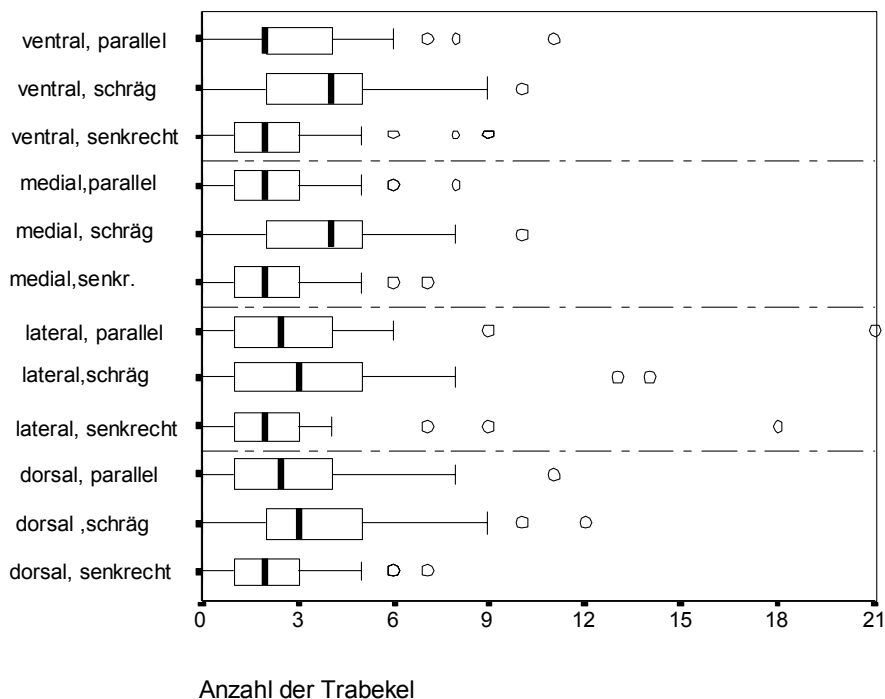


Abb. 38: Bevorzugte Richtung der Trabekel in ventralen, medialen, lateralen und dorsalen Messbereichen

Betrachtet man die bevorzugte Richtung der Trabekel in allen untersuchten Bereichen (ventrale, mediale, laterale und dorsale Umgebung der Implantate) bei allen Präparaten, so war die Anzahl der schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel signifikant höher als die parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel, und die letztgenannten waren signifikant häufiger vertreten, als die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel (vgl. Tabelle 24).

**Verweildauer der Prothese in situ:**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

Implantat	n	Orientierung	Signifikanz „p“ *)	Korrelationskoeffizient „r“
THP	29	Parallel	0,12	0,42
		Schräg	0,12	0,27
		Senkrecht	0,42	0,30
TKP-Femur	12	Parallel	0,02	0,67
		Schräg	0,007	0,73
		Senkrecht	0,005	0,75
TKP-Tibia	12	Parallel	0,81	0,15
		Schräg	0,63	0,29
		Senkrecht	0,81	0,15

\*) Spearman-Test

Tabelle 25: Korrelation zwischen der Verweildauer der Prothese und der Orientierung der Trabekel

Je länger die Verweildauer der Prothese in situ war, desto häufiger war die Hauptorientierung „schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel“ bei den femoralen Anteilen der Knieprothesen vorhanden ( $r=0,73$ ), bei den Hüftendoprothesen bestand ebenfalls ein positiver, jedoch nicht so deutlicher Zusammenhang ( $r=0,27$ ).

b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:

Bereich	n	Test	Signifikanz „p“
ventral	41	Varianzanalyse	0,58 n. s.
medial	29	Varianzanalyse	0,02
lateral	34	Varianzanalyse	0,42 n. s.
dorsal	34	Varianzanalyse	0,69 n. s.

Tabelle 26: Signifikanz „p“ der Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der Dauer der Implantation

In ventralen, lateralen und dorsalen Messbereichen bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Orientierung der Trabekel und der Verweildauer der Prothese. In den medialen Messbereichen lag die bevorzugte Orientierung schräg vor. Die zweithäufigste Orientierung war parallel und die dritthäufigste senkrecht. Dieser Zusammenhang war signifikant.

**Infektionsstatus**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl infiziert	Anzahl nicht infiziert	Signifikanz „p“ *)	Ergebnis
THP	10	19	Infektion x Orientierung: 0,44	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiziert: schräg &gt; parallel &gt; senkrecht.</li> <li>• Nicht infiziert: schräg &gt; parallel &gt; senkrecht.</li> <li>• Nicht infiziert &gt; infiziert.</li> </ul>
TKP-Femur	3	9	Infektion x Orientierung: 0,58	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiziert: parallel &gt; schräg &gt; senkrecht.</li> <li>• Nicht infiziert: schräg &gt; parallel &gt; senkrecht.</li> <li>• infiziert &gt; nicht infiziert.</li> </ul>
TKP-Tibia	2	3	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiziert: parallel &gt; schräg &gt; senkrecht</li> <li>• Nicht infiziert: senkrecht &gt; schräg &gt; parallel</li> </ul>

\*) Varianzanalyse mit Messwiederholungen

Tabelle 27: Abhängigkeit der Orientierung von Trabekeln von der Infektion des Prothesenlagers.

Bei den Hüftendoprothesen war der Zusammenhang zwischen der Infektion einer Prothese und der bevorzugten Orientierung der Prothese nicht signifikant. Bei den infizierten Prothesen trat die schräge Orientierung am häufigsten auf, gefolgt von parallel und senkrecht verlaufenden Trabekeln. Bei den nicht infizierten Prothesen war die Verteilung ebenso. Die nicht infizierten Prothesen hatten insgesamt mehr Trabekel als die infizierten.

Bei den Femuranteilen war der Zusammenhang zwischen der Infektion einer Prothese und der bevorzugten Orientierung der Prothese nicht signifikant. Bei den infizierten Prothesen war die bevorzugte Orientierung parallel, als zweithäufigste Orientierung traten die schräg verlaufenden Trabekel auf und als dritthäufigste Orientierung die senkrechte Orientierung. Bei den nicht infizierten Prothesen trat die bevorzugte Orientierung schräg häufiger als die parallel verlaufenden Trabekel und häufiger als die senkrecht verlaufenden Trabekel auf.

Bei den Tibiaanteilen der Knieendoprothesen war auf Grund der geringen Fallzahl eine statistische Analyse nicht sinnvoll. Bei den infizierten Prothesen herrschte die bevorzugte Orientierung parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel vor, häufiger als die schräg verlaufenden Trabekel und häufiger als die senkrecht verlaufenden Trabekel. Bei den nicht infizierten Prothesen trat die bevorzugte Orientierung senkrecht verlaufende Trabekel,



häufiger als die schräg verlaufenden Trabekel und häufiger als die parallel verlaufenden Trabekel.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

Bereich	Infektionsstatus	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
ventral	infiziert	29	0,009	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht infiziert	12	0,005	Schräg > parallel > senkrecht
medial	infiziert	10	0,68 n. s.	Parallel > schräg > senkrecht
	nicht infiziert	19	0,003	Schräg > parallel > senkrecht
lateral	infiziert	9	0,08	parallel > schräg > senkrecht
	nicht infiziert	25	0,02	Schräg > parallel > senkrecht
dorsal	infiziert	11	0,02	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht infiziert	23	0,02	Schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 28: Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung bei der Infektion der Prothese

Mit Ausnahme der medialen und lateralen Messbereiche war bei den infizierten Prothesen die bevorzugte Richtung der Trabekel die schräge Orientierung, die zweithäufigste Richtung war die parallele Orientierung. Die senkrechte Orientierung kam am seltensten vor. Diese Unterschiede waren signifikant.

**postoperative Belastung der Prothese**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Test	Anzahl belastet	Anzahl nicht belastet	Signifikanz „p“	Ergebnis
THP	Alle belastet			/	
TKP-Femur	Varianz-Analyse	9	3	Belastung x Orientierung 0,58	belastet: schräg > parallel > senkrecht Nicht belastet: parallel > schräg > senkrecht Belastet > nicht belastet
TKP-Tibia		3	2	/	belastet: senkrecht > schräg > parallel nicht belastet: parallel > schräg > senkrecht Belastet hat mehr schräge und senkrechte Trabekel als nicht belastet.

Tabelle 29: Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Belastung

Die Hüftendoprothesen waren alle belastet, daher erübrigt sich eine statistische Analyse.

Bei den Femuranteilen der Knieendoprothesen war der Einfluss der Belastung einer Prothese auf die bevorzugte Orientierung der Trabekel nicht signifikant. Bei den belasteten Prothesen trat die bevorzugte Orientierung schräg am häufigsten auf, am zweithäufigsten trat die parallele Verlaufsrichtung und am dritthäufigsten die senkrechte Orientierung auf. Bei den nicht belasteten Prothesen waren die Trabekel bevorzugt parallel orientiert, häufiger als die schräg und häufiger als die senkrecht verlaufenden Trabekel.

Bei den Tibiaanteilen der Knieendoprothesen war auf Grund der kleinen Fallzahl eine statistische Analyse nicht sinnvoll. Bei den belasteten Prothesen trat die bevorzugte senkrechte Orientierung auf, häufiger als die schräge und häufiger als die parallele Orientierung. Bei den nicht belasteten Prothesen trat die bevorzugte Orientierung parallel auf, häufiger als die schräge und häufiger als die senkrechte Verlaufsrichtung der Trabekel. Belastete Knochen hatten mehr schräge und senkrechte Trabekel als die nicht belasteten.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

Bereich	Belastungs- Status	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
ventral	belastet	36	0,001	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht belastet	5	0,07	Schräg > parallel > senkrecht
medial	belastet	26	0,003	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht belastet	3	0,87 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
lateral	belastet	32	0,02	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht belastet	2	0,14 n. s.	parallel > schräg = senkrecht
dorsal	belastet	31	< 0,001	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht belastet	3	0,91 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 30: Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der postoperativen Belastung der Prothese

Mit Ausnahme der lateralen Messbereiche bei den nicht belasteten Prothesen war bei den nicht belasteten Prothesen die bevorzugte Richtung der Trabekel die schräge Orientierung, die zweithäufigste Richtung war die parallele Orientierung. Wegen der kleinen Fallzahl bei den lateralen Messbereichen der nicht belasteten Prothesen ist hier eine Aussage nicht möglich.

### Zementierung der Prothese

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl zementiert	Anzahl nicht zementiert	Signifikanz „p“ *)	Ergebnis
THP	4	25	Infektion x Zementierung:	0,02 Zementiert: schräg > parallel > senkrecht. Nicht zementiert: schräg > parallel > senkrecht. Zementiert hat mehr schräge und senkrechte Trabekel als nicht zementierte, aber gleichviele parallele.
TKP-Femur	Alle zementiert.		/	
TKP-Tibia	Alle zementiert.		/	

\*) Varianz-Analyse mit Messwiederholungen

Tabelle 31: Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Zementierung der Prothese

Bei den Hüftendoprothesen war der Einfluss der Zementierung einer Prothese auf die bevorzugte Orientierung der Trabekel signifikant. Bei den zementierten Prothesen trat die bevorzugte Orientierung schräg am häufigsten auf, häufiger als die parallele und häufiger als die senkrechte Orientierung. Bei den nicht zementierten Prothesen war das Verhältnis ebenso. Die zementierten Prothesen hatten mehr schräg und senkrecht verlaufende Trabekel in der Umgebung als nicht zementierte Prothesen.

Die Knieprothesen waren alle zementiert, daher erübrigt sich eine statistische Analyse.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

Bereich	Zementiert / Nicht zementiert	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
ventral	Zementiert	19	0,14 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht zementiert	22	<0,001	Schräg > parallel > senkrecht
medial	Zementiert	17	0,08 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht zementiert	12	0,08 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
lateral	Zementiert	13	0,35 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht zementiert	21	0,06 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
dorsal	Zementiert	19	0,002	Schräg > parallel > senkrecht
	nicht zementiert	15	0,08	Schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 32: Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der Zementierung der Prothese

Die bevorzugte Richtung der Trabekel war die schräge Orientierung der Trabekel, die zweithäufigste Richtung der Trabekel war die parallele Orientierung. Die senkrechte Orientierung kam am seltensten vor. Diese Unterschiede sind zum größten Teil nicht signifikant.

**Geschlecht der Patienten**

*a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:*

	Anzahl weiblich	Anzahl männlich	Signifikanz „p“ *)	Ergebnis
THP	13	10	Geschlecht x Orientierung: 0,54	Weiblich: schräg > parallel > senkrecht. Männlich: schräg > parallel > senkrecht. Weiblich hat mehr Trabekel in allen Richtungen als männlich.
TKP- Femur	Nur Frauen	/		
TKP- Tibia	Nur Frauen	/		

\*) Varianzanalyse mit Messwiederholungen

Tabelle 33: Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von dem Geschlecht der Patienten

Bei den Hüftendoprothesen war der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und der bevorzugten Orientierung der Trabekel der Prothese nicht signifikant. Bei den Frauen trat die schräge Orientierung am häufigsten auf, häufiger als die parallele und häufiger als die senkrechte Orientierung. Bei den Männern war das Verhältnis ebenso. Die Frauen hatten mehr Trabekel in allen Richtungen in der Umgebung der Prothese als Männer.

Die Knieprothesen waren nur bei Frauen implantiert.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

Bereich	Geschlecht	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
ventral	männlich	7	0,05	Schräg > parallel > senkrecht
	weiblich	28	0,03	Schräg > parallel > senkrecht
medial	männlich	7	0,64 n. s.	Parallel > schräg > senkrecht
	weiblich	16	0,07 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
lateral	männlich	7	0,29 n. s.	parallel > schräg > senkrecht
	weiblich	21	0,05	schräg > parallel > senkrecht
dorsal	männlich	8	0,006	schräg > parallel > senkrecht
	weiblich	21	0,02	schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 34: Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von dem Geschlecht der Patienten

Außer den Ergebnissen der medialen und lateralen Messbereiche bei den Männern war die bevorzugte Richtung der Trabekel die schräge Orientierung der Trabekel, die zweithäufigste Richtung der Trabekel war die parallele Orientierung.

**Seite der Implantation (links, rechts)**

a) Unterteilung der Ergebnisse nach Implantat:

	Anzahl rechts	Anzahl links	Signifikanz „p“ *)	Ergebnis
THP	17	12	Infektion x Seite:	0,07 Rechts: schräg > parallel > senkrecht. Links: schräg > parallel > senkrecht. Links gibt es mehr schräge und weniger senkrechte Trabekel als rechts, aber gleichviele parallele.
TKP-Femur	9	3	Seite x Orientierung	0,58 Rechts: schräg > parallel > senkrecht Links: parallel > schräg > senkrecht Rechts > links
TKP-Tibia	3	2	/	Rechts: senkrecht > schräg > parallel. Links: Parallel > schräg > senkrecht. Links hat deutlich mehr parallel orientierte Trabekel. Rechts hat mehr schräg und senkrecht orientierte Trabekel als links.

\*) Varianzanalyse mit Messwiederholungen

Tabelle 35: Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Seite der Implantation

Bei den Hüftendoprothesen war der Zusammenhang zwischen der Seite der Implantation und der bevorzugten Orientierung der Trabekel nicht signifikant. Bei den rechts implantierten Knochen trat die schräge Orientierung am häufigsten auf, häufiger als die parallele und häufiger als die senkrechte Orientierung. Bei den links implantierten Prothesen war die Verteilung ebenso. Die linksseitigen Knochen hatten mehr schräg und senkrecht verlaufende Trabekel als die rechtsseitig implantierten.

Bei den Femuranteilen der Knieendoprothesen war der Einfluss der Seite der Implantation auf die bevorzugte Orientierung der Prothese nicht signifikant. Bei rechtsseitig implantierten Knochen trat die schräge Orientierung am häufigsten auf, häufiger als die parallele und häufiger als die senkrechte. Bei den linksseitig implantierten Knochen trat die parallele Orientierung am häufigsten auf, häufiger als die schräge und häufiger als die senkrechte. Die rechtsseitig implantierten Knochen hatten in allen Richtungen mehr Trabekel als die linksseitig implantierten Knochen.

Bei den Tibiaanteilen der Knieendoprothesen war auf Grund der kleinen Fallzahl eine statistische Auswertung nicht sinnvoll.

*b) Unterteilung der Präparate nach Lage der Messbereiche:*

Bereich	Implantat-Seite	Anzahl	Signifikanz „p“ *)	Bevorzugte Richtung
ventral	rechts	25	0,04	Schräg > parallel > senkrecht
	links	16	0,001	Schräg > parallel > senkrecht
medial	rechts	16	0,01	Schräg > parallel > senkrecht
	links	13	0,21 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
lateral	rechts	23	0,25 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
	links	11	0,02	Schräg > parallel > senkrecht
dorsal	rechts	20	0,08 n. s.	Schräg > parallel > senkrecht
	links	14	0,002	Schräg > parallel > senkrecht

\*) Friedman-Test

Tabelle 36: Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der implantierten Seite (rechts, links)

Die bevorzugte Richtung der Trabekel war die schräge Orientierung der Trabekel, die zweithäufigste Richtung der Trabekel war die parallele Orientierung.



## 4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die trabekuläre Struktur der Implantumgebung qualitativ und quantitativ zu beschreiben. Die quantitative Bewertung war insgesamt durch die geringe Zahl von Patienten und dementsprechend von Präparaten belastet, d.h. für verschiedene Kombinationen von Fragen statistisch nicht sinnvoll. Die Frage der Anisotropie des Knochens stand im Mittelpunkt. Hierzu erfolgte die histologische Aufbereitung von Implantat enthaltenden Präparaten und die Anfertigung von Schnitten. Diese wurden dann digitalisiert, und anschließend erfolgte die Strukturerrfassung des Trabekelwerkes. Im folgenden werden die dafür notwendigen einzelnen Schritte diskutiert:

1. Histomorphometrie (Methodik: Auswahl der ROI, Auflösung der Bilder, BV/TV)
2. Knochenmenge
3. Orientierung der Trabekel (Knochenumbau, Remodeling und Regulation, Anisotropie, andere Methoden der Orientierungsbestimmung wie MIL und LFD, Connectivity und Eulersche Zahl)

### 4.1. Histomorphometrie

#### 4.1.1 Auswahl der Messbereiche

Wie bereits eingangs erwähnt, wurden jeweils vier Regionen an jedem Implantat ausgewählt und ausgewertet, nämlich jeweils ein ventraler, medialer, lateraler und dorsaler Bereich. Jeder Bereich bestand aus mehreren Messfeldern. Eine komplette Untersuchung eines einzigen Knochens ist mit einem sehr großen Rechenaufwand verbunden, so dass eine Einschränkung auf bestimmte Untersuchungsregionen unerlässlich ist. Die folgende Übersichtstabelle enthält die Daten über die verschiedenen Untersuchungsbereiche anderer Autoren.

Tabelle 37: Übersicht über die Messbereiche bei verschiedenen Arbeiten

Autor	Methode	Knochen	Bereich	Form	Maße
Sabo [65]	DXA	Femur	Implantatumgebung	Quadrate	1/3 der Prothesenlänge
Mitton [49]	Histomorphometrie und CT	Corpus vertebrae LWK 3 und 5		Würfel	Kantlänge 5 mm und 9 mm
Beck et al. [5]	Histomorphometrie	Corpus vertebrae	sagittaler Längsschnitt	Zylinder	Durchmesser 8 mm, Höhe 10 mm
O'Kelly et al. [54]	Histomorphometrie, Röntgen	Rinder-Femur	lateral distaler Condylus	Würfel	12x10x8 mm
Mullender et al. [50, 51]	$\mu$ -CT	Corp. vertebrae LWK		Würfel	Kantlänge 3,9 mm <sup>2</sup>
Majumdar et al. [43, 44]	Q-CT, MRT	Femur		Würfel	5mm Schichtdicke
Korstjens et al. [39, 40]	RÖ	Radius	distal, standardisierter Abstand von der Epiphysenfuge	Quadrat	Kantlänge: 7mm
Goulet et al. [29]	3D- $\mu$ -CT	Verschiedene humane Knochen	trabekuläre Bereiche	Würfel	Kantlänge 8 mm

Wie aus der Tabelle ersichtlich, hat sich bei der Auswahl des Untersuchungsmaterials und der Untersuchungsbereiche kein Standard durchsetzen können. Die einzelnen Messbereiche bei unseren Messreihen hatten eine Größe von 6,94 mm x 4,65 mm, dies entspricht dem Abschnitt des Mikroskopbildes, der in dem Morphometer eingeblendet wurde.

#### 4.1.2. Auflösung

Die Auflösung der Bilder besagt, wie viele Punkte pro Flächeneinheit verwendet wurden, um ein Bild darzustellen, oder besser gesagt, wie groß die kleinste Einheit ist, die eben noch durch einen Punkt auf dem Bildschirm oder auf dem Röntgen-, CT- oder MRT-Bild dargestellt werden kann. Sie ist ein Maß für die Originaltreue des Abbildes und besagt, wie stark man das Bild vergrößern kann, ohne eine sichtbare Änderung der Struktur zu erhalten.

Die Auflösung der Abbildungen hängt von der Aufnahmetechnik ab. Ob Histomorphometrie, CT oder MRT bei der Darstellung der mineralisierten Anteile des Körpers die besseren Untersuchungsergebnisse bringen, hängt im wesentlichen von der erreichbaren Auflösung der verschiedenen Methoden ab. Der Vorteil der Histomorphometrie ist, dass die Video-Kamera bereits das vom Mikroskop vergrößerte Bild als Eingangsbild erhält und nur noch die letzte Stufe der Vergrößerung durch die Übertragung dieses Bildes auf den Monitor übernimmt. Damit ist an unserem Morphometer eine Vergrößerung bis 315-fach bei einer sehr guten Auflösung möglich.

Die folgende Übersichtstabelle informiert über die erreichten Auflösungen anderer Autoren:

Tabelle 38: Optische Auflösung bei der Bilddarstellung bei verschiedenen Arbeiten

Autor	Verfahren	Schichtdicke	Auflösung	Farben
Mitton [49]	HR-CT Histo- morphometrie	330 µm	150µm	
Feldkamp [17]	CT		70 µm	
Chevalier et al. [12]			0,5 x 0,5 mm	
Durand et al. [15]	Ultra-HR-CT		170 µm	
Majumdar et. al [43, 44]	HR-MRI	300 µm	117 µm	
Wehrli et al. [74, 75, 76]	MRT, 1,5 Tesla		78 µm	
Müller et al. [52]	µ-CT		14 µm	

Müller et al. [53]	3D-CT		1024 x 1024 x 286 Voxel möglich, (286 x 286 x 286 Voxel bei 4 x 4 x 4 cm <sup>3</sup> dauerte 3 Stunden)	32000 Graustufen
Müller et al. [52, 53]	Histo-morphometrie (CCD-Kamera)		768 * 512 Pixel	256 Graustufen
Beck et al. [5]	Histo-morphometrie (CCD-Kamera)		640 x 480 Pixel	256 Graustufen
Wigianto et al. [79]	Histo-morphometrie (CCD-Kamera)	80 µm		
Mullender et al [50, 51]	µ-CT		28 µm	
Whitehouse und Dyson [78]	Elektronen-mikroskopie	Vergrößerung 16-40-fach		
Majumdar und Genant [43]	HR-MRI	300 µm	78 x 78 x 300 µm	
Y. Wu et al. [81]	MRT		2mm	

Die Autoren machten unterschiedliche Angaben zu den Auflösungen, weshalb ein Vergleich schwer zu erzielen ist. Unser Morphometer hatte eine Bildauflösung von 640 x 480 Bildpunkte. Damit entsprach ein Pixelbild des Bildschirmes etwa 1µm. Damit waren die Trabekel im einzelnen sehr gut darstellbar.

#### 4.1.3. Knochenanteil an der Gesamtoberfläche der Präparate (BV / TV)

Zur Bestimmung der Knochenmenge wurden die mit dem Mikroskop vergrößert dargestellten Messbereiche morphometrisch ausgewertet. Die von Knochen ausgefüllte Fläche wurde bestimmt und in das Verhältnis zu der Gesamtoberfläche des Messbereiches gesetzt. Die histomorphometrisch bestimmte Knochenmenge gilt als Goldstandard bei der Bestimmung

der Knochenmenge. Andere Methoden zur Bestimmung der Knochenmenge wie DXA, CT und MRT, sind weniger invasiv und werden klinisch angewandt. Die Ergebnisse dieser Methoden wurden mit den histomorphometrisch ermittelten Werten verglichen, und damit die Validität dieser Methoden überprüft (Cody et al. [13], Heilmann et al. [31], Majmdar et al. [43], Müller et al. [53], Oden et al. [55], Uchiyama et al. [72], Wu et al. [81]). Die Ergebnisse der röntgenologischen Osteodensitometrie, der quantitativen CT und der MRT erreichen wegen der beschränkten Auflösungsvermögen der Geräte nicht die Präzision der Histomorphometrie. Eine Differenzierung der knöchernen kortikalen und trabekulären Anteile ist bei DXA nicht möglich und bei den anderen Verfahren nicht automatisch durchführbar. Die Vorteile dieser Verfahren liegen in der relativ schnellen Auswertung eines großen dreidimensionalen Areals.

Die Menge des vorhandenen mineralisierten Knochens ist ein Faktor für die Bruchfestigkeit des Knochens. Bei Untersuchungen an kubischen Knochenwürfeln stellten Goldstein et al. [26], Goulet et al. [29] und Keaveny et al. [36,37] fest, dass die Knochendichte allein für 50% bis 60% der Stabilität des Knochens verantwortlich ist. Lang et al. [41] haben biomechanische Tests mit Femora durchgeführt. Alle errechneten Werte für die Knochenmineraldichte korrelierten signifikant mit der berechneten Knochenfestigkeit (Bone Strength), d. h. je höher der Knochenanteil war, desto höhere Belastungen waren notwendig, um eine Fraktur des Knochens herbeizuführen. Auch Bayton et al. [4], Kleerekoper et al. [38], LoCascio et al. [42] und Yang et al. [82] stellten fest, dass die Struktur umso stärker ist je mehr Knochengewebe vorhanden ist.

Bei unseren Messungen hatten mehr als die Hälfte der ausgewerteten Areale einen Knochenanteil an der Gesamtoberfläche von 34% bis 66%. Diese Werte liegen in dem Bereich, der in der Literatur angegeben wird (Ito et al. [35], Lo Casio et al. [42], Heilmann et al. [31]).

Der Knochenanteil war um so höher, je länger die postoperative Verweildauer der Prothese andauerte. Auch die Patienten, die nach der Implantation mobil waren, verglichen mit den bettlägerigen Patienten, hatten insgesamt einen höheren Knochenanteil in der Umgebung der Prothese, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Die These, dass die Belastung der Prothese ein Knochenwachstum in der Implantatumgebung anregt, konnte mit unseren

Ergebnissen bestätigt werden. Akhter et al. [1] haben tierexperimentell eine Zunahme des Knochenwachstums nach mechanischer Reizung des Knochens festgestellt.

Sabo et al. [65] hatten mittels DXA festgestellt, dass die Knochendichte post implantationem zunächst innerhalb der ersten 6 Monate sinkt und anschließend innerhalb der ersten 24 Monate bei den Männern wieder ansteigt. Da wir den Knochengehalt bei unseren Fällen nicht direkt postoperativ kennen, ist die interindividuelle Veränderung der Knochenmenge nicht ermittelt worden, so dass ein direkter Vergleich mit der Arbeit von Sabo et al. nicht möglich ist. Sie beschreiben den Zuwachs des Knochenanteils zwischen dem 6. und 24. Monat post implantationem bei Männern, obwohl bei den Frauen ein Verlust der Knochenmenge in diesem Zeitraum festgestellt wurde. Unsere männlichen Patienten mit Hüftprothesen hatten mehr Knochen als die weiblichen, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant, was an der geringen Zahl der Patienten in den Kollektiven liegen kann.

Die Infektion der Prothese hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge. Vergleichbare Werte für den Knochengehalt in der Umgebung der infizierten Prothese waren in der Literatur nicht zu eruieren. Bei Patienten mit Osteoarthritis haben Bayton et al. [4] mittels computergestützter Histomorphometrie der Femora festgestellt, dass der Anteil an trabekulärem Knochen bei den Arthritis-Patienten deutlich höher ist als bei der Kontrollgruppe.

Die Zementierung der Prothesen und die Seite der Implantation (rechts / links) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge.

Zusammenfassend lässt sich bei den morphometrischen Daten feststellen, dass je länger die Prothese in situ war und je mehr sie belastet wurde, desto mehr Knochen in der Umgebung der Prothese vorhanden war.

## 4.2. Hauptorientierung der Trabekel

Die Struktur des trabekulären Knochens wird durch die anatomische Plazierung im Skelett, die mechanischen Eigenschaften des Trabekelwerks und die Architektur des Knochens charakterisiert. Sie wird hauptsächlich durch die physiologische Funktion und die mechanische Belastung des Skeletts geformt (Majumdar et al. [44], Kleerekoper et al. [38],

Parfitt [57, 58, 59]). Selbst an einer anatomischen Stelle kann der Elastizitätsmodulus stark variieren und ein einzelnes Stück Knochen kann verschiedene Belastungseigenschaften aufweisen, wenn es in verschiedenen Richtungen unter Belastung gesetzt wird (Brown et al. [8]).

Die Bedeutung der Änderung der Struktur des Knochens und die dadurch bedingte Änderung der mechanischen Eigenschaften hat Parfitt [57, 58, 59] so beschrieben, dass der Verlust einzelner Trabekel im trabekulären Verbund, wie der Zustand bei fortgeschrittener Osteoporose, irreversibel zu sein scheint, da laut Parfitt neue Knochenabschnitte nur an der Oberfläche der bereits vorhanden Knochen angelagert werden. In einem solchen Zustand ist der Knochen weitaus weniger belastbar.

Die Anisotropie der Orientierung der Trabekel soll bei der Belastbarkeit des Knochens eine wichtige Rolle spielen (Majumdar et al.[44]). Goldstein et al. [26] zeigten, dass ein signifikanter Anteil der Varianz nicht durch die Knochendichte allein zu erklären ist, obwohl die Knochendichte und der elastische Modulus korrelieren.. Bei zwei Proben mit nahe zu gleichem Knochengehalt war die mechanische Belastbarkeit signifikant unterschiedlich. Der Unterschied wurde durch die anisotrope Struktur des Trabekelwerks erklärt. Auch Cody et al. [13] haben Proben aus unterschiedlichen Richtungen aus einem Knochen entnommen, die bei etwa gleicher Knochendichte unterschiedliche mechanische Eigenschaften hatten.

Oden et al. [55] bemerken, dass die Knochendichte ein Skalar ist, der von der Orientierung der Trabekel unabhängig ist. Aber der trabekuläre Knochen ist eine anisotrope Struktur, in der die Belastungseigenschaften von der Richtung der Trabekel abhängig sind. Laut Oden et al. erklärt der Knochengehalt allein 50% bis 60% der Variabilität der Bruchfestigkeit des Knochens, der Knochengehalt und die Struktureigenschaften zusammen können aber 87% bis 99% der Variabilität dieser Daten erklären.

Bei dieser Arbeit wurden zur Bestimmung der Orientierung der Trabekel die im Mikroskop dargestellten Messbereiche digitalisiert und in ein CAD-Programm überführt. In diesem Programm wurde der Winkel, den die einzelnen Trabekel mit der Oberfläche der Prothese bildeten, gemessen. Dieses Verfahren ist semiautomatisch.

Ohne Einsatz eines semiautomatischen Systems und einer Rechner-Unterstützung ist die Bestimmung der Winkel der einzelnen Trabekel zu der Prothese äußerst zeitaufwendig und

mühsam. Deshalb wurden bislang Alternativmethoden gesucht, um eine Aussage über die Struktur des Trabekelwerkes zu machen, ohne den Winkel der einzelnen Trabekel zu messen. Zu diesen Verfahren gehören Mean Intercept Length, MIL, (Synder et al. [69], Goldstein et al. [26], Oden et al. [55], Majumdar et al. [43, 44] und Raux et al. [63] ), Line Fraction Deviation, LFD, (Geraets et al. [25]) und Star Volume Distribution, SVD, (Crusz-Orive et al. [14]). Die drei Methoden basieren auf unterschiedlichen mathematischen Berechnungen, machen sich aber alle folgende Tatsache zunutze: Wenn in einem Messbereich mit Trabekeln zwei senkrecht zu einander stehende Hilfslinien gezeichnet werden, überqueren diese Hilfslinien in unterschiedlichen Abständen die einzelnen Trabekel und Weichgewebe. Das Verhältnis von Anteilen der Hilfslinien, die über den Trabekeln liegen, zu den Anteilen, die über Weichgeweben liegen, ist ein Maß für die Orientierung der Trabekel, denn dieses Verhältnis ist abhängig von der Verlaufsrichtung der Trabekel. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es nur bei großer Fallzahl zuverlässige Aussagen treffen kann, da dieser Wert bei einzelnen Messbereichen auch von der Dicke der einzelnen Trabekel abhängig ist. Wenn also die Hilfslinien über einen breiteren Trabekel zu liegen kommen, verändert sich das Ergebnis verglichen mit einem Messbereich mit der gleichen Orientierung der Trabekel und dünneren Trabekeln. Nur wenn die Fallzahl groß genug ist, kann man davon ausgehen, dass die verschieden breiten Trabekel alle entsprechend ihrer Verteilungswahrscheinlichkeit berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse von MIL werden in Form einer Ellipse dargestellt und geben damit die wahrscheinliche Hauptorientierung der Trabekel wieder, aber nicht die genaue Verteilung der Orientierung der einzelnen Trabekel.

O'Kelly et al. [54] haben von lateralen distalen Condylen der Rinderfemora Proben entnommen und Röntgenbilder von den kleinen Proben angefertigt, um die Inhomogenität der Strukturen zu eliminieren. MIL wurde als Maß für die Orientierung der Trabekel angewandt. Die Winkelergebnisse wurden als Graphik dargestellt (Abb. 39).



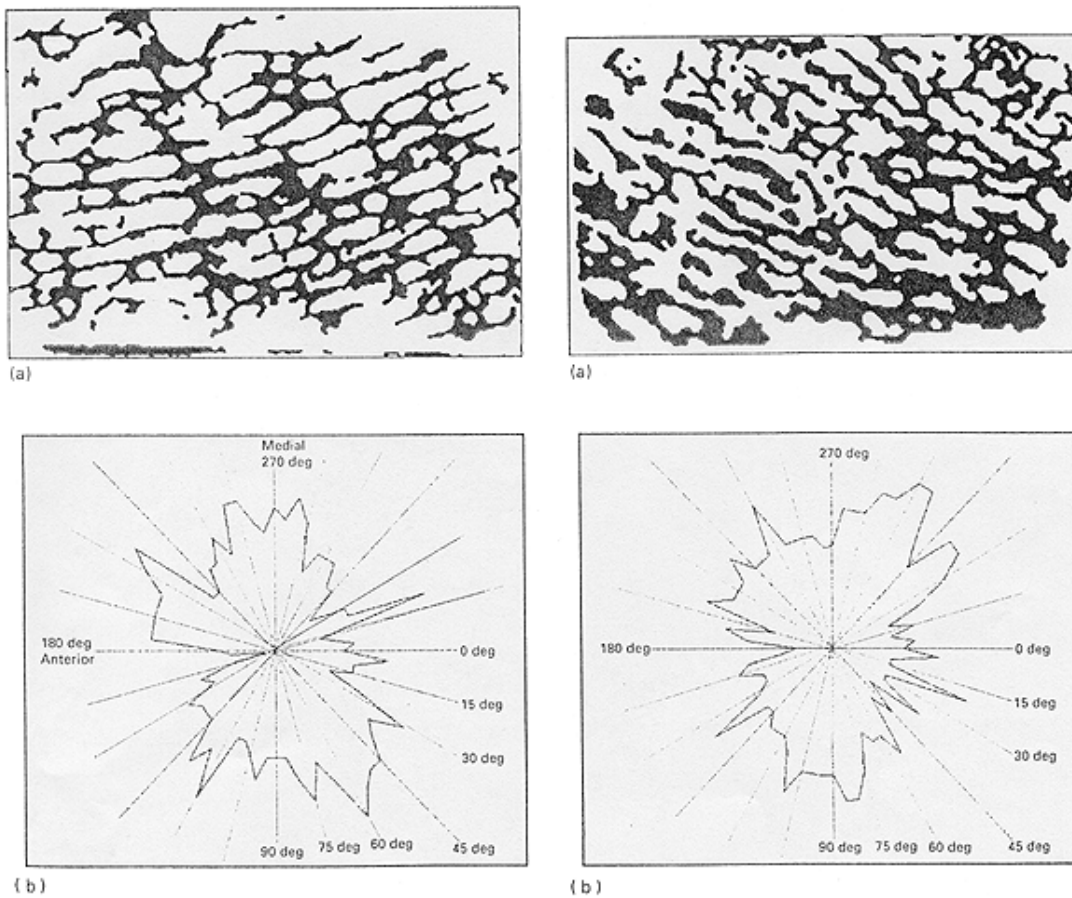


Abb. 39) MIL-Berechnung für Rinderfemora nach O'Kelly et al. [54]

Die Hauptorientierung der Trabekel war schräg zur Längsachse des Knochens.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Trabekel in der Umgebung der Endoprothesen eine Hauptorientierung aufweisen. Mit dem von uns entwickelten Verfahren lassen sich mit beherrschbarem Aufwand die Verlaufsrichtung der einzelnen Trabekel feststellen. Die Hauptorientierung der Trabekel bei allen Prothesen war die schräge Verlaufsrichtung zu der Prothesenoberfläche. Die parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel waren weniger häufig vertreten. Die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel bildeten die kleinste Gruppe.

Eine starke positive Korrelation ( $r=0,73$ ) bestand zwischen der Verweildauer der Prothese in situ und der Hauptorientierung „schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel“ bei

den femoralen Anteilen der Knieprothesen, bei den Hüftendoprothesen bestand hier ein positiver Zusammenhang ( $r=0,27$ ).

Sowohl bei den infizierten als auch bei den nicht infizierten Prothesen war die Hauptorientierung der Trabekel schräg, in der Umgebung der infizierten Prothesen waren insgesamt mehr Trabekel vorhanden. Auch hier waren für eine wirklich valide Bewertung zu wenig Probanden vorhanden. Die zweithäufigste Richtung der Trabekel war die parallele Orientierung.

Da alle Hüftendoprothesen postoperativ belastet wurden, fehlt hier ein Vergleich. Bei den Knieprothesen fehlte ein signifikanter Zusammenhang.

Die Zementierung der Prothesen führte dazu, dass mehr Trabekel vorhanden waren. Die Hauptorientierung der Trabekel bei den zementierten und nichtzementierten Prothesen war die schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Orientierung.

Zwischen dem Geschlecht der Patienten bzw. der Seite der Implantation und der Orientierung der Trabekel bestand kein Zusammenhang, die Zahl der Probanden war auch hier ungenügend.

Vergleichbare Werte in der Literatur findet man bei Oden et al. [55]. Dort wurde MIL bei der Auswertung der Architektur des Knochens mittels MRT angewandt. Sie fanden heraus, dass der Winkel der trabekulären Orientierung zwischen  $2,8^\circ$  und  $88,2^\circ$  (Mittelwert  $34,6^\circ \pm 32,8^\circ$ ) betrug.

Zusammenfassend war festzustellen, dass bei unseren Präparaten die Trabekel eine Vorzugsrichtung aufwiesen, nämlich die schräge Verlaufsrichtung zu der Prothesenoberfläche. Je länger die Prothese in situ implantiert war, desto mehr Trabekel wiesen diese Hauptorientierung auf. Die anderen klinischen Parameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Vorzugsrichtung der Trabekel.

## 5. Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht die Architektur des trabekulären Knochens in der Umgebung von Hüft- und Knieendoprothesen. Wir haben eine histomorphometrisch basierte Methode entwickelt, mit der man die Orientierung der einzelnen Trabekel im Querschnitt des Knochens bestimmen kann.

Die Stabilität von Endoprothesen wird durch die knöcherne Einbindung des Implantates und die Anpassung des Knochens gewährleistet. Die Architektur des Trabekelwerkes in der Umgebung der Prothese ist dabei entscheidend. Zur Quantifizierung dieser Architektur wurden histologische Schnitte von implantathaltigen Knochen angefertigt. Die Orientierung und Knochenmenge der Trabekel in der Umgebung von Hüft- und Knieendoprothesen wurde bestimmt. Die Bestimmung des Knochenanteils des Trabekelwerks erfolgte mit einem semiautomatischen Morphometer, das an einem Mikroskop angebracht war. Dieselben mikroskopischen Bilder wurden auch in einem CAD-Programm eingelesen und damit wurde die Orientierung der einzelnen Trabekel bestimmt.

Über die Hälfte der Messbereiche hatte einen Knochenanteil an der Gesamtoberfläche der Präparate von 34% - 66%.

Die Verweildauer der Prothese hatte vor allem bei den Knieendoprothesen einen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge. Je länger das Implantat in situ lag, desto höher war der Knochenanteil des Trabekelwerks.

Die nicht infizierten Knochen hatten mehr Knochen als die infizierten, jedoch war der Unterschied nicht signifikant.

Nach der Implantation belastete Knochen hatten ebenfalls mehr Knochen als die nicht belasteten Knochen. Dieser Unterschied war auch nicht signifikant.

Das Geschlecht der Patienten, die Zementierung der Prothese und die Seite der Implantation hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge des Trabekelwerks.

Das Trabekelwerk in der Umgebung der Prothesen hatte eine bevorzugte Richtung. Die meisten Trabekel in allen Messbereichen hatten eine schräge Verlaufsrichtung zu der

Prothesenoberfläche. Die zweit- und dritthäufigste Orientierung der Trabekel waren die parallele und senkrechte Verlaufsrichtung.

Bei längerer Verweildauer der Prothesen in situ war die Anzahl der Trabekel in allen Richtungen häufiger, die Verteilung der Trabekel in verschiedenen Richtungen war aber gleich geblieben, nämlich: schräg verlaufende Trabekel waren häufiger als die parallel verlaufenden und diese häufiger als die senkrecht verlaufenden Trabekel.

Bei den zementierten Prothesen konnten verglichen mit den nichtzementierten Prothesen mehr Trabekel insgesamt bei gleich gebliebener Verteilung festgestellt werden: Auch hier waren die schräg verlaufenden Trabekel häufiger als die parallel verlaufenden und diese häufiger als die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel. Die gleiche Verteilung galt auch bei den nicht infizierten und infizierten Prothesen, wobei die nicht infizierten Prothesen mehr Trabekel aufwiesen als die infizierten Prothesen.

Die Belastung der Prothese hatte bei den Tibiaanteilen der Knieendoprothesen einen signifikanten Einfluss auf die Änderung der Verlaufsrichtung der Trabekel. Die Knochen ohne Belastung hatten die bevorzugte Verlaufsrichtung parallel, die belasteten Knochen die bevorzugte Verlaufsrichtung senkrecht. Es ist hier aber zu beachten, dass eine kleine Fallzahl verglichen wurde.

Das Geschlecht der Patienten und die Seite der Implantation hatten bei der kleinen Fallzahl keinen Einfluss auf die Orientierung der Trabekel.

Conclusion: Bei längerer Liegezeit der Prothese und bei Belastung der Prothese nach der Implantation war mehr trabekulärer Knochen in der Umgebung der Prothese zu finden. Das Trabekelwerk in der Umgebung der Prothese war anisotrop. Die Hauptorientierung der Trabekel war die schräge Verlaufsrichtung der Trabekel zu der Prothese. Je länger die Prothese in situ lag, desto mehr Trabekel zeigten diese Hauptorientierung. Die anderen klinischen Parameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Verlaufsrichtung der Trabekel.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Akhter MP, Cullen DM, Pedersen EA, Kimmel DB, Recker RR: Bone response to in vivo mechanical loading in two breeds of mice. *Calcif Tissue Int* 1998;63:442-449.
2. Alho A, Lepisto J, Ylinen P, Paavilainen T: Cemented Lubinus and Furlog total hip endoprosthesis: a 12-year follow-up study of 175 hips comparing the cementing technique. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120 (5-6):276-280.
3. Bagi CM, Wilkie D, Georgelos K, Williams D, Bertolini D: Morphological and structural characteristics of the proximal femur in human and rat. *Bone* 1997;21:261-267.
4. Bayton JA, Morrisson E, Neilson M, et al: Architecture of the femoral neck in osteoarthritis. *Bone* 1996;19:689-689.
5. Beck JD, Canfield BL, Haddock SM, Chen TJ, Kothari M, Keaveny TM: Three-dimensional imaging of trabecular bone using the computer numerically controlled milling technique. *Bone* 1997;21:281-287.
6. Bergmann G, Graichen F, Rohlmann A: Messungen der Hüftgelenkbelastung und ihre Bedeutung für die Fixation von Endoprothesen, *Der Unfallchirurg* 1997, Heft 261, pp 66-72.
7. Brockhaus, Wiesbaden (2), 1974.
8. Brown TD, Ferguson ABJ: Mechanical property distributions in the cancellous bone of the human proximal femur. *Acta Orthop Scand* 1980;51:429-437.
9. Carter DR, Spengler DM: Mechanical properties and composition of cortical bone. *Clin Orthop* 1978;192-217.
10. Carter DR: Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1984;36 Suppl 1:S19-S24.
11. Carter DR: Mechanical loading history and skeletal biology. *J Biomech* 1987;20:1095-1109.
12. Chevalier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C: CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 1992;51:8-13.
13. Cody DD, McCubbrey DA, Divine GW, Gross GJ, Goldstein SA: Predictive value of proximal femoral bone densitometry in determining local orthogonal material properties. *J Biomech* 1996;29:753-761.
14. Cruz-Orive LM, Karlson LM, Larsen SE, Wainsstein F: Characterizing anisotropy: A new concept. *Micron and Microscopica Acta* 1992;23:75-76.

15. Durand EP, Ruegsegger P: High-contrast resolution of CT images for bone structure analysis. *Med Phys* 1992;19:569-573.
16. Engh CA, McGovern TF, Bobyn JD, Harris WH: A quantitative evaluation of periprosthetic bone-remodeling after cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 1992;74:1009-1020.
17. Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M: The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1989;4:3-11.
18. Fiala P, Hert J: Principal types of functional architecture of cancellous bone in man. *Funct Dev Morphol* 1993;3:91-99.
19. Firoozbakhsh K, Aleyaasin M: The effect of stress concentration on bone remodeling: theoretical predictions. *J Biomech Eng* 1989;111:355-360.
20. Ford CM, Keaveny TM: The dependence of shear failure properties of trabecular bone on apparent density and trabecular orientation. *J Biomech* 1996;29:1309-1317.
21. Frost HM: Bone „mass“ and the „mechanostat“: a proposal; *Anat Rec*; 219: 1-9, 1987
22. Frost HM: Perspectives: On a „paradigm shift“ developing in skeletal science. *Calcif Tissue Int* 1995;56:1-4.
23. Fuchs S, Wieder J: Überlebensraten von zementierten Charnley-Hüfttotalendoprothesen und ihre Beeinflussungsparameter: *Biomed Tech (Berl)* 2000 Dec; 45(12):362-369.
24. Genant HK, Gordon C, Jiang Y, Lang TF, Link TM, Majumdar S: Advanced imaging of bone macro and micro structure. *Bone* 1999;25:149-152.
25. Geraets WG: Comparison of two methods for measuring orientation. *Bone* 1998;23:383-388.
26. Goldstein SA, Goulet R, McCubbrey D: Measurement and significance of three-dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int* 1993;53 Suppl 1:S127-S132.
27. Gordon CL, Webber CE, Christoforou N, Nahmias C: In vivo assessment of trabecular bone structure at the distal radius from high-resolution magnetic resonance images. *Med Phys* 1997;24:585-593.
28. Gordon JE: *The science of structures and materials*, New York, Scientific American Library; 1988.
29. Goulet RW, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Kuhn JL, Brown MB, Feldkamp LA: The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone. *J Biomech* 1994;27:375-389.

30. Gross U: Handbook of Biomaterials evaluation, Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materilas; Editor: von Recum AF; Taylor & Francis 1999.
31. Heilmann P, Wuster C, Prolingheuer C, Gotz M, Ziegler R: Measurement of forearm bone mineral density: comparison of precision of five different instruments. *Calcif Tissue Int* 1998;62:383-387.
32. Heinert K, Enegembrecht E: Langzeitvergleich der Knie-Endoprothesensysteme "St. Georg". 10-Jahres-Uberlebensraten von 2236 Schlitten- und Scharnier-Endoprothesen. *Chirurg* 1988 Nov; 59 (11):755-762.
33. Hert J: A new explanation of the cancellous bone architecture. *Funct Dev Morphol* 1992;2:15-21.
34. Huiskes R, Rulmerman R, van Lenthe, GH, Janssen JD: Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of forarm in trabecular bone. *Nature* 2000;405 (8):704-706.
35. Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, Tsurusaki K, Hayashi K: Analysis of trabecular microstructure of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with and without vertebral fracture. *Bone* 1998;23:163-169.
36. Keaveny TM, Hayes WC: A 20-year perspective on the mechanical properties of trabecular bone. *J Biomech Eng* 1993;115:534-542.
37. Keaveny TM, Wachtel EF, Ford CM, Hayes WC: Differences between the tensile and compressive strength of bovine trabecular bone depend on modulus. *J Biomech* 1994; 27 (9): 1137-1146.
38. Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM: The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 1985;37:594-597.
39. Korstjens CM, Geraets WG, van Ginkel FC, Prah-Andersen B, van der Stelt PF, Burger EH: An analysis of the orientation of the radiographic trabecular pattern in the distal radius of children. *Growth Dev Aging* 1994;58:211-221.
40. Korstjens CM, Geraets WG, van Ginkel FC, Prah-Andersen B, van der Stelt PF, Burger EH: Longitudinal changes in the orientation of trabecular bone in relation to the location in the distal radius. *Growth Dev Aging* 1994;58:223-231.
41. Lang TF, Keyak JH, Heitz MW, et al: Volumetric quantitative computed tomography of the proximal femur: precision and relation to bone strength. *Bone* 1997;21:101-108.
42. LoCascio V, Ballanti P, Milani S, et al: A histomorphometric long-term longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid-treated patients: prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* 1998;62:199-204.

43. Majumdar S, Genant HK: A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1995;5:79-92.
44. Majumdar S, Kothari M, Augat P, et al: High-resolution magnetic resonance imaging: three-dimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone* 1998;22:445-454.
45. Malchan H, Herberts H: Prognosis of Total Hip Replacement: Scientific Exhibition presented at the 65<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of orthopaedic Surgeons, March 19-23, 1998, New Orleans, USA.
46. Martens M, Van Audekercke R, Delpont P, De Meester P, Mulier JC: The mechanical characteristics of cancellous bone at the upper femoral region. *J Biomech* 1983;16:971-983.
47. Mattheck C.: Engineering components grow like trees. *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.* 1990; 21, 143-168.
48. Mayoux-Benhamou MA, Leyge JF, Roux C, Revel M: Cross-sectional study of weight-bearing activity on proximal femur bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1999;64:179-183.
49. Mitton D, Cendre E, Roux JP, et al: Mechanical properties of ewe vertebral cancellous bone compared with histomorphometry and high-resolution computed tomography parameters. *Bone* 1998;22:651-658.
50. Mullender M, Huiskes R: Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's Law. *Journal of Orthopaedic Research* 1995;13:503-512.
51. Mullender M, van Rietbergen B, Ruegsegger P, Huiskes R: Effect of mechanical set point of bone cells on mechanical control of trabecular bone architecture. *Bone* 1998;22:125-131.
52. Müller R, Hahn M, Vogel M, Delling G, Ruegsegger P: Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies: comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections [published erratum appears in *Bone* 1996 Sep;19(3):299]. *Bone* 1996;18:215-220.
53. Müller R, Van Campenhout H, Van Damme B, et al: Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. *Bone* 1998;23:59-66.
54. O'Kelly K, Tancred B, McCormac A, Carr A: A quantitative technique for comparing synthetic hydroxylapatite structures and cancellous bone. *Materials science* 1996;7:207-213.
55. Oden ZM, Selvitelli DM, Hayes WC, Myers ER: The effect of trabecular structure on DXA-based predictions of bovine bone failure. *Calcif Tissue Int* 1998;63:67-73.



56. Osborne D, Effmann E, Broda K, Harrelson J: The development of the upper end of the femur, with special reference to its internal architecture. *Radiology* 1980;137:71-76.
57. Parfitt, AM: The Contribution of bone histology to understanding pathogenesis and improving the management of osteoporosis. *Clin Invest Med* 1982 (5): 163-167.
58. Parfitt AM: Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: cellular mechanisms and biomechanical consequences. *Calcif Tissue Int* 1984;36 Suppl 1:S123-S128.
59. Parfitt AM: Trabecular bone architecture in the pathogenesis and prevention of fracture. *Am J Med* 1987;82:68-72.
60. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al: Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987;2:595-610.
61. Polig E, Jee WS: Automated trabecular bone histomorphometry. *Bone* 1985;6:357-359.
62. Powley G, Kulick J, Gallerneault CE: Automatic description of microstructures. *J microsc* 1986;144, Pt2:127-136.
63. Raux P, Townsend PR, Miegel R, Rose RM, Radin EL: Trabecular architecture of the human patella. *J Biomech* 1975;8:1-7.
64. Rockoff SD, Scandrett J, Zacher R: Quantitation of relevant image information: automated radiographic bone trabecular characterization. *Radiology* 1971;101:435-439.
65. Sabo D, Reiter A, Simank HG, Thomsen M, Lukoschek M, Ewerbeck V: Periprosthetic mineralization around cementless total hip endoprosthesis: longitudinal study and cross-sectional study on titanium threaded acetabular cup and cementless Spotorno stem with DEXA. *Calcif Tissue Int* 1998;62:177-182.
66. Sandborn PM, Cook SD, Harding AF, Kester MA, Haddad RJ Jr: Clinical performance of endoprosthetic and total hip replacement systems. *J Rehabil Res Dev* 1987 Summer; 24 (3): 49-56.
67. Singh I: The architecture of cancellous bone. *J Anat* 1978;127:305-310.
68. Sokiranski R: Metallartefaktreduzierung (MAR) in der Computertomographie am Beispiel der Hüftendoprothese: Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin 1999.
69. Synder BD, Hayes WC: Multiaxial structure-property relations in trabecular bone, in Mow VC, Woo SLY (eds): *Biomechanics of diarthroidal joints*. 0 AD:31-59.

70. Trevisan C, Bigoni M, Denti M, Marinoni EC, Ortolani S: Bone assessment after total knee arthroplasty by dual-energy X-ray absorptiometry: analysis protocol and reproducibility. *Calcif Tissue Int* 1998;62:359-361.
71. Turner CH: On Wolff's law of trabecular architecture. *J Biomech* 1992;25:1-9.
72. Uchiyama T, Tanizawa T, Muramatsu H, Endo N, Takahashi HE, Hara T: A morphometric comparison of trabecular structure of human ilium between microcomputed tomography and conventional histomorphometry. *Calcif Tissue Int* 1997;61:493-498.
73. Von Meyer GH: Die Architektur der Spongiosa. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 1867;34:615-28.
74. Wehrli FW, Ford JC, Chung HW, et al: Potential role of nuclear magnetic resonance for the evaluation of trabecular bone quality. *Calcif Tissue Int* 1993;53 Suppl 1:S162-S169.
75. Wehrli FW, Ford JC, Haddad JG: Osteoporosis: clinical assessment with quantitative MR imaging in diagnosis. *Radiology* 1995;196:631-641.
76. Wehrli FW, Hwang SN, Song HK: New architectural parameters derived from micro-MRI for the prediction of trabecular bone strength. *Technol Health Care* 1998;6:307-320.
77. Whitehouse WJ, Dyson ED, Jackson CK: The scanning electron microscope in studies of trabecular bone from a human vertebral body. *J Anat* 1971;108:481-496.
78. Whitehouse WJ, Dyson ED: The scanning electron microscope in studies of trabecular bone from a human femur. *J Anat* 1994;118:417-444.
79. Wigianto R, Ichikawa T, Kanitani H, Kawamoto N, Matsumoto N, Ishizuka H: Three-dimensional bone structure around hydroxyapatite and titanium implants in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:219-225.
80. Wolff J: *Das Gesetz der Transformation des Knochens*. Berlin, Hirschwald 1892.
81. Wu Y, Ackerman JL, Chesler DA, et al: Evaluation of bone mineral density using three-dimensional solid state phosphorus-31 NMR projection imaging. *Calcif Tissue Int* 1998;62:512-518.
82. Yang RS, Wang SS, Lin HJ, Liu TK, Hang Y.S., Tsai KS: Differential effects of bone mineral content and bone area on vertebral strength in a swine model. *Calcif Tissue Int* 1998;63:86-90.
83. Zenz Z, Pospisil C, Fertschak W, Schwagerl W: 10 Jahre zementfreie Implantation von Hüfttotalendoprothesen unter Verwendung des Zweymüller-Schaftes. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1995 Nov-Dec; 133(6): 558-561.

## 7. Abkürzungen

Siehe Angaben aus Parfitt et al [60 ]

Abb.	Abbildung
BA	Bone Area (Knochenfläche)
BMC	Bone Mineral Content (Knochenmineralanteil)
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)
BV / TV	Bone Volume / Total Volume (Anteil des Knochens am Gesamtvolumen)
DPI	dots per inch (Punkte pro Zoll)
DXA	Dual X-ray energy absorptiometry
EM	Elektronenmikroskopie
Failure Strain	Bruchspannung
FEM / FEA	Finite Elemente Methode / Analyse
HA	Hydroxyl-Apatit
LFD	Line Fraktion Deviation nach Geraets [25]
MIL	Mean Intercept Length, ein Maß für die Orientierung der Trabekel
$\mu$ -MRT	Hochauflösender MRT
MRT	Magnetresonanztomographie
n. s.	Nicht signifikant
NMR	Nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanz-Tomographie)
oblique	diagonal, schräg
perpendicular	senkrecht
Pixel	Kleinster darstellbarer Punkt eines Bildes auf dem Monitor oder Bildmaterial. Daraus berechnet sich die Auflösung des Bildes
pQCT	Peripheral quantitative Computer Tomography
QCT	Quantitative Computer Tomography
QUS	Quantitative Ultrasound (quantitative Ultrasonographie)
rectangular	senkrecht
ROI	Region of Interest
TEP	Totale Endoprothese
THP	Totale Hüftendoprothese
Threshold	Schwellenwert der Intensität der dargestellten Farben
TKR	Totale Knieprothese
Voxel	Pixel eines dreidimensionalen Objektes

## 8. Formeln

Angaben aus Ito et al. [35] sowie aus Gordon [27,28 ]

Anisotropie	Isotrop: Griechisch, heißen Körper mit gleichen physikalischen, besonders optischen Eigenschaften in allen Richtungen. Isotrop sind die amorphen Stoffe, z. B. Glas, ferner die Flüssigkeiten und Gase. Anisotrop, d.h. nicht-isotrop sind die meisten Kristalle und durchsichtigen Kunststoffe. Brockhaus[7]
apparent density	Die „apparent density“ berechnet sich wie folgt: Dichte des Materials x Volumenprozent. Die Werte betragen 0,05 bis 0,60 für trabekuläre Knochen. Dabei beträgt die sogenannte feuchte, nicht ausgetrocknete Gewebdichte ungefähr 1,6 bis 2,0 g/cm <sup>3</sup> .
BA	Bone Area [mm <sup>2</sup> ]
Dehnung (ε)	Auslenkung (l) / Länge (L) $\varepsilon = l / L$ [ε] = %
Degree of anisotropy (DA) Fabric	Grad der Anisotropie (berechnet aus MIL und BV / TV) s. Goulet [29] und Turner [71]
Fractional Bone Area	BA / TA
Isotrop	Griechisch, heißen Körper mit gleichen physikalischen, besonderes optischen Eigenschaften in allen Richtungen. Isotrop sind die amorphen Stoffe, z. B. Glas, ferner die Flüssigkeiten und Gase; anisotrop, d. h. nicht isotrop sind die meisten Kristalle und durchsichtigen Kunststoffe. [FA Brockhaus, 1974, Wiesbaden}
Poisson´sche Konstante (μ), Querzahl	Wird ein Körper in einer Richtung gedehnt, nimmt die Dicke des Objektes in den anderen Richtungen ab, so ähnlich wie ein Stück Gummi, das dünner wird, wenn man es in die Länge zieht. Dabei ist die ε <sub>1</sub> , ε <sub>2</sub> und ε <sub>3</sub> jeweils die Dehnung in drei senkrecht aufeinander stehenden Richtungen. Ist ε <sub>1</sub> = δ <sub>1</sub> / E => ε <sub>2</sub> = ε <sub>3</sub> = -μ ε <sub>1</sub> = -μ δ <sub>1</sub> / E Dabei ist μ die Poisson´sche Konstante. In einem homogenen, isotropen Material kann die Poisson´sche Konstante nicht größer als 0,5 werden. Jedoch gerade in biologischen Gewebearten, die anisotrop sind (weisen unterschiedliche elastische Eigenschaften in verschiedenen Richtungen auf), können höhere Poisson´sche Konstanten gefunden werden , annähernd 1,0.
Spannung (δ)	Kraft (F) / Fläche (A) $\delta = F / A$ [δ] = Pascal (PA) = N / m <sup>2</sup> = kg m / s <sup>2</sup>
Young´scher Modulus (E)	Spannung(δ) / Dehnung (ε) $E = \delta / \varepsilon$ [E] = Pa

	E-Modulus (Elastizitätsmodulus) gibt die Steigung der Spannungs-Dehnungskurve an. kleiner E => leichte Dehn- & Biegebarkeit großer E => starr, steif
--	--

## 9. Abbildungen

Abb. Nr.	Seite	Thema
1	10	Histomorphometrie: Synder et al. [69]
2	13	Trabekelgruppen des Femurs nach Osborne et al. [56]
3	14	Haupt-Trabekelsysteme nach Hert [33]
4	15	Eine Methode zur richtungorientierten Messung nach Cody [13]
5	17	MIL nach Whitehouse et al. [77]
6	19	MIL, berechnet nach Turner [71]
7	20	MIL nach Goldstein [26]
8	21	Rose of the number of intersections nach Raux [63]
9	22	LFD nach Geraets [25]
10	26	Verteilung der mechanischen Eigenschaften des Knochens nach Brown und Ferguson [8]
11	29	Röntgenbild der Femora von E 13421-92
12	29	Schematische Darstellung der Zuschneidung eines Femurs in mehreren Blöcken und davon jeweils mehreren Schnitten
13	30	Blöcke nach queren Sägeschnitten des linken Femurs von proximal nach distal Nr. 1-38, E 13421-92
14	42	Histomorphometrie: Lichtmikroskop
15	42	Histomorphometrie: Philips-Videokamera
16	43	Histomorphometrie: Das Computersystem
17	43	Histomorphometrie: Digitalisiertablett
18	44	Histomorphometrie: Beispiel einer Messung der Fläche eines Knochens
19	45	Histomorphometrie: Microsoft Multiplan
20	46	Histomorphometrie: Beispiel einer automatischen Region of Interest Markierung
21	48	Winkeldefinitionen
22	52	Beispieldatenblatt für Patient 1
23	54	Beispieldatenblatt für Patient 2
24	56	Beispieldatenblatt für Patient 3
25	58	Beispieldatenblatt für Patient 4
26	60	Beispieldatenblatt für Patient 5
27	62	Beispieldatenblatt für Patient 6
28	64	Knochenmengenverteilung bei den verschiedenen Implantaten
29	65	Knochenmengenverteilung, jeweils ventral, medial, lateral und dorsal der Prothese.
30	65	Postoperative Verweildauer der Prothese in vivo
31	66	Abhängigkeit der Knochenmenge von Implantationsdauer
32	67	Abhängigkeit der Knochenmenge von der Infektion der Prothese
33	68	Abhängigkeit der Knochenmenge von der postoperativen Belastung der Prothese in allen Messbereichen zusammengefasst.
34	70	Abhängigkeit der Knochenmenge von der Zementierung der Prothese
35	72	Abhängigkeit der Verteilung des Knochens von der Seite der Implantation
36	73	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelrichtung von der vorhandenen Knochenmenge

37	74	Bevorzugte Trabekelrichtung bei verschiedenen Implantaten
38	75	Bevorzugte Richtung der Trabekel in ventralen, medialen, lateralen und dorsalen Messbereichen
39	94	MIL-Berechnung für Radius nach O'Kelly et al. [54]

## 10. Tabellen

Tab. Nr.	Seite	Thema
1	2	Struktureinteilung des Knochens nach Singh [67]
2	31	Patienten-Daten Nr. 1
3	32	Patienten-Daten Nr. 2
4	32	Patienten-Daten Nr. 3
5	33	Patienten-Daten Nr. 4
6	34	Patienten-Daten Nr. 5
7	35	Patienten-Daten Nr. 6
8	39	Soda-Formol-Gemisch
9	63	Häufigkeit der Messbereiche, unterteilt nach Knochenanteil an Gesamtoberfläche der Präparate
10	64	Knochenmengenverteilung, jeweils ventral, medial, lateral und dorsal der Prothese
11	65	Postoperative Verweildauer der Prothesen in situ
12	67	Abhängigkeit der Knochenmenge von der Infektion der Prothese, Auswertung nach Prothesenart
13	67	Abhängigkeit der Knochenmenge von der Infektion der Prothese, Auswertung nach Lage der Messbereiche
14	68	Abhängigkeit der Knochenmenge von der postoperativen Belastung der Prothese, Auswertung nach Prothesenart
15	69	Abhängigkeit der Knochenmenge von der postoperativen Belastung der Prothese, Auswertung nach Lage der Messbereiche
16	69	Abhängigkeit der Knochenmenge von der Zementierung der Prothese, Auswertung nach Prothesenart
17	70	Abhängigkeit der Knochenmenge von der Zementierung der Prothese, Auswertung nach Lage der Messbereiche
18	71	Abhängigkeit der Knochenmenge von dem Geschlecht der Patienten, Auswertung nach Prothesenart
19	71	Abhängigkeit der Knochenmenge von dem Geschlecht der Patienten, Auswertung nach Lage der Messbereiche
20	71	Abhängigkeit der Verteilung des Knochens von der Seite der Implantation, Auswertung nach Prothesenart
21	72	Abhängigkeit der Verteilung des Knochens von der Seite der Implantation, Auswertung nach Lage der Messbereiche
22	73	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelrichtung von der vorhandenen Knochenmenge
23	74	Bevorzugte Trabekelrichtung bei verschiedenen Implantaten
24	75	Bevorzugte Richtung der Trabekel in ventralen, medialen, lateralen und dorsalen Messbereichen
25	76	Korrelation zwischen der Verweildauer der Prothese und der Orientierung der Trabekel, Auswertung nach Prothesenart
26	76	Signifikanz „p“ der Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der Dauer der Implantation, Auswertung nach Lage der Messbereiche



27	77	Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Infektion der Prothese, Auswertung nach Prothesenart
28	78	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der Infektion der Prothese, Auswertung nach Lage der Messbereiche
29	79	Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Belastung, Auswertung nach Prothesenart
30	80	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der postoperativen Belastung der Prothese, Auswertung nach Lage der Messbereiche
31	81	Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Zementierung der Prothese, Auswertung nach Prothesenart
32	82	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der Zementierung der Prothese, Auswertung nach Lage der Messbereiche
33	82	Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von dem Geschlecht der Patienten, Auswertung nach Prothesenart
34	83	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von dem Geschlecht der Patienten, Auswertung nach Lage der Messbereiche
35	84	Abhängigkeit der Orientierung der Trabekel von der Seite der Implantation, Auswertung nach Prothesenart
36	85	Abhängigkeit der bevorzugten Trabekelorientierung von der implantierten Seite (rechts, links), Auswertung nach Lage der Messbereiche
37	87	Übersicht über die Messbereiche bei verschiedenen Arbeiten
38	88	Optische Auflösung bei der Bilddarstellung bei verschiedenen Arbeiten.

## 11. Danksagung

Mein Dank gilt als erstes meinen Eltern und Schwestern, ohne deren Unterstützung und Beistand ich es niemals im Leben soweit gebracht hätte. Ich hoffe, sie können heute mit Stolz auf die Früchte Ihres Lebens blicken.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Gross möchte ich vielmals für die Überlassung des Themas, für seine aufopferungsvolle Hilfe, und die wertvollen Hinweise danken.

Diese Arbeit ist ein Beitrag zu dem Schwerpunktsthema „Implant retrieval analysis“, die im Rahmen der „Interdisciplinary Research Centre in Biomedical Materials: Biomed I and II Program, Concerted Action in Skletal Implants“ unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Gross statt fand. Besonderer Dank gilt den anderen Teilnehmer dieser Gruppe: Herrn Professor W. Bonfield, London, Großbritannien; Herrn Professor G. Delling, Hamburg, Deutschland; Herrn Dr. A. Merolli, Rom, Italien; Herrn Dr. A. Meunier, Paris, Frankreich; Herrn Professor P A Revell, London, Großbritannien, Herrn Dr. K. E. Tanner, London, Großbritannien und Herrn Professor P. Thomsen, Göteborg, Schweden.

Herr Th. R. Fritz betreute mit sehr viel Engagement unermüdlich meine Dissertation und war an der Entwicklung des Programms für die Messung der Orientierung von Trabekeln mitbeteiligt. Ihm gilt mein besonderer Dank.

Frau S. Bisson von der Abteilung der medizinischen Statistik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin möchte ich für ihren Beratungen und Einweisungen in die Statistik vielmals danken.

Herrn Prof. Dr. Ing. G. Bergmann danke ich für die kritische Beratung und Durchsicht der biomedizinischen Aspekte der Arbeit.

Der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. med. Gross, den hilfreichen MTAs, und der Sekretärin von Herrn Professor Dr. Gross, Frau Gödeke möchte ich ebenfalls für die Unterstützung bei meiner Arbeit danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Familie Köhnke, Familie Lubnow, Familie Tischer und der Familie Lee bedanken, die mir in allen Lebenslagen zur Seite standen.