

5 Diskussion

5.1 Prävention

Da die Pathogenese der primären Arthrose bislang ungeklärt ist, sind ursächliche Therapiemaßnahmen zur Zeit ausgeschlossen. Die Endoprothetik stellt den Goldstandard in der Therapie der Arthrose des Hüft- und Kniegelenks dar. Es handelt sich jedoch um eine suboptimale Therapieform, da einerseits die komplexe Funktion biologischer Gelenke allenfalls angenähert werden kann und andererseits Kunstgelenke kein Regenerationspotential besitzen und daher stets dem Materialverschleiß unterliegen. Daher ist die Prävention als Teil des Gesamtprozesses "Endoprothetik" zu verstehen, um den künstlichen Gelenkersatz zu verzögern. Der Prävention zugänglich sind die sekundären Arthrosen, da sie Folge einer bekannten Grunderkrankung sind.

Die **aseptische Knochennekrose** ist nach dem Trauma die häufigste Ursache einer sekundären Arthrose. Eine Restitutio ad integrum ist nur im Vorstadium der Nekrose, dem Knochenmarködem, möglich. Die Standardtherapie der Hüftkopfnekrose besteht in der operativen Entlastung des Ödems durch Trepanation (9,45). Hauptrisiko stellt mit einer Inzidenz von bis zu 10 % die Schenkelhalsfraktur dar (12). In der Arbeit **2.1** konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Therapie mit dem Prostacyclinderivat Iloprost (36) das Knochenmarködem des Femurs reduzieren kann. Die Vorteile einer Iloprosttherapie liegen in der kurzen Behandlungsdauer und dem Verzicht auf eine Entlastungsphase. Bei Therapieversagen ist die Möglichkeit zum operativen Vorgehen weiterhin erhalten.

Die nächsthäufigste Ursache einer sekundären Arthrose ist die **rheumatoide Arthritis**. Hier besteht die Notwendigkeit einer langfristigen antiinflammatorischen Therapie. Sowohl die Grunderkrankung als auch die medikamentöse Therapie kompromittieren die Knochenqualität (13,52,58,96), die ein Prädiktor des Überlebens einer Endoprothese ist (3,53,74). Insbesondere in Situationen, in denen die knöchernen Integration allogener oder autologer Spongiosa erforderlich ist, zementfreie Implantate verwendet werden sollen oder Osteotomien erforderlich sind, ist die Knochenqualität von entscheidender Bedeutung für die Primär- und die folgende Sekundärstabilität. So besteht nach Therapie mit dem NSAR Ibuprofen ein signifikant höheres Risiko der Implantatlockerung nach Hüftendoprothese (72). Hinweise auf einen durch Osteoblasten vermittelten Pathomechanismus wurden in **2.2** aufgezeigt. Hier konnte für das NSAR Diclofenac im Gegensatz zum Opioid Tramadol eine antiproliferative Wirkung auf humane Osteoblasten nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den unspezifischen NSAR ist bekannt, dass COX-2-Antagonisten im inflammatorisch nicht stimulierten Knochen keine Hemmung der Osteointegration

zementfreier Endoprothesen bedingen (57). In 2.3 konnte erstmals gezeigt werden, dass Celecoxib auch unter inflammatorischer Stimulation von Osteoblasten keinen negativen Effekt, weder proteomisch noch genomisch, auf die Zellen hat. Es ist daher zu postulieren, dass auch bei langfristiger Gabe von Celecoxib im Gegensatz zu unspezifischen NSAR im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis durch die Substanz selbst keine Kompromittierung der Fixation zementfreier Implantate zu erwarten ist.

5.2 Operation

Zur Entwicklung operativer Verbesserungsstrategien erfolgte zunächst anhand der skandinavischen Endoprothesenregister eine aktuelle Problemanalyse der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks. Dabei wurden prinzipbedingte Nachteile von Endoprothesenregistern kritisch gewertet. Einerseits wird die Implantatstandzeit dem revisionsfreien Intervall nach Primäroperation gleichgesetzt, so dass der Anteil gelockerter Implantate höher als angegeben zu schätzen ist. Andererseits lassen sich kaum Schlussfolgerungen für oder wider eine Operationstechnik oder ein Implantat aus den Daten eines Endoprothesenregisters ziehen, da ein Bias durch den nicht-randomisiert erhobenen Datensatz vorliegt. So gibt es Hinweise, dass das Ergebnis nach endoprothetischem Gelenkersatz vom Implantationsvolumen des Krankenhauses abhängt (40,48), einem Einflussfaktor, der kontrovers diskutiert wird, bislang jedoch nicht hinreichend gesichert ist. Es zeigten sich zwei bislang unzureichend gelöste Probleme:

Die frühe aseptische Hüftendoprothesenlockerung beim jungen und aktiven Patienten und der hohe Prozentsatz unzufriedener Patienten nach primärem Kniegelenkersatz (81).

Im Gegensatz zur primären Arthrose ist bei der Dysplasiekoxarthrose die freie Wahl der Pfannenpositionierung aufgrund des defizitären acetabulären Knochens eingeschränkt. Dieser Umstand sowie die über Jahrzehnte gebahnten pathologischen Bewegungsmuster sind für die im Vergleich zur primären Arthrose in der Literatur signifikant schlechteren Ergebnisse nach endoprothetischem Ersatz in diesem meist jungen Patientengut verantwortlich (18). Vor dem Wissen, dass die Standzeit einer Endoprothese nicht nur von der Anzahl sondern auch von der Art der Belastungszyklen abhängt, wurde ein Planungstool für eine optimierte Pfannenpositionierung erarbeitet (85). Während die Anzahl der Belastungszyklen durch die Aktivität des Patienten bestimmt wird, kann die Art, d.h. die Kontaktkraft zwischen den Gelenkpartnern und das Bewegungsmuster während des Gangzykluses, durch biomechanische Analysen optimiert werden. Am Hüftgelenk ist insbesondere die Position des Hüftdrehzentrums Determinante der Gelenkinematik (41,49,70,82). Das Simulationsmodell prognostizierte eine Reduktion der Hüftkontaktkraft

bei Medialisation des Drehzentrums. In **3.1** wurde dieses Ergebnis erfolgreich bei der Therapie der Dysplasiekoxarthrose angewandt. Es konnten zur primären Arthrose vergleichbar gute funktionelle und radiologische Ergebnisse mit Primärimplantaten erzielt werden. Dies erfolgte unter Maximierung der Kontaktfläche des Implantates zum autochthonen hypoplastischen Knochenlager der Primärpfanne durch medialisierte Positionierung einer Schraubpfanne. Diese bewusst unphysiologische Medialisation des Drehzentrums bei Rekonstruktion seiner kraniokaudalen Position führte zu einer Reduktion der Hüftkontaktkräfte und Verbesserung der Wirkung der pelvitrochantären Muskulatur.

Bei der Primärimplantation muss neben der sicheren Fixation, insbesondere beim jungen Patienten, bei der Auswahl der Implantate die Revisionsfähigkeit berücksichtigt werden. Der "knochensparende" Charakter eines Implantates wird dabei nicht durch die Implantatgröße, sondern vom verbleibenden Knochendefekt nach Wechseloperation bestimmt, da dieser das erforderliche Revisionsimplantat determiniert. Das Prinzip eines Revisionsimplantates ist die möglichst großflächige Abstützung am autochthonen Knochen, um eine Minimierung der zur Lockerung führenden Scherkräfte zwischen Implantat und Knochenlager pro Flächeneinheit zu erzielen. Es konnte gezeigt werden, dass die Größe der Kontaktfläche zum vitalen Knochen Determinante der Standzeit des Implantates ist (77,88). Bei Knochendefekten ist daher die Verwendung defektfüllender oder -überbrückender Revisionsimplantate zu fordern (Megaimplantate, Rekonstruktionsringe, Individualimplantate), wobei die meisten Autoren die Verwendung von Rekonstruktionsringen bevorzugen (37,42,73,97). Aufgrund der regelhaften Notwendigkeit, das Implantat der Beckenanatomie durch Biegen und Schränken anzupassen, kann es jedoch zu einem Implantatversagen kommen. Zusätzlich erhöht die wiederholte Manipulation das Risiko neurologischer Komplikationen, das Weichteiltrauma, die Operationsdauer und damit das Infektionsrisiko. In eigenen Untersuchungen wurden daher Designparameter eines Rekonstruktionsrings anhand der computertomographisch ermittelten 3-dimensionalen pelvinen Anatomie mit dem Ziel erarbeitet, eine maximale Kontaktfläche zum autochthonen Knochen zu erzielen. Die Ergebnisse führten zur Entwicklung eines neuen Stützringes, der Ende 2006 auf den Markt kommen soll (78).
Wenngleich die Evolution von Philosophie und Design moderner Revisionsimplantate die Implantatstanddauer verlängern wird, ist bislang eine Deeskalation der knöchernen Defektsituation für die nächste anstehende Revision nur unzureichend möglich. Problem ist die mangelhafte biologische Integration lasttragender strukturierter

Knochentransplantate, die aufgrund der fehlenden Regenerationsmöglichkeit im Verlauf versagen (76,88). Hier scheint die Grenze des technisch Erzielbaren aufgezeigt.

Die evolutionäre Entwicklung der Endoprothetik während der letzten Jahrzehnte lässt revolutionäre Verbesserungen unwahrscheinlich erscheinen. Im Gegensatz dazu ist in der regenerativen Medizin ein exponentieller Wissenszuwachs zu beobachten, so dass die Hoffnung besteht, dass sie die Endoprothetik in naher Zukunft ergänzen könnte. So können schon heute Knochendefekte mittels zell- und matrixbasierter Techniken des Tissue Engineering, die bei minimierter Entnahmemorbidität ein vitales autologes Transplantat zur Verfügung stellen, prinzipiell gelöst werden. Sowohl der Zelltyp als auch die Matrix müssen jedoch der Defektsituation entsprechend ausgewählt werden. Es konnte gezeigt werden, dass pluripotente Zellen aufgrund ihrer hohen Proliferationsrate zunächst im Monolayer kultiviert und dann in eine der spezifischen mechanischen Beanspruchung angepasste Matrix überführt werden können (63). Durch Simulation der mechanischen Situation eines Frakturspaltes ist dann eine osteogene Differenzierung dieser Zellen unter Verzicht auf die kontrovers diskutierten Wachstumsfaktoren möglich. Da die Zellen innerhalb dieser nicht durchbluteten Konstrukte über Wochen vital bleiben und knochenspezifische Matrix synthetisieren, kann postuliert werden, dass auch nach Transplantation eine Integration stattfindet und nicht, wie bei bisherigen Knochentransplantaten, die Zellen in Apoptose gehen und nur die avitale Knochenmatrix als osteoinduktive Leitstruktur verbleibt.

Erst die erfolgreiche Umsetzung eines regenerativen Ansatzes, zusammen mit an diese Technik angepassten Revisionsimplantaten, wird die Verkürzung der Revisionszyklen in der Hüftendoprothetik durchbrechen. Um dieses Ziel zu erreichen, ist eine theoretisch unstrittige in der praktischen Umsetzung jedoch schwierige, enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Grundlagenforschern unterschiedlicher Fachrichtungen und Klinikern erforderlich.

Trotz der stetigen Verbesserungen der Operationstechnik, des Implantatdesigns und der Werkstoffe konnte das Hauptproblem der Knieendoprothetik, die hohe Anzahl unzufriedener Patienten, nicht gelöst werden (81). Die Ursachen dafür sind sowohl biologischer als auch biomechanischer Natur. Aus biologischer Sicht verbleibt bei Implantation einer Knieendoprothese im Gegensatz zur Hüftendoprothese die nociceptiv gut innervierte Gelenkkapsel erhalten. Aus biomechanischer Sicht ist das Kniegelenk als trikompartimentelles Gelenk mit einer femorotibialen Roll- / Gleit- / Drehbewegung weitaus komplexer als das Kugelgelenk Hüfte. Während das Hüftgelenk ein vor allem muskulär geführtes Gelenk ist, bestimmt der Kapselbandapparat die Kinematik des hauptsächlich

bandgeführten Kniegelenks. Diese lässt sich mit den zur Verfügung stehenden Implantaten nicht rekonstruieren. Weder die physiologisch varische Kippung der Gelenkebene noch die asymmetrische Form des distalen Femurs oder die Funktion der Kreuzbänder als rotatorische und translatorische Stabilisatoren werden durch aktuelle Implantate abgebildet. Folgerichtig ist die resultierende Kinematik nach Implantation eines Oberflächenersatzes meist pathologisch. Ohne grundlegende Änderungen des Implantatdesigns und der Operationstechnik wird eine Rekonstruktion der physiologischen Kinematik eines Kniegelenks durch einen Oberflächenersatz nicht möglich sein. Ob dieses Ziel, angesichts der Tatsache, dass ein arthrotisches Kniegelenk aufgrund muskulärer oder neurogener Faktoren möglicherweise keine physiologische Kinematik mehr erlangen kann, überhaupt erreicht werden kann oder sollte, ist unklar. Möglicherweise ist die Optimierung der Ergebnisse des endoprothetischen Kniegelenkersatzes nicht durch die Rekonstruktion der komplexen physiologischen Kinematik, sondern durch die reproduzierbare Schaffung einer künstlichen, durch das Implantat vorgegebenen Kinematik zu erzielen.

Trotz des limitierten Verständnisses zwischen Implantatpositionierung, Kapsel- / Bandspannung, Kinematik und klinischem Ergebnis lassen sich für das Kniegelenk - vergleichbar dem Hüftgelenk - Bereiche definieren, innerhalb derer eine geringe Inzidenz von Lockerungen und Schmerzen wissenschaftlich belegt ist.

In der Literatur werden als Hauptursachen der so genannten "unklar" schmerzhaften Knieendoprothese Fehlpositionierungen der Komponenten und Instabilitäten angegeben (35,87). In einer eigenen Arbeit wurde ein Algorithmus zur Diagnostik und Therapie dieser Schmerzursachen erstellt (71). Malpositionierungen in der Frontal- und Sagittalebene sind leicht erkennbar und durch moderne Instrumentarien selten geworden. Die Hauptursache schmerzhafter Knieendoprothesen sind vielmehr Instabilitäten durch insuffizientes intraoperatives Weichteilbalancing, Verschiebungen der Gelenklinie und insbesondere Fehlrotation der Komponenten. Eine Revision erscheint immer dann sinnvoll, wenn sich die klinische Symptomatik mit der diagnostizierten Fehllage der Implantate oder einer Instabilität erklären lässt.

Die Prävention derartiger Implantationsfehler verspricht die Navigation. Zahlreiche Autoren konnten eine höhere Präzision der Implantatpositionierung im Vergleich zu konventionell operierten Kniegelenken nachweisen (7,46,91). Die meisten Untersuchungen stützen sich methodisch auf eine 2-dimensionale Projektion im Ganzbeinröntgen, so dass Projektionsfehler in der Größenordnung des zu messenden Effektes unberücksichtigt bleiben. In **3.2** wurde daher durch computertomographische Untersuchungen 3-

dimensional gezeigt, dass die navigationsgestützte Implantation zu einer genaueren Komponentenposition entsprechend der mechanischen Achse führt. Für die ebenfalls untersuchte Komponentenrotation konnte kein Vorteil der Navigation nachgewiesen werden. Um die verbliebenen Ungenauigkeiten zu klären, wurde erstmals die Fehlerquelle der funktionellen Hüftzentrumbestimmung in **3.3** quantifiziert und Parameter zur Minimierung dieses – im Vergleich zur konventionellen Technik schon geringen – Fehlers abgeleitet. In der Summe zeigt sich, dass von der Navigation funktionell erfasste Landmarken genauer und reproduzierbarer scheinen als vom Operateur definierte knöcherne Landmarken. Dies entspricht der Tatsache, dass die Navigation die Implantationsgenauigkeit hinsichtlich der Komponentenrotation in der Untersuchung 3.7 nicht verbessern konnte. Der Ursache dieses Ergebnisses wurde in **3.4** nachgegangen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Hauptfehlerquelle bei der Navigation der Operateur selbst, während der Festlegung anatomischer Landmarken, bleibt. Es zeigte sich eine hohe Varianz in der Erfassung der Epikondylenachse, die mit den Ergebnissen anderer Autoren ohne Navigation übereinstimmt (47,51). Dennoch besitzt die Navigation das Potential die Präzision der rotatorischen Komponentenpositionierung zu steigern. Es ist zu postulieren, dass durch Kombination unterschiedlicher anatomischer Landmarken (Whiteside's line, posteriore Kondylenachse, Flexionsspalt, Epikondylen) die Genauigkeit der Komponentenrotation steigt. Zusätzlich bietet ausschließlich die Navigation die Möglichkeit eine funktionelle Flexionsachse über den gesamten Bewegungsumfang zu ermitteln. In einer eigenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass diese funktionelle Achse mathematischen Algorithmus stabil ermittelt werden kann und in Korrelation zur Epikondylenachse steht (62). Ein solcher Ansatz könnte, insbesondere bei minimalinvasiven Implantationen von Knieendoprothesen, die Inzidenz von Fehlpositionierungen der Komponenten (22,34) reduzieren.

Wenn die Navigation in Zeiten begrenzter Ressourcen langfristig Bestand haben soll, muss sie sich dem Wirtschaftlichkeitsgebot des Sozialgesetzbuches (§ 12) beugen („Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein.“) (1). Insbesondere die Wirtschaftlichkeit einer Innovation lässt sich in der Endprothetik jedoch nur schwer abschätzen. So müssen den unmittelbaren Kosten die Folgekosten für den Einzelnen und die Gesellschaft gegenübergestellt werden: Komplikationsrate, Arbeitsausfall, Rehabilitation, Revisionswahrscheinlichkeit, Standdauer und Lebensqualität. Die pekuniäre Erfassung der Lebensqualität ist dabei von politischer Brisanz, da sie die Frage impliziert, wie viel darf in unserer Gesellschaft Lebensqualität kosten? Als ökonomisch wird eine Therapie angesehen, wenn in der Summe weniger als der landesspezifische

Betrag pro QALY (qualitätsadjustiertes Lebensjahr) dafür ausgegeben werden muss, d.h. für die über die nach Therapie folgenden Lebensjahre kumulierte Verbesserung der Lebensqualität. Für England beträgt dieser Betrag 30.000 Pfund (28), für die USA 100.000 \$ (14), für Deutschland 50.000 € (54).

Aktuelle Hochrechnungen weisen der Navigation diesbezüglich im Langzeitverlauf in den USA Wirtschaftlichkeit nach (29), eine weitere Steigerung ist mit fortgesetzter technischer Evolution zu erwarten, so dass seitens der Kostenträger eine adäquate, d.h. die Kosten und Weiterentwicklung dieser Technik deckende Vergütung zu fordern ist. Zu berücksichtigen ist jedoch die Tatsache, dass aufgrund der jungen Technologie noch keine Daten zum Langzeiteffekt der Navigation, der entsprechend der kumulierten Lebensqualität bei der Ermittlung der Wirtschaftlichkeit eine hohe Gewichtung hat, existieren. In Anbetracht der letzten Innovationen der Knieendoprothetik erscheint Pessimismus angebracht einen relevanten Langzeiteffekt nachweisen zu können. Weder die rotierende Plattform noch die Kreuzbands substitution oder der Patellarückflächenersatz konnten sich in Metaanalysen der Cochrane Library als deutlich überlegene Verfahren durchsetzen. Daraus folgt, dass bislang keine wissenschaftlich begründete Indikation für oder wieder eine dieser Implantate oder Techniken besteht, so dass ihr jahrzehntelanges Bestehen Beleg für die Tatsache ist, dass viele Entscheidungen in der Endoprothetik nicht Evidenz basiert getroffen werden.

Die zukünftigen Herausforderungen müssen neben den technischen insbesondere die biologischen Komponenten der Endoprothetik berücksichtigen. Die technischen Innovationen der letzten Jahrzehnte haben zu der heute kaum noch überschaubaren Vielzahl unterschiedlicher Implantatdesigns und Oberflächenmaterialien geführt. Ein generelles Problem in der Evaluation und Vermarktung von Innovationen ist die Tatsache, dass insbesondere junge, aktive Patienten davon profitieren sollen (rotierende Plattform, Oberflächenersatz des Hüftkopfs, Miniprothesen, minimalinvasive Zugänge). Das hat zur Folge, dass das an dem Patientenkollektiv mit dem höchsten Revisionsrisiko und der längsten Lebenserwartung die ersten klinischen Daten neuer Techniken erhoben werden. Dies ist ethisch fraglich, das gegenteilige Vorgehen – die bewährteste Technik für den jüngsten Patienten – erscheint auf den ersten Blick innovationshemmend, entspricht aber den Maßstäben evidenzbasierter Medizin. Der Benefit der meisten Innovationen lässt sich nur in Langzeitstudien erfassen, so dass Entwicklungen der Endoprothetik erst nach über einem Jahrzehnt abschließend bewertet werden können. Dem gegenüber steht der kurze Produktzyklus heutiger Implantate aufgrund des hohen Innovationsdruckes der Industrie in einer sich zum Oligopol konzentrierenden Marktsituation. Dabei können die neuen

Oberflächenbeschichtungen, Operationstechniken, Implantatdesigns und -philosophien nicht mehr kritisch unter Berücksichtigung aller relevanten Faktoren in einem begrenzten Rahmen evaluiert werden, sondern werden früh dem gesamten Markt zur Verfügung gestellt. Die Klagewelle roboterunterstützt operierter Patienten zeigen die Gefahr dieses Vorgehens (32). Während die durch das zusätzliche Weichteiltrauma hervorgerufenen Schäden unmittelbar postoperativ evident wurden, sind etwaige unerwünschte Langzeitwirkungen neuer Gleitpaarungen (Metall/Metall) nur schwer abzuschätzen. Obwohl die Relevanz systemisch erhöhter Metallionenkonzentrationen zurzeit kontrovers diskutiert wird (20,84), werden insbesondere junge Patienten mit den tribologisch überlegenen Gleitpaarungen versorgt. Es bleibt festzuhalten, dass es trotz in vitro Simulationen bislang nicht möglich ist, die Eigenschaften neuer Implantatoberflächen in vivo vorherzusagen, wie unter anderem am Versagen von Karbonfiberimplantaten oder modifizierten Hydroxylapatitbeschichtungen deutlich wurde (2,50).

In Anbetracht dieser Erfahrungen sind aktuell auf den Markt drängende keramische Kniegelenkendoprothesen kritisch zu beurteilen (4,55). Es ist unklar, ob die im Hüftgelenk günstigen tribologischen Eigenschaften von Keramik auch auf das Kniegelenk mit seinen komplexeren Bewegungsmustern übertragen werden können. Insbesondere die im Gegensatz zum Hüftgelenk im Kniegelenk häufige Impulsbelastung durch femorales lift-off (25) könnte zu einem Versagen der Keramikkomponente mit entsprechenden Folgen für die Weichteile und limitierten Revisionsmöglichkeiten führen, da bislang keine gestielten gekoppelten Keramikimplantate verfügbar sind.

Die zukünftige Herausforderung der technischen Seite Endoprothetik wird in der kritischen den Maßstäben der Evidenz basierten Medizin entsprechenden Bewertung der stetigen technischen Innovationen bestehen.

5.3 Perioperative Therapie

In der Arbeit 4.1 wurden zunächst präoperativ bestimmbar **Risikofaktoren** für das Auftreten perioperativer Komplikationen identifiziert. Für ein effizientes Management ist es erforderlich, Patienten mit einem hohen Risiko perioperativer Komplikationen herauszufiltern und die limitierten zeitlichen, personellen und finanziellen Ressourcen auf die Konditionierung und perioperative Überwachung dieser Patienten zu fokussieren. Es konnte gezeigt werden, dass in der Hüftendoprothetik nicht einzelne Faktoren für die Entstehung von Komplikationen ermittelt werden können, sondern erst durch Zusammenfassung mehrerer Faktoren zu einem Score (hier nach Lutz und Klose (59)) Risikopatienten identifiziert werden können. Durch konsequente Anwendung könnte die

Inzidenz perioperativer Komplikationen gesenkt werden und durch eine engmaschigere Kontrolle diese früher erkannt und effizienter therapiert werden.

Die perioperative Medikation beeinflusst die **Knochen- und Wundheilung** und kann bei kritischen knöchernen oder weichteiligen Verhältnissen über Erfolg oder Misserfolg einer Gelenkersatzoperation entscheiden. Störungen der Knochenheilung, d.h. der knöchernen Implantatintegration, können zur Migration und Lockerung der Implantate führen (52,93). In den Kapiteln 4.2 und 4.3 wurden daher unerwünschte Wirkungen der perioperativen Pharmakotherapie, insbesondere aktueller Präparate, auf den **Knochen** untersucht.

Zur Thrombembolieprophylaxe nach Implantation einer Endoprothese werden in Deutschland niedermolekulare Heparine gegeben. Eine bekannte unerwünschte Wirkung ist die Induktion einer Osteopenie und damit eine kompromittierte knöcherne Integration von Implantaten und Knochentransplantaten (3,5,52,74). Diese klinische Beobachtung konnte in eigenen Arbeiten *in vitro* nicht nachvollzogen werden (61). Vielmehr wurde gezeigt, dass Heparin in therapeutischer Dosierung die Proliferation humaner Osteoblasten steigerte. Erst in übertherapeutisch hohen Konzentrationen wurde eine Hemmung der Proliferation beobachtet. Dieser Widerspruch zwischen den Beobachtungen *in vivo* und *in vitro* wurde durch eigene Untersuchungen aufgelöst, in denen gezeigt werden konnte, dass Heparin schon in therapeutischer Dosierung in humanem Knochen akkumuliert, so dass lokal übertherapeutisch hohe Konzentrationen resultieren. Zur Abbildung der Situation *in vivo* sind daher eben diese Konzentrationen bei Untersuchungen *in vitro* zu verwenden. In der Arbeit **4.2** wurde dies berücksichtigt und der Effekt des spezifischen Faktor Xa Inhibitors Fondaparinux auf humane Osteoblasten untersucht. Im relevanten Konzentrationsbereich zeigten sich im Gegensatz zu unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin *in vitro* keine negativen Effekte auf Osteoblasten. Fondaparinux stellt daher eine Alternative in der Thrombembolieprophylaxe nach Gelenkersatzoperation dar.

Ein besonderes Problem stellen Patienten nach Nierentransplantation dar, da sie sowohl aufgrund ihrer Grunderkrankung als auch der Dauermedikation mit Immunsuppressiva eine reduzierte Knochenqualität haben und auf dem Boden aseptischer Knochennekrosen schon im jungen Alter einen endoprothetischen Gelenkersatz benötigen (26,60). Trotz kompromittierter knöcherner Integration wird daher eine zementfreie Versorgung angestrebt. Da bislang nur widersprüchliche Daten bezüglich der Effekte moderner immunsuppressiver Substanzen auf den Knochen verfügbar sind (24,43,65,66), wurde in **4.3** der Effekt von Cyclosporin A, Sirolimus und Tacrolimus auf humane Osteoblasten unter standardisierten Bedingungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass moderne

Immunsuppressiva, wie sie aktueller Standard in der Langzeittherapie nach Transplantation sind, keinen negativen Einfluss auf humane Osteoblasten haben. Es wurden Unterschiede zwischen den untersuchten Substanzen hinsichtlich einer Beeinflussung der Genexpression der Osteoblasten festgestellt. Die Proteinsynthese und Proliferationsgeschwindigkeit der Zellen wurde jedoch nicht beeinflusst, so dass geschlussfolgert wird, dass moderne Immunsuppressiva im Gegensatz zu Glukokortikoiden kein Problem für eine zementfreie Versorgung oder eine autologe oder allogene Knochendefektfüllung darstellen.

Störungen der **Wundheilung** begünstigen die Entwicklung zunächst oberflächlicher und im weiteren Verlauf tiefer Infektionen (67) und sind vom Operationstrauma und der perioperativen Medikation abhängig. In 4.4 konnte gezeigt werden, dass Endothelin-1 als stärkster bekannter Vasokonstriktor in Folge des Operationstraumas nach Knieendoprothese ausgeschüttet wird (83,94). Noch am ersten postoperativen Tag war der ET-1-Serumspiegel mit der Folge einer lang nach Operation noch anhaltenden Störung der Mikrozirkulation erhöht. Dies korreliert mit der Beobachtung, dass 7 Tage nach Knieendoprothesenimplantation noch Unterschiede in der Oxygenierung der Wundränder in Abhängigkeit des Operationstraumas (hier mit/ohne Verwendung einer Blutleere) nachweisbar sind (19). Es ist daher eine Verbesserung der postoperativen Mikrozirkulation der Wundränder mit beschleunigter Wundheilung nach Knieendoprothesenimplantation durch Einsatz von klinisch zugelassenen ET-1-Antagonisten zu postulieren.

Der **Muskeldefekt** ist ein bislang ungelöstes Problem der Endoprothetik. Die Muskulatur ist für die Gelenkführung und damit für die Prävention einer Luxation, aber auch für eine harmonische Gelenkkinematik und damit für eine Minimierung des Abriebs verantwortlich. Es gibt neben Physiotherapie und physikalischen Therapie bislang keine Möglichkeiten die muskuläre Situation des Patienten, als wichtigste Determinante der Funktion eines Kunstgelenkes, zu verbessern. Die Unfähigkeit defizitäre Muskulatur zu regenerieren zeigt sich insbesondere in der Revisionsendoprothetik durch eine erhöhte Luxationsrate, eine Abduktoreninsuffizienz und eine verkürzte Implantatstandzeit. In der Arbeit 4.5 wurden daher die Möglichkeiten eines zellbasierten Ansatzes zur Regeneration eines traumatisierten Muskels untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die autologe Transplantation knochenmarkassoziiertes Stammzellen die funktionelle Muskelregeneration deutlich und signifikant verbessert. Bislang wurden Techniken beschrieben, die die Muskelregeneration durch Transplantation so genannter Satellitenzellen oder Myoblasten verbessern (27,44). Da diese Zellen aus Muskelgewebe

isoliert werden, führt diese Technik zu einer relevanten funktionellen Entnahmemorbidity (8,23). Im Gegensatz dazu können knochenmarkassoziierte Stammzellen ohne nennenswerte Entnahmemorbidity gewonnen werden und weisen überdies eine höhere Proliferationsrate auf.

Neben der Revisionsendoprothetik des Hüftgelenks mit dem bislang ungelösten Problem der pelvitrochantären Insuffizienz durch wiederholtes Operationstrauma (15,75,95) ist auch im Hinblick auf minimalinvasive Implantationstechniken ein Transfer dieses Ansatzes in die Klinik möglich. Hier wird mit hohem Aufwand (neue Instrumente, neue Implantate, verlängerte Operationsdauer und erhöhte Komplikationsrate) letztendlich eine Verschiebung des sichtbaren scharfen auf das nicht sichtbare stumpfe Operationstrauma mit in der Summe geringem Benefit vollzogen. Der gezeigte zellbasierte autologe Ansatz könnte die Folgen des stumpfen Operationstraumas reduzieren und die Muskelfunktion im Sinne einer minimalen Invasivität steigern.