Aus dem
Charité Centrum für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Norbert P. Haas

Habilitationsschrift

Muskuloskeletale Analysen und innovative Knochenregeneration zur Ergebnisoptimierung nach Hüft-TEP

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Bernd Preininger
geboren am 07.12.1977 in Neunkirchen, Österreich

Eingereicht: Februar 2014
Dekanin: Prof. Dr. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter: Prof. Dr. Norbert P. Südkamp, Universitätsklinikum Freiburg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Tingart, Universitätsklinikum Aachen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 4

1.1 Der künstliche Hüftgelenkersatz 4

1.2 Hüftgelenkfunktion 7

1.2.1 Relevante Parameter 7
1.2.2 Geschlechtsspezifische Aspekte der Hüftgelenkfunktion 11

1.3 Hüft-TEP-Komplikationen und Erklärungsmodelle 13

1.4 Fragestellung 17

2 Ergebnisse 20

2.1 Muskuloskeletale Zusammenhänge an nativen Hüftgelenken 20

2.1.1 Geschlechtsspezifische muskuläre Momentebalance 21
2.1.2 Individuelle Bestimmung des Volumens des M. glutaeus medius 23

2.2 Optimierungsmöglichkeiten der Prothesenverankerung 25

2.2.1 Zementierte Verankerung 25
2.2.1.1 In situ PMMA-Temperatur während der Polymerisation 27
2.2.2 Innovationen zur besseren zementfreien Verankerung 28
2.2.2.1 Ein experimentelles Setup der verzögerten Knochenheilung 30
2.2.2.2 Verbesserung der Knochenheilung durch CD133(+)-Zellen 32

3 Diskussion 34

3.1 Symptominterpretationen auf Basis muskuloskeletaler Zusammenhänge 36

3.2 Innovationen zur Verbesserung der Knochenregeneration 38

4 Zusammenfassung 42

5 Literaturverzeichnis 44

Abkürzungsverzeichnis

CD	Cluster of Differentiation
FO	femorales Offset
ggf.	gegebenenfalls
GMV	Volumen des Musculus glutaeus medius
GMX	Volumen des Musculus glutaeus maximus
Hüft-TEP	Hüfttotalendoprothese
KG-HA	Körpergewichtshebelarm
N	Newton [1 kg·m/s²]
o.g.	oben genannt
pbEPC	Endothelvorläuferzellen aus dem peripheren Blut
PMMA	Polymethylmethacrylat, entspricht Knochenzement
TFL	Volumen des Musculus tensor fasciae latae
TMV	Summe der Volumina von Musculus glutaeus medius, Musculus glutaeus maximus und Musculus tensor fasciae latae
v. a.	vor allem
µCT	Microcomputertomographie

1 Einleitung

1.1 Der künstliche Hüftgelenkersatz

Der künstliche Hüftgelenkersatz stellt ein erfolgreiches Standardverfahren zur Therapie degenerativer Strukturveränderungen des Hüftgelenkes dar [1]; Langzeitergebnisse dokumentieren Standzeiten von über 95 % nach zehn Jahren [2-5]. Ziel dieses Verfahrens ist es, die Gelenkpartner, Hüftpfanne und Hüftkopf, durch Prothesenteile zu ersetzen und diese im Becken- bzw. Femurknochen zu verankern. Dabei kommt dem strukturellen und funktionellen Erhalt der periartikulären Muskulatur, der Rekonstruktion der Gelenkgeometrie und der Dauerhaftigkeit der knöchernen Verankerung ergebnisrelevante Bedeutung zu.

Mit diesen sehr guten Ergebnissen werden derzeit in Deutschland jährlich etwa 200.000 primäre Hüftgelenke endoprothetisch ersetzt und darüber hinaus ca. 40.000 Revisionsoperationen mit teilweisem oder komplettem Austausch der Implantate vorgenommen. Die hohen Zahlen der Primärimplantationen halten sich seit Jahren konstant und bei den Revisionsoperationen ist trotz multifaktorieller Optimierungsansätze im Bereich der Primärimplantationen keine Rückläufigkeit zu erkennen. Faktoren hierfür können einerseits die kontinuierlich steigende Lebenserwartung sein. Andererseits wird die Indikation für einen solchen künstlichen Hüftgelenkersatz aufgrund der guten Langzeitergebnisse bei immer jüngeren Patienten [6] gestellt.

Die Entwicklung chirurgischer Behandlungsstrategien bei strukturellen Destruktionen des Hüftgelenks überspannt einen Zeitraum von nunmehr mehr als 200 Jahren. Initial wurden Resektionsarthroplastiken angewandt, d.h. die Resektion des Hüftkopfes und damit eines von zwei Gelenkpartnern. Dadurch wurde die Beweglichkeit des destruierten Hüftgelenks verbessert, gleichzeitig die Belastbarkeit mangels tragender Strukturen zur Kraftfortleitung jedoch deutlich vermindert. Durch Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Werkstofftechnik standen Anfang des 20. Jahrhunderts immer mehr Materialien zur Verfügung, die als Ersatz der knöchernen Gelenkanteile (Hüftpfanne und Hüftkopf) dienen konnten und in der Folge erprobt wurden [7, 8].

Sir John Charnley gelang es in den 1960er Jahren durch die Einführung der „Low Friction Arthroplasty“ und durch die Prothesenverankerung mittels Knochenzement, das Verfahren des künstlichen Hüftgelenkersatzes entscheidend zu verbessern [9-11].

Diese Innovationen basierten auf der Verwendung von Gleitpaarungen mit geringem Abrieb (High-Density-Polyethylen) und der knöchernen Verankerung der Prothesenkomponenten mittels PMMA [12]. Dadurch konnten die abriebbedingten Lockerungsraten bei unmittelbar primär belastungsstabiler Prothesenverankerung auf einer großen knöchernen Oberfläche wesentlich reduziert werden.

In der Folge wurde dieses Prinzip der „Low Friction Arthroplasty“ mit dem Ziel der Abriebsminimierung durch eine Optimierung der für die Gleitpaarung verwendeten Materialien konstant weiterentwickelt. Die Prothesenverankerung wurde motiviert durch vermehrte Lockerungen im Langzeitverlauf von zementierten Prothesen um die Möglichkeit der zementfreien Verankerung erweitert .Hierzu wurden umfangreiche Entwicklungen zur Verbesserung der Implantgeometrie und der Beschaffenheit der knochenzugewandten Oberflächen vorangetrieben [13-15].

Die gegenwärtige Verbreitung der Anwendung zementfreier oder zementierter Verankerungsstrategien auf dem Gebiet der primären Hüftendoprothetik zeigt regionale Unterschiede, die jedoch vielfach eher der durchlaufenen chirurgischen Ausbildung und der individuell bevorzugten Technik des Operateurs geschuldet sind, als harten wissenschaftlichen Erkenntnissen. Angesichts der breiten Spanne hinsichtlich des Lebensalters der Patienten mit künstlichen Gelenken bedarf es beim Gelenkersatz mechanisch und biologisch optimierter, angepasster Vorgehensweisen. Die im Fall älterer Patienten reduzierte Regenerationsfähigkeit des Organismus soll berücksichtigt und nach Möglichkeit kompensiert werden, sodass am Ende durch die Implantation einer Hüft-TEP ein Zugewinn an Lebensqualität entsteht.

Grundsätzlich stehen zur Ergebnisoptimierung nach Hüft-TEP vor dem Hintergrund der belastungsabhängigen Wechselwirkungen von lokalem Knochen- und Muskelstoffwechsel [16] zwei Aspekte im Mittelpunkt: Einerseits ist dies die bestmögliche perioperative Muskelprotektion bei andererseits idealer Rekonstruktion der Gelenkgeometrie. Hierzu wurden zuletzt umfangreiche Untersuchungen durchgeführt, um die Auswahl des chirurgischen Zugangswegs mit minimierter Zugangsmorbidität bei bestmöglichem Erhalt der gelenkumgebenden Weichteile und gleichzeitig unveränderter Genauigkeit der Implantatpositionierung und Gelenkrekonstruktion zu erreichen [17-22]. Vor allem der neuromuskulären Funktionseinheit der Abduktionsmuskulatur kommt hierbei entsprechend dem gegenwärtigen Verständnis der Hüftgelenkfunktion eine entscheidende Rolle zu [23, 24].

Trotz der hier dargelegten vielfältigen Anstrengungen, die Ergebnisse nach Hüft-TEP zu optimieren, zeigt die innerhalb der letzten Jahrzehnte beobachtete Entwicklung der Standzeit von Hüftendoprothesen einen stetig geringer ansteigenden, asymptotischen Verlauf, ohne

sprunghafte Veränderungen oder Verbesserungen (Abbildung: 1) [2].

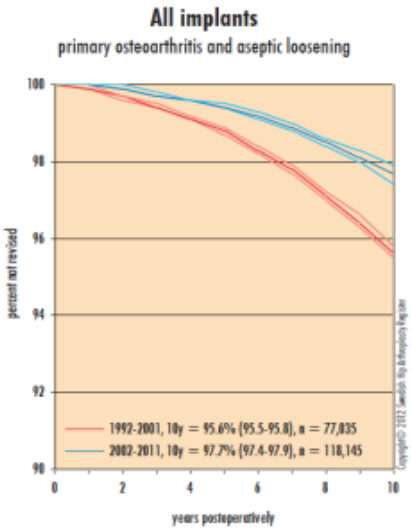


Abb: 1: Die Graphik zeigt die Hüft-TEP Standzeit von 2002 implantierten Prothesen gegenüber 1992 implantierten. Trotz umfangreicher Bemühungen zur Verbesserung der Ergebnisse konnten die Standzeiten nach 10 Jahren nur um zirka 2 % verbessert werden [25].

Die prozentual geringen Komplikations- und Revisionsraten stellen angesichts der großen Anzahl an durchgeführten Operationen relevante medizinische wie sozioökonomische Herausforderungen dar. Die Verbesserung des Verfahrens Hüft-TEP bedarf exakter Komplikationsanalysen und darauf basierender Konzepte zur Verbesserung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Hüftfunktion, als auch der Standzeiten [26]. Ein entsprechendes mechanisch wie biologisches Verständnis der klinisch in Erscheinung tretenden Symptome, und die Zuordnung dieser Symptome zu ursächlich damit verknüpften Pathomechanismen, ist essentiell zur möglichst exakten und problembezogenen Entwicklung neuer Therapiestrategien zur Verbesserung von Primär- und Revisionshüftendoprothetik [27].

1.2 Hüftgelenkfunktion

1.2.1 Relevante Parameter

Im Hüftgelenk findet der Kraftschluss zwischen der unteren Extremität und dem Becken statt, sodass eine dynamische Balancierung des Körpergewichtes über ein oder beide Hüftgelenke ermöglicht wird (Abbildung 2).

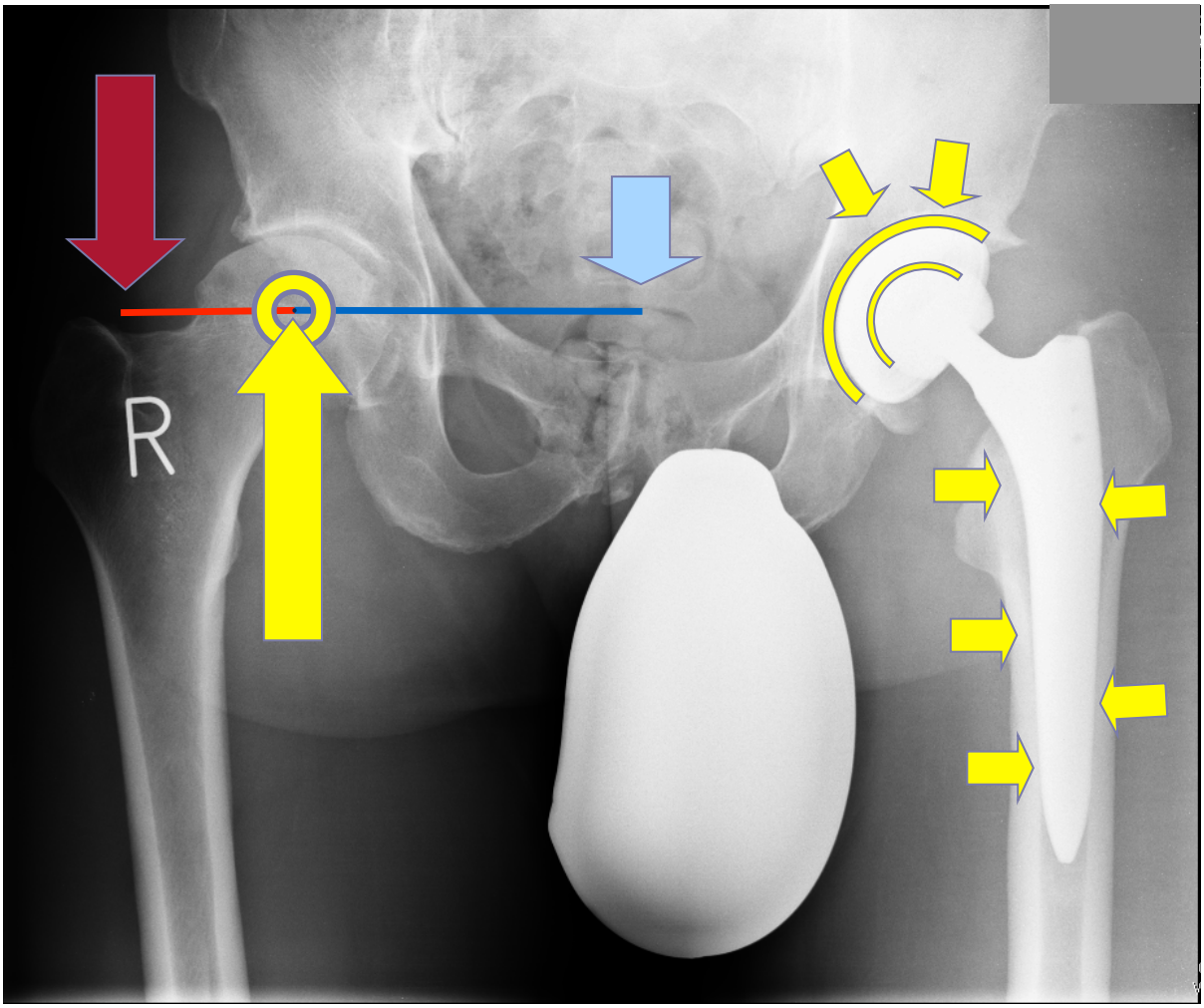


Abbildung 2: Am Beckenübersichtsröntgenbild sind rechts ein natives (arthrotisch verändertes) und links ein endoprothetisch ersetztes Hüftgelenk abgebildet. Am rechten Hüftgelenk sind die Hebelarme, über die das Körpergewicht bzw. die Abduktionskraft über dem Hüftgelenk durch die Abduktorenmuskulatur balanciert werden, schematisch dargestellt. Die Skizze veranschaulicht den Einfluss des Hebelarms der Muskulatur (rot) und des Körpergewichtes (blau) auf die Gelenkkontaktkraft bzw. die Prothesenverankerung (gelb) und die zur Balance nötige Abduktionskraft im vereinfachten Modell des Hüftgelenks in der Frontalebene (rote Linie: femorales Offset; roter Pfeil: Kraft der Abduktionsmuskulatur; blaue Linie: Körpergewichtshebelarm; blauer Pfeil: Körpergewicht(-kraft); gelber Pfeil: Gelenkkontaktkraft bzw. Krafteinleitungsfläche Prothese-Knochen).

Die Fähigkeit, das Körpergewicht über nur einem Bein in der Hüfte zu balancieren und dabei das andere, nicht belastete Bein, frei bewegen zu können, ist die Grundvoraussetzung für das aufrechte Gehen. Um diese Funktion des Hüftgelenkes zu ermöglichen, muss das Körpergewicht (die Gewichtskraft) von den gelenkbildenden Strukturen aufgenommen und weitergeleitet werden. Die Beweglichkeit des Gelenkes wird durch die Gleitpartner, die Hüftpfanne und den Hüftkopf, ermöglicht. Dafür sind stabile knöcherne Verhältnisse bzw. eine belastbare knöcherne Verankerung der prothetischen Gelenkkomponenten zur stabilen Kraftüberleitung erforderlich. Die auftretenden Kräfte werden durch die hüftgelenkumgreifende Muskulatur entsprechend des Hebelarmgesetzes kompensiert und getragen (Abbildung 2). Aus den dargestellten muskuloskeletalen Zusammenhängen lassen sich die bisher in der Literatur identifizierten, für die Hüftgelenkfunktion und Prothesenstandzeit relevanten Parameter ableiten. Neben vielfältigen demographischen, psychologischen und soziologischen Faktoren [28-30], umfassen diese einerseits die individuelle Hüftgelenkgeometrie und die Leistungsfähigkeit der gelenkumgreifenden Muskulatur, andererseits, nach endoprothetischem Ersatz, die stabile und dauerhafte knöcherne Verankerung der Prothesenkomponenten.

Die Hüftgelenkgeometrie und hier vor allem die Hebelarme, über die die auftretenden Ab- und Adduktionsmomente balanciert werden, sind als maßgeblich für die Hüftgelenkfunktion beschrieben (Abbildung 2: rot & blau) [31-33]. Demzufolge konnte auch die funktionell intakte, gelenkumgreifende Muskelmasse, die die Kräfte für die o.g. Balance generiert, als essentiell für die Hüftgelenkfunktion identifiziert werden (Abbildung 2: roter Pfeil) [23, 24]. Entsprechend dem Hebelarmgesetz werden durch das Körpergewicht und das Verhältnis der Hebelarme zueinander die Gelenkkontaktkräfte determiniert (Abbildung 1) [31, 34-36]. Die Hüftgelenkgeometrie und das Körpergewicht stehen somit in direktem Zusammenhang mit den Gelenkkontaktkräften und folglich mit dem auftretenden Druck auf den Gelenkflächen und der Prothesenverankerung (Abbildung 2: Gelb). Diese Gelenkkontaktkraft kann ebenfalls mit Hilfe des o. g. zweidimensionalen Hüftgelenkmodells in der Frontalebene hergeleitet werden und ist demnach von der Gelenkgeometrie und dem Körpergewicht beeinflusst (Abbildung 2). Das Abriebverhalten der Gelenkpartner hängt weiter von den verwendeten Gelenkkomponenten und vom Druck zwischen denselben, der Gelenkkontaktkraft, ab.
Der Gelenkverschleiß ist darüber hinaus von der Intensität abhängig, mit der das künstliche Gelenk beansprucht wird, d.h. dem Aktivitätsniveau, und kann somit individuell nur eingeschränkt anhand der Gelenkgeometrie und den statisch berechneten Gelenkkontaktkräften vorab eingeschätzt und quantifiziert werden [37-39]. Im Zuge des Gelenkverschleiß frei werdende Abriebpartikel bedingen via Aktivierung von Fresszellen gelenknahe Osteolysen [40-43]. Diese führen zu Lockerungen der Prothesenkomponenten

aus der knöchernen Integration und verursachen, ebenso wie der verschleißbedingte Gleitpaarungsaufbrauch eine Verringerung der Prothesenstandzeit [44].
Die Dauerhaftigkeit der knöchernen Integration der Prothesenteile im Becken- und Femurknochen ist neben dem Abriebverhalten und somit dem Verschleiß der verwendeten Gelenkkomponenten für die Standzeiten der Prothesen determinierend. Zur knöchernen Prothesenverankerung steht einerseits die zementfreie Press-fit-Verankerung und andererseits die Verankerung mit PMMA zur Verfügung.
Bei der Zementiertechnik wird das blasen- und berührungsfrei angerichtete PMMA in die Spongiosaauskleidung des Azetabulums bzw. des proximalen Femurs eingepresst [45, 46]. Die Prothese wird in den noch formbaren Zementmantel eingebracht. So entsteht durch die Auskleidung und Aushärtung des Spongiosaraumes ein stabiles Verankerungsbett für die Prothesenkomponenten. Durch die unmittelbare, großflächige Verankerung des PMMA in der spongiösen Knochenstruktur, sind diese zementierten Prothesen sofort belastungsstabil. In Fällen, in denen die Knochensubstanz vermindert und der Knochenstoffwechsel lokal oder systemisch reduziert ist, wird häufig auf die Verankerung der Prothesenkomponenten mittels PMMA zurückgegriffen.

Die zementfreie knöcherne Integration der Prothesenkomponenten wird primär mittels Press-fit- oder Schraub-Implantaten erreicht, sodass eine durch die Implantatgeometrie vorgegebene, vorerst nur bedingt stabile Primärverankerung durch mechanische Verklemmung der Prothese im Knochen erzielt wird. Die sekundäre knöcherne Integration findet durch das Einwachsen von Knochen in die Mikrostruktur der Prothesenoberflächen statt [47]. Das Muster des Knochenremodellings um die Prothesenkomponenten ist neben der genannten Implantatgeometrie [48] vor allem von der gewählten Implantatorientierung [49] und der daraus resultierenden Krafteinleitung auf die knöchernen Strukturen abhängig (Abbildung 3) [50].

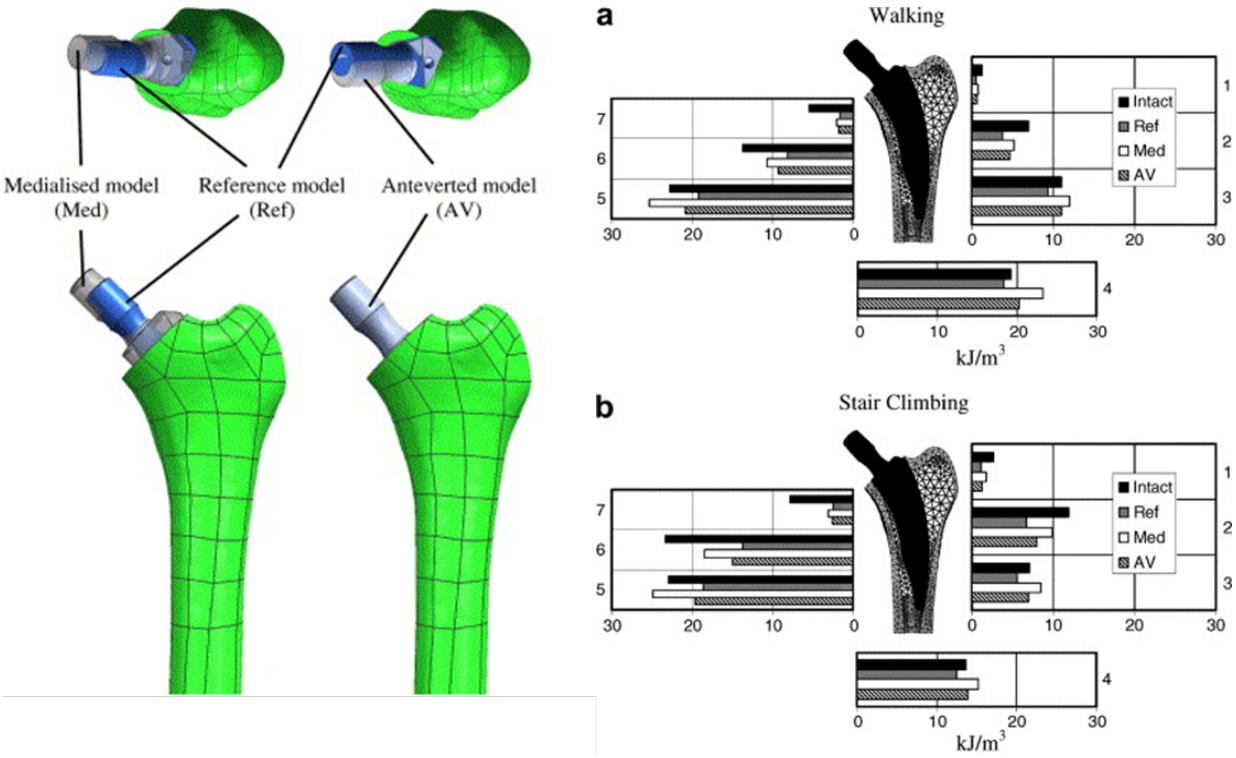


Abbildung 3: Links im Bild ist ein Finite Element Modell des proximalen Femurs mit variabler Prothesenorientierung zur Berechnung der Prothesen-Knochen-Kraftüberleitung dargestellt. Skizziert sind jeweils eine medialisierte (links, grau) und antevertierte (rechts, grau) Prothesenorientierung referenziert auf den orthograden Prothesensitz (blau). Rechts im Bild sind die unterschiedlichen errechneten Krafteinleitungen auf das proximale Femur beim Gehen und beim Treppensteigen in Abhängigkeit der Prothesenorientierung für die Gruen-Zonen 1-7 graphisch dargestellt. Die Prothesenpositionierung zeigt somit deutlichen Einfluss auf die Verteilung der Krafteinleitung in das proximale Femur [48].

Eine solche dauerhafte zementfreie Verankerung benötigt als Voraussetzung für eine mögliche sekundäre knöcherne Integration primär eine ausreichend vorhandene und belastbare Knochensubstanz. Im Verlauf ist der lokale Knochenstoffwechsel und die Remodellingfähigkeit entsprechend der veränderten Krafteinleitung essentiell für eine dauerhaft stabile Sekundärintegration.

1.2.2 Geschlechtsspezifische Aspekte der Hüftgelenkfunktion

Die Funktion des nativen sowie des endoprothetisch ersetzten Hüftgelenkes zeigt geschlechtsassoziierte Besonderheiten. Bei der Funktion des nativen Hüftgelenkes erreichen Männer meist bessere Ergebnisse hinsichtlich der Stabilität in der Koronarebene, weisen dabei jedoch eine reduzierte Beweglichkeit auf [51-54]. Diese funktionellen geschlechtsspezifischen Beobachtungen gehen mit anatomischen, geschlechtsassoziierten Besonderheiten einher und können teilweise anhand dieser erklärt werden [55-58].
Insgesamt werden mehr Hüftprothesen bei Frauen (58,4 %) als bei Männern eingesetzt. Dies geschieht bei Frauen durchschnittlich im höheren Lebensalter als bei Männern.

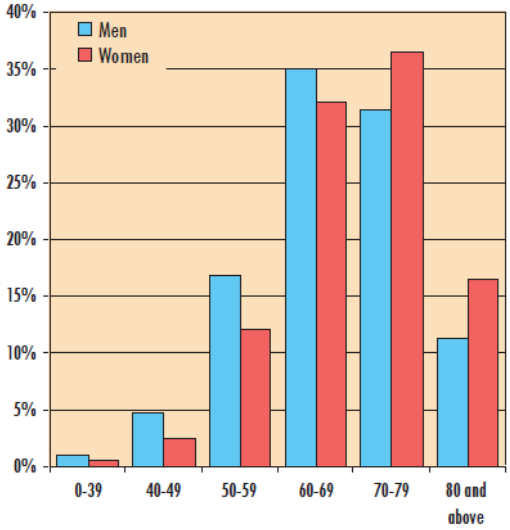


Abbildung 4: In der Graphik ist die geschlechtsspezifische Altersverteilung bei Hüft-TEP dargestellt. Es zeigt sich ein deutlich jüngeres Durchschnittsalter von Männern bei der Primärimplantation [59].

Nach endoprothetischem Hüftgelenkersatz zeigen sowohl die Funktion, als auch die Verteilung von Komplikationen geschlechtsspezifische Besonderheiten [2, 59]. So wurden bei Frauen häufiger Frühkomplikationen, geringere Zufriedenheit und insgesamt vermehrte Schmerzhaftigkeit trotz größerer Schmerzminderung im Vergleich zu vor dem Eingriff beobachtet [2, 60-63]. Frauen erreichen nach Hüft-TEP in den die Hüftgelenkfunktion betreffenden Scores und in den Kategorien Mobilität, Aktivität, und Schmerzen schlechtere Ergebnisse, obgleich die Verbesserung in den o.g. Kategorien zwischen vor und nach der Operation bei Frauen größer ist. Darüberhinaus erleiden Frauen häufiger Hüft-TEP-Luxationen, [51, 53, 59, 64-68].
Männer hingegen haben ein größeres Risiko für eine Revisionsoperation aufgrund von Prothesenlockerungen, periprothetischen Frakturen und Infekten. Hinsichtlich des häufigsten Revisionsgrundes, der Prothesenlockerung, besteht bei Männern, vor allem nach

zementierter Versorgung, eine um rund 50 % höhere Wahrscheinlichkeit eines Revisionseingriffes. Ein solcher Geschlechtsunterschied konnte bei der zementfreien oder teilweise zementierten Versorgung in dieser Deutlichkeit nicht beobachtet werden [2].

1.3 Hüft-TEP-Komplikationen und Erklärungsmodelle

Funktionseinschränkungen und Schmerzen als Leitsymptome nach endoprothetischem Hüftgelenkersatz, assoziiert mit Prothesenlockerungen und Luxationen, sind die häufigsten Komplikationen nach Hüft-TEP, die zu aseptischen Revisionsoperationen führen [2, 59]. Während die Hüft-TEP-Luxation diagnostisch eindeutig zu erfassen ist, stellt die Diagnostik des häufiger bei Frauen auftretenden, schmerzhaften und endoprothetisch ersetzten Hüftgelenks eine Herausforderung dar. Im Folgenden werden die hier genannten Komplikationen und die diesbezüglich verbreitet angewandte Erklärungsmodelle erörtert.

Schmerzhafte und konsekutiv vermindert belastbare Hüftgelenke sind neben Prothesenlockerungen mit Insuffizienzen der pelvitrochantären Abduktionsmuskulatur assoziiert. Bei einer pelvitrochantären muskulären Insuffizienz verfügt die Abduktionsmuskulatur nicht über die nötige Kraft und Ausdauer, das Becken im Einbeinstand zu stabilisieren – muskuläre Schmerzen,ein positives Trendelenburgzeichen und das Abkippen des Beckens weg von der betroffenen Seite sind die Folge [17, 23]. Erklärt wird das Phänomen der pelvitrochantären muskulären Insuffizienz anhand des zweidimensionalen Hüftmodells in der Frontalebene von Pauwels [35] so, dass die Kraft, die von der Abduktionsmuskulatur generiert werden kann, nicht ausreicht, um die im Einbeinstand auftretenden Adduktionskräfte zu kompensieren. Eine Quantifizierung der muskuloskeletalen Zusammenhänge erfolgte hierbei jedoch bislang nicht. Demnach folgt bis dato daraus die klinisch angewandte, semiquantitative, Stufeneinteilung o.g. Symptomatik, die stark untersucherabhängig und objektiv nur eingeschränkt nachvollziehbar ist. Die zugrunde liegende Dysbalance zwischen entstehenden Adduktionskräften und der diesbezüglich insuffizienten Abduktionsmuskulatur bzw. der auftretenden Gelenkreaktionskräfte, können mangels eines geschlechtsspezifisch beschriebenen Modells nicht quantitativ nachvollzogen werden.

Hüft-TEP-Lockerungen sind der häufigste Grund für Revisionsoperationen. Hüft-TEP-Lockerungen treten gehäuft bei Männern und bei jüngeren Patienten auf, speziell nach zementierter Prothesenverankerung [2, 59, 69, 70]. Diese zementierte Verankerung bietet initial maximale Stabilität, ist aber, den Registerdaten folgend, ab einer Standzeit von 8 Jahren der nichtzementierten Verankerung unterlegen und führt vermehrt zu Prothesenlockerungen [2]. Motiviert durch diese höheren Lockerungsraten wurde die Technik der Zementanwendung kontinuierlich weiterentwickelt, sodass heute die 3. Generation der Zementiertechnik für die Anwendung als Standard gilt. Ziel ist es, eine

maximale Penetration des umgebenden Knochens mit Knochenzement zu erreichen und einen durchgehend mehr als 2mm dicken Zementmantel um die Prothese sicherzustellen.
Die verminderte Langzeithaltbarkeit dieser Verankerungen legt aber nahe, dass der Knochenstoffwechsel durch die beschriebene PMMA-Anwendung Schaden nimmt, insofern als dass ein Remodelling des Knochens rund um den Zement nur protrahiert stattfindet. Somit ist es eine Frage der Summation der Beanspruchung der knöchernen Prothesenverankerung vom Zeitpunkt der primären Verankerung bis zur Lockerung des Zementköchers aus der atrophen Spongiosa, weil die Stabilität der zementierten Verankerung vom Zeitpunkt der primären Versorgung an nur deutlich verzögert zunimmt, da auch die spongiöse Knochensubstanz im Zementbereich avital und damit nur limitiert regenerations- oder remodelling-fähig ist [71-74]. Die vermehrt beobachtete Lockerung zementierter Prothesen v.a. bei jüngeren Patienten spiegeln diese wider (Abbildung 5).

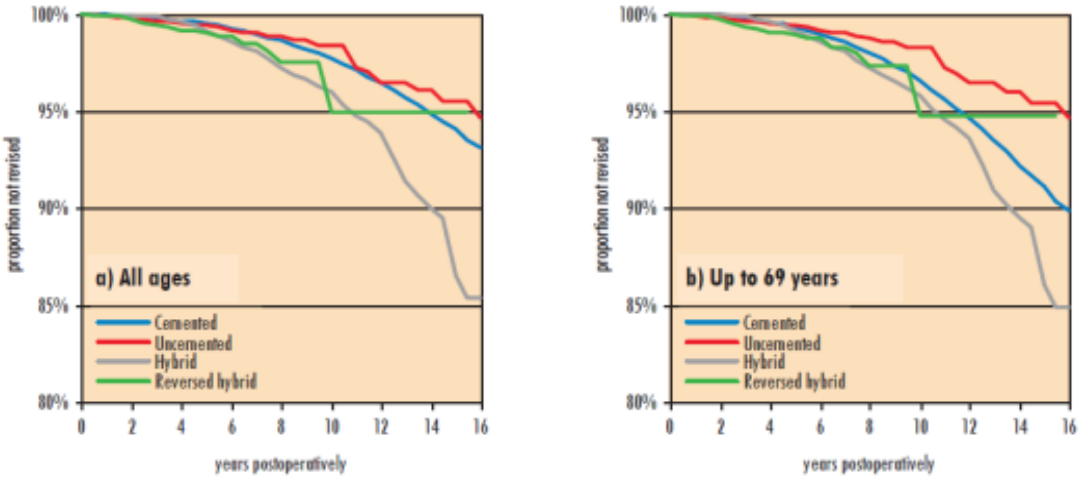


Abbildung 5: In den beiden Survival-Kurven werden jeweils die Standzeiten der Hüftprothesen unterteilt nach der gewählten Verankerungstechnik gezeigt. Daraus geht hervor, dass zementfrei verankerte Prothesen die besten Standzeiten haben. Am deutlichsten zeigt sich dies bei jüngeren Patienten.

Zur Vorbeugung und Vermeidung Knochenzement-assoziierter Lockerungen wurden Strategien zur zementfreien Verankerung entwickelt. Diese zementfrei zu implantierenden Hüftprothesenkomponenten sind so designed, dass primär eine Press-fit-Verklemmung stattfindet, die im weiteren Verlauf die mechanobiologischen Voraussetzungen für eine gute und dauerhafte knöcherne Sekundärintegration gewährleistet. Weiter sind die Oberflächen osteokonduktiv beschichtet um ein Einwachsen in den Knochen zu stimulieren. Die dazu nötige knöcherne Regeneration ist geschlechts- und durchblutungsabhängig und so bei Patienten mit zum Zeitpunkt der Primärversorgung bereits kompromittierter Mikrozirkulation

(Diabetes) bzw. kompromittiertem Knochenstoffwechsel *(beispielsweise nach Radiatio, Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreis, etc)* limitiert. Vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung ist eine Optimierung der derzeit klinisch angewandten Verfahren zur Augmentation der knöchernen Prothesenintegration erforderlich. Solche Alternativen umfassen die lokale Anwendung von autologem und allogenem Knochen sowie artifiziellen Knochenersatzmaterialien zur Rekonstruktion dieser knöcherner Defekte,. Der kritische Parameter für den Langzeitverlauf für die genannten Strategien ist das meist limitierte aber ergebnisrelevante Vorhandensein von gut durchbluteten, autologen Knochen als Ausgangspunkt und Verankerungslager für die sekundäre Integration eingebrachter Prothesenkomponenten und Allograft- bzw. Knochenersatzmaterialien [75, 76]. Die Knochenregeneration zur Augment- und Prothesenintegration ist von der lokalen [77] Vaskularisierung abhängig. Therapieoptionen zur Verbesserung des lokalen Knochenstoffwechsels und damit zur Optimierung der sekundären knöchernen Integration der Prothesenkomponenten stehen bis dato nur limitiert zur Verfügung.

Die Hüft-TEP-Luxation nach Hüft-TEP-Implantation stellt eine häufige und gleichzeitig schwerwiegende Komplikation dar. Im Zuge der Hüft-TEP-Luxation tritt der Hüftkopf aus der Hüftpfanne heraus. Diese Fehlstellung der Gelenkkomponenten zueinander wird durch den Muskelzug der hüftgelenkübergreifenden Muskulatur fixiert gehalten und kann meist nur in Narkose und unter Muskelrelaxation in die korrekte Position zurückgeführt werden.
Die Inzidenz liegt zwischen 0 und 5 % nach Primärversorgungen und zwischen 5 und 20 % nach Revisionseingriffen [78-81]. Immer sind eine Komponentenfehlposition und/oder die Insuffizienz der pelvitrochantären Muskulatur Ursache für die Luxation. Die pelvitrochantäre Insuffizienz bringt neben funktioneller Einschränkungen und ggf. belastungabhängigen Schmerzen vor allem eine Hüftgelenkinstabilität mit sich, was wiederum das Auftreten von Luxation auch bei Verwendung größerer Hüftköpfe, begünstigt.

Die Luxation entsteht entweder durch

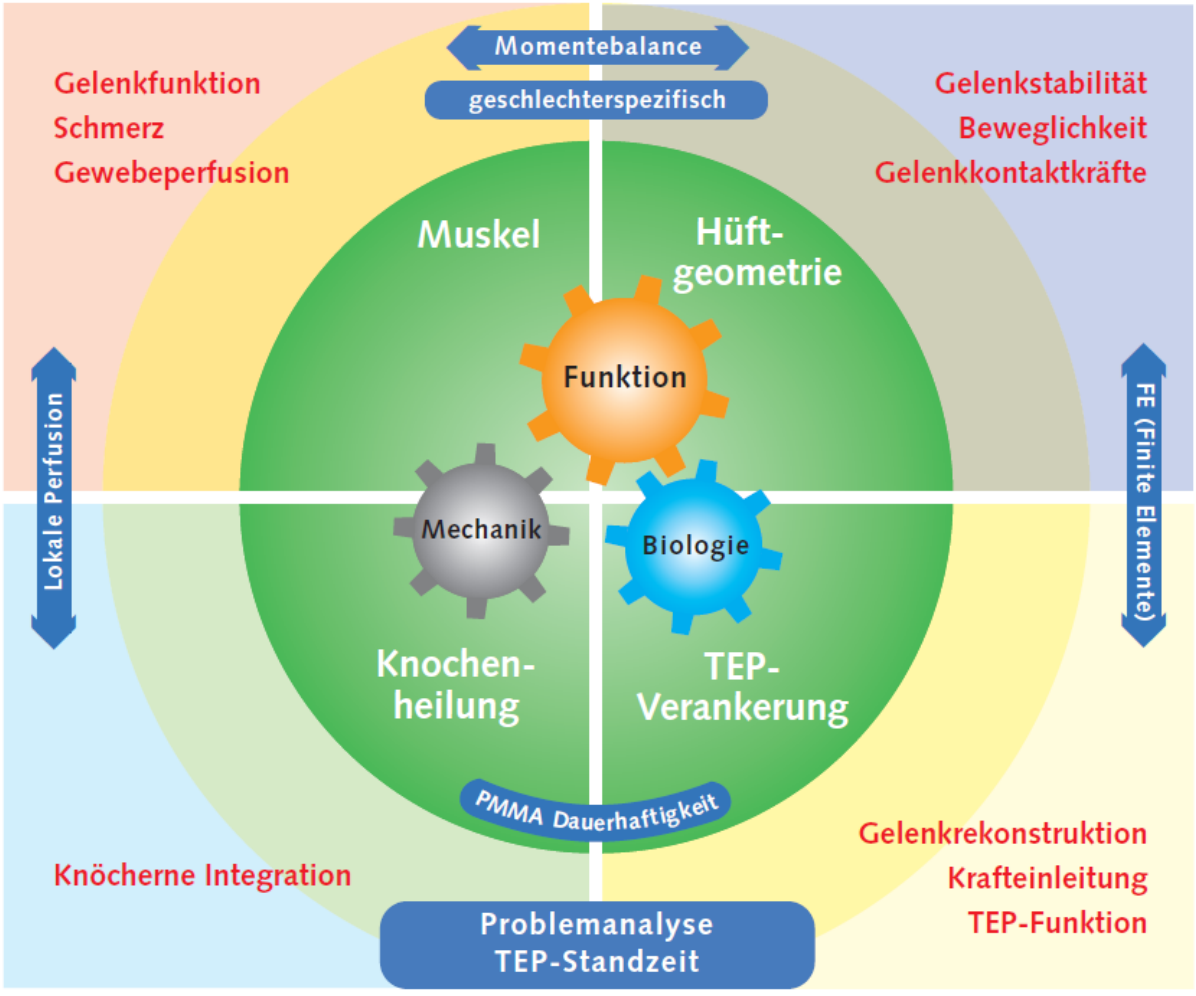
a.) ein Heraushebeln des Hüftkopfes aus der Hüftpfanne durch ein sog. Impingementphänomen (Aufprall, Anstoßen) bei Komponentenfehlstellung oder etwaig verbliebene osteophytärer Anbauten, vor allem im Pfannenrandbereich.
b.) eine Laxizität und damit Instabilität des Hüftgelenkes, größer als die „Jumping Distance“ – die Distanz, die der Hüftkopf in die Hüftpfanne versenkt ist.

Diese Mechanismen können alleine oder in Kombination auftreten. Faktoren, welche die Kongruenz der Gelenkpartner herabsetzen (Gelenkerguß, Abrieb der Gelenkpartner), „erleichtern“ o.g. Luxationsmechanismen. Luxationen treten gehäuft bei Frauen auf. Diese Häufung kann wiederum mit geschlechtsspezifischen, anatomischen und funktionellen

Gegebenheiten, vor allem aber mit einer pelvitrochantären muskulären Insuffizienz und damit einer Gelenklaxizität in Zusammenhang gesehen werden. Zur ursächlichen Interpretation dieser Situationen und damit auch zum ursächlichen Therapieentscheid ist das Grundverständnis der Stabilität des Hüftgelenkes und hier wiederum das Wissen um die Art und Weise der muskuloskeletalen Zusammenhänge entscheidend [82]. Sekundär auftretende Komponentenfehlstellungen haben notwendigerweise Komponentenlockerungen zur Ursache und müssen entsprechend einer Prothesenlockerung weitertherapiert werden. Der initial korrekten und dauerhaften Komponentenpositionierung und Verankerung kommt auch zur Vermeidung einer Hüft-TEP-Luxation nach Hüft-TEP-Implantation höchste Priorität zu.

1.4 Fragestellung

Das Gros der Komplikationen am endoprothetisch ersetzten Hüftgelenk ist durch Leitsypmtome wie Schmerzen und/oder Funktionseinschränkungen gekennzeichnet. Um mit diesen Komplikationen zielgerichtet umgehen zu können, ist die Kenntnis der komplexen Zusammenhänge zwischen den Leitsymptomen und den zugrundeliegenden, für die Hüftgelenkfunktion relevanten Parametern essentiell. Die bisher in der Literatur beschriebenen mechanischen und biologischen Aspekte und Zusammenhänge um die Hüftgelenkfunktion, nativ wie nach Hüft-TEP, sind in der Synopsis abgebildet und dienen als Basis für die Herleitung der Fragestellungen und Zielsetzungen der hier vorliegenden Arbeit.



Synopsis: Mechanische und biologische Aspekte, die Leitsymptome sowie die erfassbaren Fakten zur Hüftgelenkfunktion und zur Hüft-TEP-Standzeit sind außen angeordnet. Die für die Leitsymptome und für die Funktion maßgeblichen Strukturen und Parameter sind im Inneren abgebildet, sodass die für die Hüftgelenkfunktion wesentlichen Zusammenhänge unter mechanisch-biologischen, geschlechtsspezifischen Aspekten zur Darstellung kommen.

Die geschlechtsspezifische knöcherne Anatomie und die bei Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägte Abduktionsmuskulatur können Erklärungsmöglichkeiten hinsichtlich der geschlechtsassoziierten Funktionsbesonderheiten des nativen und prothetisch ersetzten Hüftgelenks beinhalten. Eine geschlechtsspezifische Erfassung der Hüftgelenkgeometrie und der hüftgelenkumgreifenden Muskulatur ist zur Analyse der von Pauwels et al. beschriebenen Zusammenhänge zwischen Muskel, Gelenkgeometrie und der entstehenden Gelenkkontaktkräfte unabdingbar. Durch die solchermaßen erfassten und quantifizierten Zusammenhänge kann das Verständnis der funktionellen, knöchernen wie muskulären Hüftgelenkanatomie verbessert werden. Damit können nicht nur die Erklärungsmodelle optimiert werden, sondern auch geschlechtsassoziiert gehäuft auftretende Komplikationen wie Schmerz, Hinken, die aseptische Lockerung und die Gelenkinstabilität/Luxation besser ursächlich analysiert werden. Ein verbessertes Verständnis dieser Krankheitsbilder kann in der Folge die Symptominterpretation erleichtern und somit helfen die Therapiestrategien rund um Probleme assoziiert mit Hüfttotalendoprothesen zu optimieren.

Die verbesserte Kenntnis der muskuloskeletalen Zusammenhänge definiert Zielbereiche hinsichtlich der muskulären Rehabilitation aber vor allem der Gelenkrekonstruktion. Diese Zielvorgaben sind jedoch bei oft eingeschränkter Knochenqualität und damit verminderten Prothesenverankerungsmöglichkeiten nicht umzusetzen und machen ein angepasstes Vorgehen nötig.

Die verbreitete Strategie der Verwendung von PMMA bietet sich in Situationen reduzierter Knochenqualität primär an. Dadurch ist jedoch eine temporäre Kompromittierung des umgebenden Knochenbetts durch das so „intensive“ Einbringen und damit Umhüllen des Knochens mit PMMA wahrscheinlich, und somit hinsichtlich der Knochenregeneration kritisch zu diskutieren.

Alternativen zur PMMA-Anwendung sind durch die Optimierung der sekundären knöchernen Prothesenintegration zu erreichen. Kritisch ist hierbei die lokale Perfusionssituation in Form von gut durchbluteten periartikulären Weichteilen, sowie vitalem, patienteneigenen Knochen als Ausgangspunkt für die Verankerung der Prothesenkomponenten [16]. Eine Möglichkeit die lokale Durchblutung und damit das Potential der knöchernen Regeneration und Prothesenintegration zu optimieren, stellt die lokale Anwendung von pro-angiogenen Substanzen dar. Dies geschieht idealerweise ohne dabei weiter auf autologe Knochentransplantationen bzw. auf die Verwendung von Bone Morphogenetic Protein (BMP) zurückgreifen zu müssen. Die experimentelle Erprobung solcher innovativen Therapiemethoden im Tiermodell liefert essentielle Erkenntnisse für die zukünftige Entwicklung neuer Behandlungsmethoden und zur Verbesserung der knöchernen Prothesenintegration im klinischen Alltag.

Die benötigte Optimierung und ggf. Augmentation des Knochenstoffwechsels und der knöchernen Implantatintegration bei kompromittierten Knochenverhältnissen ist und wird vor dem Hintergrund der konstant hohen Zahlen an Hüft-TEP-Implantationen und Revisionsoperationen zunehmend erfolgsrelevant.
Im Zuge der Verbesserung des Verständnisses der muskuloskeletalen Zusammenhänge um das Hüftgelenk und zur Optimierung der Prothesenverankerungen ergaben sich folglich die wissenschaftlichen Fragestellungen, die in den nachfolgenden Arbeiten untersucht wurden:

1.) Liegen geschlechtsspezifische Zusammenhänge zwischen der knöchernen Hüftgelenkgeometrie und der Masse der gelenkumgreifenden Muskulatur vor, anhand derer funktionelle, geschlechtsassoziierte Besonderheiten an nativen sowie an endoprothetischen Hüftgelenken erklärt werden können?

2.) Ist die muskuloskeletale Situation am Hüftgelenk quantifizierbar und welche Aussagen können anhand von Gelenkgeometrie und demographischen Daten bezüglich der Abduktionsmuskulatur gemacht werden?

3.) Wie stellt sich das Temperaturverhalten von PMMA im Operationssitus während der Polymerisationsphase dar?

4.) Wie kann die verzögerte Knochenheilung im Kleintiermodell unter Verzicht auf große Knochendefekte oder instabile Fixationsmethoden so abgebildet werden, dass demographische, die Knochenregeneration negativ beeinflussende Faktoren berücksichtigt werden und auf ein Struktur gebendes Fremdmaterial in der Regenerationszone verzichtet werden kann?

5.) Welche aus dem peripheren Blut entnommenen Zellen haben *in vitro* und *in vivo* angiogenes Potential und wie kann durch die lokale Anwendung die verzögerte Knochenheilung durch Stimulation der Angiogenese verbessert werden?

,

2 Ergebnisse

2.1 Muskuloskeletale Zusammenhänge an nativen Hüftgelenken

Das Zusammenspiel der Hüftgelenkgeometrie und der gelenkumgreifenden Muskulatur wurden als funktionsrelevant beim nativen wie auch beim endoprothetisch ersetzten Hüftgelenk identifiziert. Vor dem Hintergrund einer geschlechtsspezifischen Hüftanatomie [54, 56, 83] und Hüftgelenkfunktion, sowohl beim Hüftgesunden als auch postoperativ nach Hüft-TEP [51-53], sollten die bestehenden verallgemeinerten Erklärungsmodelle für Symptome wie Schmerzen, (Abduktions-) Funktionsverlust und Luxationen, mit Hilfe belastbarer Referenzwerte hinsichtlich einer individualisierten Symptominterpretation verbessert werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeiten war es,

1.) die knöcherne und muskuläre Hüftgelenkanatomie an Individuen ohne funktionelle oder morphologische Hüftpathologie dreidimensional zu erfassen,
2.) die Hebelarmverhältnisse, über die die Abduktionsmuskulatur und das Körpergewicht wirken, zu bestimmen,
3.) das Volumen der hüftumgreifenden Abduktionsmuskulatur muskelspezifisch und individuell für jedes Gelenk zu bestimmen,
4.) die im 2D-Modell des Hüftgelenkes in der Frontalebene dargestellten Zusammenhänge anhand der Vermessungsdaten nachzuvollziehen.

Besonderes Augenmerk legten wir dabei auf die Balance zwischen dem vom Körpergewicht während des Einbeinstandes ausgeübten Adduktionsmoment im Hüftgelenk und der zur Abduktion zur Verfügung stehenden Muskelmasse unter Berücksichtigung der Hebelarme. Diese Zusammenhänge sollten dann hinsichtlich Geschlechtsspezifität untersucht werden. Eine solche Geschlechtsspezifität gibt mögliche ursächliche Hinweise auf die geschlechtsassoziierten Besonderheiten der Hüftfunktion. Numerisch quantifizierte muskuloskeletale Zusammenhänge bieten darüber hinaus die Möglichkeit auch funktionell-anatomische Zusammenhänge besser verstehen und interpretieren zu können.

Die Bestimmung eines Soll- oder Referenzwertes für das Volumen des wichtigsten Hüftabduktors, des M. glutaeus medius, kann zur Symptominterpretation und zur Steuerung regenerativer Maßnahmen richtungsweisend sein. Eine solche Quantifizierung birgt weiter die Möglichkeit, in Zukunft häufige, im Zuge einer Hüftpathologie auftretende Symptome kontrollierter und auf Basis solider Referenzdaten analysieren können.

2.1.1. Geschlechtsspezifische muskuläre Momentebalance

Mehr Muskelmasse bei Männern bietet Erklärungsmodell für bessere Ergebnisse nach Hüft-TEP

More muscle mass in men: Explanatory modell for superior outcome after total hip arthroplasty.
Preininger B, Schmorl K, von Roth P, Winkler T, Matziolis G, Perka C, Tohtz S.
Orthopade. 2013 Feb;42(2):107-13. doi: 10.1007/s00132-012-2042-4.

Geschlechtsassoziierte Unterschiede der Hüftgelenkfunktion wurden sowohl an nicht operierten Hüftgelenken, sowie an Gelenken nach Hüft-TEP evident; Männer zeigten funktionell eine bessere mediolaterale Stabilität bei der Beinbalance und erzielten in den Hüft-Funktionscores nach Hüft-TEP bessere Ergebnisse.
Vor allem die Hüftgelenkgeometrie und die Masse an funktionellem Muskelgewebe wurden als wesentlich für die Hüftgelenkfunktion beschrieben. Geschlechtsspezifitäten, sowohl der knöchernen, wie auch der muskulären Hüftgelenkanatomie wurden intensiv untersucht und sind in der Literatur umfangreich beschrieben. Im Kontext des in der Frontalebene erstellten Hüftgelenkmodells nahmen wir an, dass die, den in der Hüfte entstehenden Adduktionsmomenten gegenüberstehende, Abduktionsmuskulatur geschlechtsspezifisch ausgebildet ist, und somit die bessere Funktion bei Männern erklären kann. Ziel dieser Arbeit war es, die abduktionsrelevante Hüftgelenkmuskulatur, sowie die Hüftgelenkgeometrie patientenspezifisch zu erfassen und einander gegenüber zu stellen. Vor dem Hintergrund, dass in unterschiedlichen Studien ein sehr deutlicher Zusammenhang von Muskelvolumen und Muskelkraft beschrieben gefunden werden konnte, bestimmten wir in der vorliegenden Studie das Muskelvolumen und verwendeten dies für weitere Berechnungen.
Material und Methoden: An 93 CT des Beckens (45 Frauen 48 Männer) wurden der Körpergewichtshebelarm (KG-HA), das femorale Offset (FO), sowie die Volumina von Gluteus medius (GMV), Gluteus Maximus (GXV) und Tensor Faciae Latae (TFL) auf beiden Seiten dreidimensional erfasst. Die Verteilung der Muskelvolumina wurde hinsichtlich eines Zusammenhangs mit den Adduktionsmomenten im Hüftgelenk geschlechtsspezifisch untersucht.
Ergebnisse: Die gemessenen Muskelvolumina zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der rechten und linken Seite. Das absolute Gesamtmuskelvolumen der hüftgelenkumgreifenden Muskulatur (TMV) ist bei Männern größer als bei Frauen (1913ccm vs. 1479ccm; $p < .0001$). Die knöchernen Hebelarmverhältnisse (KG-HA: FO) zeigten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Bei Frauen wie bei Männern korrelierte nur das GMV

mit den Adduktionsmomenten (p <.0001). Männer zeigten bei gleichem Anstieg des Adduktionsmoments einen progredienteren Anstieg des GMV (Frauen: 2,41 vs. Männer: 3,63 ccm/Nm), was für eine bessere Momente-Adaptation der Muskelmasse bei Männern spricht.
Die errechneten Gelenkkontaktkräfte im hier untersuchten Kollektiv zeigten bei Männern signifikant höhere Werte (2360±510 N vs. 2040±380 N; p <0,001).
Diskussion: Männern verfügen über ca. 50 % mehr Glutealmuskulatur, um die im Hüftgelenk entstehenden Adduktionsmomente zu balancieren. Bei Männern steht somit bei gleichen Hebelarmverhältnisse wie bei Frauen mehr Muskelmasse zur Kompensation des möglichen intraoperativen Muskelschadens bei Hüft-TEP zur Verfügung. Frauen reagieren somit nachvollziehbar sensitiver auf den im Volumen gleichen intraoperativen Muskelschaden. Entsprechend ist bei Frauen auf eine muskelschonende Vorgehensweise bei einer Hüft-TEP-Implantation zu achten. Die höheren Gelenkkontaktkräfte bei Männern weisen auf höhere Beanspruchungen der Hüftprothesen und der knöchernen Verankerung hin.

2.1.2 Individuelle Bestimmung des Volumens des M. glutaeus medius

Eine Formel zu individuellen Bestimmung des M. glutaeus medius Volumens

A formula to predict patients' gluteus medius muscle volume from hip joint geometry.
Preininger B, Schmorl K, von Roth P, Winkler T, Schlattmann P, Matziolis G, Perka C, Tohtz.
Man Ther. 2011 Oct;16(5):447-51. doi: 10.1016/j.math.2011.02.003. Epub 2011 Mar 16.

Das Volumen des M. glutaeus medius (GMV) als kräftigster Abduktor des Hüftgelenkes hängt eng mit der Hüftgelenkfunktion zusammen. Während der Standphase des aufrechten Gangs stabilisiert die Kraft dieses Muskels das Becken und erlaubt so die Schwungphase des kontralateralen Beines. Eine Glutealinsuffizienz führt zum Abkippen des Beckens (Trendelenburg-Zeichen) während des Einbeinstandes und ist mit Symptomen wie belastungsabhängigen Schmerzen und/oder Hüftgelenkinstabilität vergesellschaftet. Während der Rehabilitation nach Hüft-TEP steht die Kräftigung der Abduktionsmuskulatur zur Harmonisierung des Gangbildes im Vordergrund. Definierte Ziele für eine solche Regeneration könnten nur funktionell, nicht aber numerisch formuliert werden, da individuelle Referenzwerte für das GMV bisher nicht existieren. Eine definierte Beziehung zwischen Hüftgelenkgeometrie und den damit bestehenden Hebelarmen und dem GMV würde die Berechnung des patientenspezifischen GMV ermöglichen und somit die Definition individueller Referenzwerte für Rehabilitationsprogramme nach Hüft-TEP erlauben.
Das Ziel dieser Studie war es, Zusammenhänge zwischen Hüftgelenkgeometrie und GMV zu untersuchen.
Patienten und Methoden: 102 (50 weiblich, mittleres Alter: 58,53 (18-86)). Computertomographien des Beckens wurden an beiden Seiten hinsichtlich des femoralen Offsets (FO), des Körpergewichthebelarms (KH-HA) und des GMV analysiert. Die Beziehungen zwischen den erhobenen Variablen und den demographischen Daten wurden mit Hilfe von Korrelations- und Regressionsanalysen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Gelenkgeometrie und Muskelvolumen untersucht.
Ergebnisse: Der Mittelwert für das GMV ergab 289 ± 72 ccm, der Mittelwert für das FO betrug 4,14 ± 0,55 cm; der Mittelwert für den gemessenen KH-HA war 8,88 ± 0,4 cm. Mithilfe der Korrelations- und Regressionsanalysen konnte ein Modell mit hohem Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,681$; $p < 0,0001$) zur Berechnung des individuellen GMV abgeleitet werden.
Diskussion: Das errechnete Modell prognostiziert das individuelle GMV mit guter Passform und kann so zur Sollwert-orientierten Symptominterpretation bei pelvitrochantärer Insuffizienz angewendet werden. Die Rehabilitationstherapie nach Hüft-TEP kann anhand

geschlechtsspezifisch bestimmter Ziele individualisiert gesteuert werden. Darüber hinaus spricht die gefundene Beziehung der beiden Parameter für eine gemeinsame Entwicklung von FO und GMV während des Wachstums und eine kontinuierliche funktionelle Beziehung im Erwachsenenalter.

2.2 Optimierungsmöglichkeiten der Prothesenverankerungen

Die verbesserte Kenntnis der muskuloskeletalen Zusammenhänge formuliert Ziele hinsichtlich der Gelenkrekonstruktion und der muskulären Rehabilitation. Diese Zielvorgaben in Bezug auf die zu rekonstruierende Gelenkgeometrie sind oft schwierig umzusetzen. Vor allem die eingeschränkte Knochenqualität und Quantität und die damit verminderten Prothesenverankerungsmöglichkeiten machen ein angepasstes Vorgehen nötig.
Auf Basis der bei Männern deutlich höheren Gelenk- und Prothesenbelastung (2.1.1) und der deutlich höhere geschlechts- und altersspezifischen Lockerungsraten zementierter Prothesen, erscheint vor allem bei Männern und jüngeren Patienten das Erreichen einer dauerhaften Prothesenverankerung herausfordernd [25, 59].

2.2.1 Zementierte Verankerung

In Situationen reduzierter Knochenqualität, beispielsweise nach Radiatio, im Zuge maligner Erkrankungen oder bei hohem Patientenalter wird oft eine zementierte Verankerung der Hüftprothesenkomponenten gewählt.
Hierbei wird durch die große Oberfläche, an die sich der Knochenzement im spongiösen Knochen anpasst und fest anlegt eine sehr hohe primäre Verankerungsstabilität der Prothesenkomponenten erlangt. Im Zuge der Weiterentwicklung der PMMA-Anwendung gilt derzeit die 3. Generation der Zementiertechnik als Standard. Diese umfasst neben dem bestmöglichen Spongiosaerhalt während der Präparation des Prothesenbetts und der Anwendung eines Markraumstoppers, die Vorbereitung des Knochenbetts mittels pulsierender Jetlavage und folgender Trocknung sowie das Einbringen des Zements unter Druck. Durch die tiefe Durchsetzung des Spongiosabetts und das schnelle Aushärten des PMMA ist das prothetisch ersetzte Gelenk sofort belastungsstabil und Patienten können schnell mobilisiert werden. PMMA kann darüber hinaus als Medikamententräger angewandt werden. Neben systemischen Komplikationen [84, 85] ist es jedoch vor allem bei notwendigen Revisionsoperationen oft schwierig den Zement vollständig zu entfernen; ein entsprechend großer, meist spongiöser Knochenverlust ist die Folge.
Die in den Registern dokumentierten Revisionsraten nach zementierter Hüft-TEP bei Männern lassen jedoch auf eine verminderte Langzeitbelastbarkeit der zementierten Prothesenverankerung schließen [25, 59]. Erklärt werden könnte dies einerseits durch eine mögliche Temperaturbelastung während der Polymerisationsphase hervorgerufene Schädigung der spongiösen Knochenstruktur und andererseits durch den daraus resultierenden Verlust von vitaler Knochenmasse [71-74, 86]. Weiter sprechen die bei Männern höheren Gelenkkontaktkräfte (2.1.1) für eine über die Standzeit kumulativ höhere

Belastung der knöchernen Prothesenverankerung, was vor dem Hintergrund der o.g. thermischen Knochenschädigung eine mögliche Ursache frühzeitigerer Lockerungen sein kann.

2.2.1.1 In situ PMMA-Temperatur während der Polymerisation

In situ tele-thermographic measurements during PMMA spacer augmentation in temporary arthrodesis after periprosthetic knee joint infection.
Preininger B, Matziolis G, Pfitzner T, Hardt S, Perka C, Röhner E.
Technol Health Care. 2012;20(4):337-41. doi: 10.3233/THC-2012-0679.

Die Anwendung von PMMA zur knöchernen Implantatverankerung und zur Augmentation in Defektsituationen ist auf dem Gebiet der muskuloskeletalen Chirurgie etabliert. Die bereits einleitend diskutierte hohe primäre knöcherne Verankerungsstabilität, sowie die Möglichkeit das PMMA als Medikamententräger zu nutzen, begründen dies. Nichtsdestotrotz stellen die thermisch induzierten Gewebeschädigungen während des Polymerisationsvorgangs vor dem Hintergrund der hohen Lockerungsraten ein relevantes Problem dar.
In der vorliegenden Arbeit nahmen wir an, dass die Oberflächentemperatur des PMMA kritische Temperaturen erreicht. Ziel war es, den Temperaturverlauf an der PMMA-Oberfläche im operativen Situs zu messen und während des Polymerisationsvorganges zu erfassen.
Im Zuge von zweizeitigen septischen Kniegelenkrevisionen wurde während der ersten Operation die Knieprothese entfernt, das gesamte Gelenk ausgiebig debridiert und ein 120 g Antibiotika-beladener PMMA-Platzhalter in die Kniegelenkhöhle eingebracht. Die Temperatur an der Oberfläche dieses PMMA-Platzhalters wurde mittels einer Infrarot-Telethermographie Kamera gemessen (FLIR i5 infrarot Kamera [FLIR Systems, Inc. Wilsonville, OR, USA]). Die Infrarotbilder wurden mit Hilfe der FLIR-Software hinsichtlich des zeitlichen Temperaturverlaufes und den Spitzentemperaturen analysiert.
Die Ergebnisse zeigten maximale Oberflächentemperaturen zwischen 101 und 110°C. Über einen Zeitraum von 2 Minuten wurde ein Temperaturplateau von über 100°C gemessen.
Die an der PMMA-Oberfläche während der Polymerisationsphase entstehenden Temperaturen sind hoch genug, um Gewebsschädigungen am Knochen zu induzieren und damit dem Knochenstoffwechsel zu schädigen. Die intraoperative Kühlung des eingebrachten PMMA während der Phase der Erhitzung ist folglich dringend zu empfehlen. Besonders bei Patienten mit reduzierter Knochensubstanz ist die Verwendung von PMMA zur Prothesenverankerung kritisch zu sehen.

2.2.2 Innovationen zur besseren zementfreien Verankerung

Die zementfreie knöcherne Verankerung einer Hüft-TEP erfolgt in zwei Phasen. Während der Implantation werden die Prothesenkomponenten mit speziellem Design in einer Press-fit-Technik in den Knochen eingebracht, wodurch eine ausreichende Primärstabilität erreicht werden kann. Der so entstehende Kontakt zwischen Prothesenoberfläche und Knochen erstreckt sich jedoch nur über einen kleinen Anteil der gesamten Prothesenoberfläche [47]. Die dadurch erzielte Primärstabilität muss ein Maß erreichen, das die sekundäre knöcherne Integration erlaubt [87, 88]. Eine solche sekundäre knöcherne Integration geschieht in Abhängigkeit der mechanischen Bedingungen und damit der Stabilität im knöchernen Prothesenlager [89].

Der potentielle Vorteil eines solchen Vorgehens liegt neben der Vermeidung o.g. PMMA-assoziierter Nachteile darin, dass sekundär knöchern integrierte Prothesenkomponenten nach dem derzeitigen Wissensstand dauerhafter im Knochen verankert sind und damit eine längere Standzeit aufweisen, als dies bei zementierten Verankerungen erreicht wird [59]. Zur Verbesserung der ossären Integration weisen moderne Hüft-TEP strukturierte und/oder beschichtete Oberflächen auf, die die Prothesenoberfläche vergrößern und so das knöcherne Einwachsen begünstigen. Die Beschichtung mit osteokonduktivem Hydroxylapatit stimuliert den lokalen Knochenstoffwechsel und somit die ossäre Integration.

Die dazu nötige knöcherne Regenerationsfähigkeit ist jedoch durchblutungsabhängig und so bei Patienten mit zum Zeitpunkt der Primärversorgung bereits gestörter Mikrozirkulation und/oder gestörtem Knochenstoffwechsel limitiert. Dem entgegen wirkende Therapieoptionen zur Verbesserung des lokalen Knochenstoffwechsels und damit zur Optimierung der sekundären knöchernen Integration der Prothesenkomponenten, stehen bis dato nicht zur Verfügung. Für die knöcherne Integration ist neben den mechanischen Rahmenbedingungen vor allem die Vaskularisierung des verbleibenden Knochenlagers und der umgebenden Weichteile von essentieller Bedeutung.

Durch die Stimulation der lokalen Angiogenese kann auch die Knochenneubildung angeregt werden. In tierexperimentellen Studien wurden durch die lokale Anwendung mesenchymaler Vorläuferzellen die Gefäßneubildung im Bereich der knöchernen Regeneration verbessert [89-91]. Die Gewinnung dieser Zellen und die dabei entstehenden Co-Morbiditäten, sowie die in weiterer Folge nötige *ex-vivo*-Anzüchtung derselben, lassen diese jedoch für den klinischen Einsatz vorerst nicht ideal erscheinen.

Im Gegensatz dazu konnten zuletzt auch im peripheren Blut Zellen gefunden werden, die sowohl angiogenes Potential, als auch die Möglichkeit zur osteogenen Differenzierung haben [92] und so bei geringer Entnahmemorbidität gewonnen werden können.

Die Testung potentieller Therapieoptionen und deren Einfluss auf die Knochenheilung mittels Verbesserung der Angiogenese erfolgt präklinisch *in vitro* und *in vivo*. Zur Simulation der klinischen Bedingungen bedient man sich Tiermodellen, welche möglichst die Situation der kompromittierten Knochenregeneration auf Basis demographischer Merkmale abbilden. Große knöcherne Defekte oder die Verwendung sehr junger Tiere sind zu vermieden. Vielmehr sollte eine Patientengruppe abgebildet werden, die hauptsächlich mit zementfreien Hüftprothesen versorgt wird. Den Registerdaten folgend werden bei Frauen deutlich mehr Hüft-TEP implantiert; alters- und hormonbedingte Knochenrarefizierungen sind somit zu erwarten. Aus klinischen wie experimentellen Arbeiten wissen wir, dass das weibliche Geschlecht mit geringerem Knochenheilungspotential im Vergleich zu männlichen assoziiert ist [93-96].

In den folgenden Arbeiten wurde zuerst ein Tiermodell entsprechend der o.g. demographischen Vorgaben etabliert. In einer weiteren Arbeit wurden in diesem Tiermodell aus dem peripheren Blut isolierte Zellen mit pro-angiogene und osteoblastischen Eigenschaften hinsichtlich ihres Potentials zur Verbesserung der Knochenheilung durch Stimulation der Angiogenese untersucht.

2.2.2.1 Ein experimentelles Setup der verzögerten Knochenheilung

An experimental setup to evaluate innovative therapy options for the enhancement of bone healing using BMP as a benchmark--a pilot study.
Preininger B, Gerigk H, Bruckner J, Perka C, Schell H, Ellinghaus A, Schmidt-Bleek K, Duda G.
Eur Cell Mater. 2012 Apr 10;23:262-71; Discussion 271-2.

Hintergrund: Osteotomiemodelle der Ratte sind gut geeignet, um die Knochenheilung und deren Verlauf zu untersuchen. Mechanische Rahmenbedingungen können auf hohem Niveau standardisiert werden und die Einflüsse unterschiedlicher Therapieansätze können bei relativ niedrigen Kosten getestet werden. Meist wird eine solche Knochenheilungsstörung durch die Anwendung großer Knochendefekte oder Instabilität der Fixierung erreicht. Risikofaktoren wie hohes Alter, weibliches Geschlecht und hormonelle Einflüsse fließen in Osteoporosemodelle ein; solche Faktoren wurden bisher jedoch in Knochenheilungsmodellen nicht berücksichtigt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Ratten-Osteotomiemodell verzögerter Knochenheilung zu etablieren, das biologische Risikofaktoren in Betracht zieht.
Methoden: An 10-12 Monate alten weiblichen Sprague Dawley Ratten wurde femorale Doppelosteotomie im Abstand von 2mm im mittleren Drittel durchgeführt und mittels eines Fixateur externe fixiert. Der Fixateur externe, bestehend aus Titanpins und einem Karbonquerbalken, wurde zuvor *in vitro* charakterisiert. Klinische Untersuchungen der Tiere erfolgten wöchentlich. *In vivo* Micro-Computertomographie (µCT) Scans wurden an den Tagen 14, 28 und 42 durchgeführt. Am Tag 42 wurden die Femora entnommen. Die Proben wurden histologisch und histomorphometrisch untersucht.
Ergebnisse: Die Fixateur Prüfung zeigte lineare Ergebnisse für die Torsions- und axiale Steifigkeit. Keines der Tiere zeigte im Verlauf des Experiments klinische Zeichen einer Infektion oder Schmerzen. In den µCT Scans wurde bei 6 von 7 Tieren keine Überbrückung mit mineralisiertem Gewebe beobachtet. Histologisch zeigte sich bei keinem der Tiere eine vollständige Überbrückung mit mineralisiertem Gewebe nach 6 Wochen. In der Defektregion befand sich großteils Binde- und Knorpelgewebe.
Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, ein Modell gestörter Knochenheilung mit klar definierten mechanischen Rahmenbedingungen zu etablieren. In diesem Modell werden die hinsichtlich des Auftretens von Knochenheilungsstörungen wichtigsten bekannten biologischen Risikofaktoren wie Alter und weibliches Geschlecht berücksichtigt, sodass dieses dazu genutzt werden kann, den Einfluss unterschiedlicher

Therapien zur Verbesserung der Knochenheilung in einem klinisch relevanten Kontext zu charakterisieren.

2.2.2.2 Verbesserung der Knochenheilung durch CD133(+)-Zellen

CD133: Enhancement of Bone Healing by Local Transplantation of Peripheral Blood Cells in a Biologically Delayed Rat Osteotomy Model.
Preininger B, Duda G, Gerigk H, Bruckner J, Ellinghaus A, Sass FA, Perka C, Schmidt-Bleek K, Dienelt A.
PLoS One. 2013;8(2):e52650. doi: 10.1371/journal.pone.0052650. Epub 2013 Feb 14.

Das Potenzial der aus dem peripheren Blut gewonnenen endothelialen Vorläuferzellen (pbEPC) zur Verbesserung der Angiogenese gewinnt zunehmend an Aufmerksamkeit. Eine ausreichende Angiogenese ist während der Geweberegeneration entscheidend; so auch während der Knochenheilung. Zusätzlich zum angiogenen Potenzial konnten kürzlich Osteoblasten-Marker (Osteocalcin) exprimierende pbEPC identifiziert werden. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit war, dass die Knochenregeneration durch die lokale pbEPC Anwendung stimuliert werden kann. Das Ziel dieser Studie war es, die Effekte der lokalen Transplantation von pbEPC (eingebettet in einen autologen Vollblutklot, WBC) auf die verzögerte Knochenheilung in einem Rattenmodell zu analysieren.
CD34, CD105 und CD133 (pbEPC-Marker) positive Zellen wurden mittels magnetischer Zellseparation (MACS) aus dem peripheren Blut von Spendertieren isoliert.
Das angiogene Potenzial der isolierten Zellen wurde im Tube Formation Assay *in vitro* analysiert. Zur *in vivo* Analyse wurden die pbEPC, eingebettet in einen autologen Blutkoagel, unmittelbar nach der Osteotomie lokal in ein standardisiertes Rattenknochendefektmodell transplantiert.
Therapieeffekte auf Kallusformation wurden mittels *in vivo* Mikro-Computertomographie (μCT) an den Tagen 14, 28 und 42 analysiert. Die Gewebedifferenzierung sowie die Anzahl der neugebildeten Gefäße wurden am Tag 42 histologisch untersucht.
Die *in vitro* Ergebnisse zeigten für alle untersuchten Zelltypen ein hohes angiogenetisches sowie osteogenetisches Potenzial, wobei CD133+ Zellen die besten Ergebnisse boten. *In vivo* zeigte sich in der mit CD133 behandelten Gruppe eine vermehrte Kallusbildung und eine höhere Mineraldichte (BMD) des neu formierten Kallus im Vergleich zur WBC-Gruppe. Die histologischen Ergebnisse zeigten vor allem eine gesteigerte Bildung von mineralisiertem Gewebe innerhalb der Defektregionen, sowie eine dreimal höhere Gefäßdichte nach 42 Tagen.
Die lokale Applikation von pbEPC aus dem peripheren Blut bei gestörter Knochenheilung führt zu einer verbesserten Angiogenese und zu einer vermehrten Formation von mineralisiertem Gewebe in die Regenerationszone. Somit bietet die lokale Transplantation

von pbEPC eine therapeutische Möglichkeit, durch lokale Stimulation der Angiogenese die gestörte Knochenheilung zu verbessern.

3 Diskussion

Zur Weiterentwicklung der so erfolgreich und oft angewandten Hüfttotalendoprothetik ist die individuell adaptierte, multifaktorielle und, vor allem, ursächliche Problemanalyse richtungweisend. Dies erscheint essentiell, da die prozentual zwar niedrigen aber vor dem Hintergrund der hohen Fallzahlen relevanten Komplikationsraten eine gleichermaßen medizinisch, sowie sozioökonomische Herausforderung darstellen. Die Interpretation der Komplikationen wird anhand von Funktionsmodellen durchgeführt. Somit ist u.a. die demographische Passgenauigkeit dieser Modelle auschlaggebend für die korrekte Interpretation der jeweils vorliegenden Situation.

Prothesenlockerungen, schmerzhafte Hüft-TEP und Luxationen stellen die Hauptursache für Revisionseingriffe nach Hüft-TEP dar. Die individuell optimierte Implantation und Verankerung der Prothesenkomponenten ist daher für die Standzeit maßgeblich. Therapiekonzepte zur Verbesserung der knöchernen Integration der Prothesen werden hierzu benötigt.

In den vorliegenden Arbeiten wurden die für die Hüftgelenkfunktion maßgeblichen anatomischen Parameter an nativen Hüftgelenken erfasst und die funktionellen Zusammenhänge qualitativ und quantitativ analysiert. Das Hüftfunktionsmodell konnte mit dreidimensional erfassten Daten von Patienten ohne Hüftpathologie geschlechterspezifisch nachvollzogen werden. Erstmals wurde ein numerisch definierter Zusammenhang zwischen der Hüftgelenkgeometrie, den auftretenden Hüftgelenkkräften und der hüftgelenkumgreifenden Muskulatur beschrieben. Das Volumen des wichtigsten Abduktormuskels, des M. glutaeus medius, konnte mittels einer abgeleiteten Formel individuell und geschlechtsspezifisch approximiert werden. Auf Basis dessen kann die Funktions- und Komplikationsanalyse nun individualisiert erfolgen.

Zur Abschätzung einer möglichen thermischen Kompromittierung des Knochenstoffwechsels und perspektivisch zur Optimierung der knöchernen Prothesenverankerung wurde das *in situ*-Temperaturverhalten der PMMA-Oberfläche während der Polymerisationsphase intraoperativ charakterisiert

Demographische Parameter, die als kritisch für die Knochenregeneration identifiziert wurden, konnten in ein Kleintiermodell verzögerter Knochenheilung übertragen werden. In diesem Modell wurde über den Weg der Angiogenesestimulation durch die lokale, allogene Transplantation von Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut eine vermehrte Kallusbildung und somit eine Verbesserung der Knochenregeneration erzielt.

Die in den genannten Arbeiten gewonnen Ergebnisse sollen im Folgenden vor dem Hintergrund mechanisch-biologischer Funktionsaspekte des nativen und endoprothetisch ersetzten Hüftgelenks diskutiert werden.

3.1 Symptominterpretationen auf Basis muskuloskeletaler Zusammenhänge

Die gezielte Weiterentwicklung und Verbesserung bestehender Verfahren ist von der Qualität der Komplikationsanalyse abhängig. Die Hüftgelenkfunktion und die Ergebnisse nach Hüft-TEP werden anhand des von Pauwels et al. beschriebenen Modell analysiert und interpretiert [35]. Die Qualität der Analyse und die darauf basierende ursächliche Argumentation auftretender Komplikationen ist somit von der Passgenauigkeit dieses Modells abhängig. Damit eine solche Analyse adäquat durchgeführt werden kann, ist es angesichts der geschlechtsspezifisch auftretenden Komplikationen nötig, das Hüftfunktionsmodell auch geschlechtsspezifisch anzuwenden. Hierzu wurde die neuromuskuläre Funktionseinheit der Hüftabduktionsmuskulatur den im Hüftgelenk auftretenden Adduktionsmomenten individuell gegenübergestellt (2.1.1). Somit wird die Bedeutung der Abduktionsmuskulatur als ergebnisrelevant nach Hüft-TEP und damit der funktionelle Einfluss des intraoperativen Erhalts bzw. einer solchen Schädigung dieser Strukturen im Hüftfunktionsmodell geschlechtsspezifisch berücksichtigt. Die Beschreibung des grundsätzlichen Zusammenhanges entsprechend des Hebelarmgesetzes (2.1.2) bestätigt das Modell von Pauwels und bietet damit ein Erklärungsmodell für klinische Symptome, die mit Veränderungen der Gelenkgeometrie und/oder mit Schädigungen der Abduktionsmuskulatur und somit mit Veränderungen der Momentbalance im Hüftgelenk assoziiert werden.
Die Ableitung des Volumens des wichtigsten Abduktionsmuskels in der Hüfte, dem M. glutaeus medius, in Abhängigkeit der Gelenkgeometrie und des Körpergewichts kann als Indiz für eine gemeinsame, von einander abhängige Entwicklung von muskuloskeletalen Strukturen interpretiert werden (2.1.2). Im Kontext des künstlichen Hüftgelenkersatzes leitet sich daraus die Bedeutung der Rekonstruktion der Gelenkgeometrie für das klinische Ergebnis und die Inzidenz von Komplikationen ab [31, 97-99].

Die geschlechtsassoziierten anatomischen Besonderheiten spiegeln sich auch in einer Geschlechtsspezifität der muskuloskeletalen Zusammenhänge wider (2.1.1).
Die Ausbildung der Muskelmasse der Hüftabduktoren in Abhängigkeit der Hüft-Adduktionsmomente zeigte signifikant mehr Muskelmasse bei Männern als bei Frauen. Bei Männern stehen rund 50 % mehr Abduktormuskelmasse (2.1.1) zur Kompensation vergleichbarer Adduktionsmomente im Einbeinstand zur Verfügung. Dadurch kann bei Männern durch die Masse der umgreifenden Muskulatur von einer stabileren Gelenkführung ausgegangen werden. Dies erscheint klinisch besonders nach endoprothetischem Gelenkersatz relevant [51, 53, 68, 100]. Die in dem Modell errechneten Gelenkkontaktkräfte ergaben bei Männern signifikant höhere Werte als bei Frauen. Daraus folgt, dass bei

gleichem Aktivitätsniveau die Hüftgelenke bei Männern mehr beansprucht werden als bei Frauen. Nach endoprothetischem Gelenkersatz ist dies vor allem für die Schnittstellen - die knöcherne Verankerung und die Gleitpaarungskomponenten – von klinischer Bedeutung, welche demnach bei Männern deutlich mehr beansprucht werden. Die beschriebenen geschlechtsspezifischen Besonderheiten in dem benannten Hüftfunktionsmodell können nun angewandt werden, um Unterschiede in der Hüftfunktion, nativ und nach Hüft-TEP, zwischen Männern und Frauen ursächlich zu beschreiben und zu argumentieren.

Die größere Muskelmasse und damit verbesserte Momentbalance bei Männern kann die verbesserte mediolaterale Stabilität wie sie von Kim et al. beschrieben wurde, erklären. Eine geschlechtsspezifische Verteilung von Komplikationen nach Hüft-TEP, wie vermehrt belastungsabhängige Schmerzen und schlechtere Ergebnisse bei den Funktionsscores bei Frauen, können auch anhand der geringeren Masse der gelenkumgreifenden Muskulatur argumentiert werden [51, 53, 68, 100]. Als hochwahrscheinliche Erklärung für Schmerzen und auch Funktionsverlust können eine schnellere Ermüdung der verbliebenen Restmuskulatur und konsekutive Funktionseinbußen derselben dienen. Auf Basis des Zusammenhangs zwischen der Gelenkgeometrie und der Muskelmasse entsprechend des Hebelarmgesetzes und der Funktionsrelevanz dieser Parameter [23, 24, 101] ist auch nachvollziehbar, dass Frauen mit auf die Hüft-Adduktionsmomente bezogen weniger Abduktor-Muskelreserve sensibler auf Alterationen der Gelenkgeometrie durch eine Hüft-TEP reagieren. Auch der bei Männern und Frauen gleichermaßen minimierbare aber nicht gänzlich zu vermeidende, intraoperative Muskelschaden wirkt sich bei geringerer periartikluärer Muskelmasse bei Frauen stärker aus. Postoperativ bei Frauen häufiger beobachtete schmerzhafte Hüftgelenke und eine muskuläre Insuffizienz mit konsekutivem Hinken können anhand der geschlechterspezifischen Muskelmasse ebenso schlüssig hergeleitet werden, wie die Wahrscheinlichkeit, mit der Patienten nach Hüft-TEP wieder zum Sport zurückkehren können [68, 102]. Höhere Luxationsraten, d.h. Hüftgelenkinstabilitäten nach Hüft-TEP bei Frauen, können im Geschlechtervergleich mit geringeren Massen an gelenkumgreifender und damit stabilisierender Muskulatur erklärt werden [65, 66, 100].

Auf Basis der beschriebenen Beobachtungen und des geschlechtsadaptierten 2D Modells von Pauwels kann abgeleitet werden, dass bei Frauen spezielles Augenmerk auf die exakte Rekonstruktion der Gelenkgeometrie gelegt werden sollte, und die Anwendung von minimalinvasiven Therapiestrategien zum Einsatz kommen sollte. Der nunmehr erkannte und quantifizierte Zusammenhang der mukuloskeletalen Strukturen um das Hüftgelenk kann nun auch weiter genutzt werden, um für die postoperative Rehabilitationsbehandlung anhand des nun formulierten Zusammenhanges zu individualisieren (2.1.2).

Die errechneten, höheren nativen Gelenkkontaktkräfte bei Männern sprechen für eine größere Druckbelastung des Hüftgelenkes. Ein frühzeitigerer Gelenkverschleiß kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden, da die Arthroseentstehung multifaktoriell beeinflusst ist. Auch werden die bei Männern höheren Gelenkkontaktkräfte im nativen Gelenk durch größere Hüftköpfe und damit eine größere Knorpelfläche übertragen; der Druck pro Fläche erhöht sich damit nicht notwendigerweise.
Nach erfolgtem endoprothetischem Hüftgelenkersatz lassen die bei Männern höheren errechneten Gelenkkontaktkräfte bei vergleichbarem Aktivitätsniveau und vergleichabrer Gleitpaarung auf eine deutlich höhere Belastung der Hüftprothese schließen. Die Belastung ist nicht nur kritisch für die Lastübertragung innerhalb der Prothese, sondern vor allem die Reibeflächen der Gleitpaarungskomponenten und die knöcherne Verankerung sind hiervon maßgeblich betroffen. Vor diesem Hintergrund können die bei Männern vermehrten Revisionen wegen Gleitpaarungsverschleiß und abriebinduzierten Prothesenlockerungen argumentiert werden [2].

3.2 Innovationen zur Verbesserung der Knochenregeneration

Bezeichnend ist auch, dass diese vermehrten Lockerungen vor allem bei zementiert verankerten Prothesen und hier bei Männern, die die Prothesen vermehrt belasten, deutlich sind [2] (2.1.1). Während sich ein vitaler Knochen im Bereich des Prothesenlagers durch Remodelling der fortwährenden Belastung anpassen kann, ist diese Fähigkeit des Knochens nach der Anwendung von PMMA zumindest temporär herabgesetzt (2.2.1.1). Verfrühte Lockerungen bei mehrbelasteten Gelenken können die Folge sein.
In der unter 2.2.1.1 vorgestellten Arbeit wurden in situ Temperaturen des PMMA während der Polymerisationsphase von über 100°C über einen Zeitraum von mehr als 2 Minuten gemessenen. Entsprechend treten bei *in vitro* an Tieren durchgeführten Untersuchungen thermische Schäden am Knochen und knochenumgebenden Geweben bereits ab Temperaturen von 50°C auf [73, 103]. Die in unseren Untersuchungen *in situ* gemessenen Temperaturen lassen eine lokale Gewebsschädigung als unvermeidlich erscheinen. Vor allem erscheint es weiter schwierig das PMMA zu kühlen, da das Prothesen-Zement-Knocheninterface meist in intraoperativen situ nicht so gut zugängig ist, wie dies bei der gezeigten Implantation von PMMA-Spacern am Knie der Fall ist. Die aktuell verbreitete 3. Generation der Anwendung von PMMA mit der Applikation eines Markraumstoppers und Einbringen des PMMA unter Druck in das mittels pulsierender Jetlavage und folgender Trocknung vorbereitete Knochenbett, lässt keine „Kühlflüssigkeit“ in Form von Blut oder

Spülflüssigkeit mehr im PMMA-Bett zurück, sodass thermisch bedingte Schädigungen des lokalen Knochenstoffwechsel vermehrt auftreten können. Um die bei der Anwendung unabwendbare Schädigung der Knochensubstanz des Prothesenlagers zu vermeiden, sollte folglich die breite Indikationsstellung zur Anwendung des PMMA hinterfragt werden. Besonders in Situationen rarefizierter Knochensubstanz kann eine additive thermische Schädigung vitalen Knochens durch das PMMA in einer nur mehr schwierig kontrollierbaren und mit schwerwiegenden funktionellen Abstrichen verbundenen klinischen Situation münden. Ist es nötig, dass beispielsweise im Zuge einer Protheseninfektion ein septisches Debridement durchgeführt wird, muss alles fraglich-vitale und mit Zement durchsetzte Gewebe debridiert werden, was nach möglichen Thermonekrosen zu einem erheblichen Knochenverlust führen kann. Dadurch kann ein Prothesenwiederaufbau erheblich erschwert werden.

In Situationen kritischer Knochensubstanz, vor allen bei kompromittierter Weichteil- und Knochendurchblutung, werden Alternativen zu oben diskutierter PMMA-Verankerung benötigt. Die sekundäre knöcherne Prothesenintegration bei ausreichender Primärstabilität ist dabei ausschlaggebend. Der Schlüssel hierzu ist die Ausweitung der Augmentationsmöglichkeiten des sekundären Knochenremodellings und damit der Verbesserung der Knochenheilung insgesamt. Neben der Optimierung der verwendeten Implantate hinsichtlich Design und osteoinduktiven- und konduktiven Oberflächen ist hierfür die lokale knöcherne Situation ausschlaggebend.
Die lokale Durchblutungssituation stellt für die Geweberegeneration einen kritischen Faktor dar und kann somit als Ausgangspunkt ebenso wie als Ansatzpunkt zur Verbesserung der Knochenheilung gesehen werden [104-106]. *In vitro* und *in vivo* Untersuchungen innovativer Therapien sind präklinisch unerlässlich.
In der unter 2.2.2.1 vorgestellten Etablierung eines Kleintiermodells werden mit dem Auftreten verzögerter Knochenheilung demographisch verknüpfte Parameter ebenso berücksichtigt, wie die demographische Verteilung der Hüft-TEP insgesamt. Weiter gelang es, die häufige klinische Situation darzustellen, ohne dabei auf die Verwendung sehr ausgedehnter Knochen- oder Weichteildefekte zurückgreifen zu müssen. Durch die Vermeidung von großen Knochendefekten konnte allein mit der Verwendung eines Blutklots das Ergebnis der Knochenheilung zwischen fast völlig ausbleibend und komplett knöcherner Durchbauung des gesetzten Knochendefektes kontrolliert werden. BMP wurde als derzeit einzig klinisch zur Verfügung stehende Therapie gestörter Knochenheilung als Positivkontrollgruppe integriert. Dies konnte unter mechanisch kontrollierten und vorab charakterisierten Bedingungen im Kleintier realisiert werden. Der relevante Einfluss des (Fraktur-)Hämatoms, welches sich nach knöchernen Verletzungen formiert, ist sich auch in

der vorgestellten Arbeit abgebildet [107, 108]. Wurde dieses Hämatom durch eine Blutklot aus peripherem Blut ersetzt, blieb die Knochenheilung fast vollständig aus (2.2.2.1).
In der Arbeit 2.2.2.2 wurden bisherige experimentelle Ansätze zur Verbesserung der knöchernen Regeneration vertieft [91, 109]. Hierzu wurde ein Ansatz zur Verbesserung der pro-angiogenetischen Eigenschaften des lokalen (Fraktur-)Hämatoms genutzt.
Zellen aus dem peripheren Blut mit potentiell solchen pro-angiogenetischen Eigenschaften wurden *in vitro* untersucht und daraufhin in dem vorgestellten Tiermodell getestet. Als Trägermaterial für diese Zellen wurde der ebenfalls zuvor im Modell vorgestellte Blutklot verwendet. Die Ergebnisse zeigten *in vitro* eine deutliche pro-angiogene Wirkung von CD133(+) Zellen aus dem peripheren Blut. Es gelang durch deren lokale Transplantation im Tiermodell die Gefäßneubildung im Bereich der knöchernen Regeneration zu stimulieren. Gleichzeitig wurde bei den Tieren, welche mit CD133(+) Zellen therapiert wurden, histologisch und in der computertomographischen Untersuchung eine deutlich vermehrte Kallusbildung beobachtet (2.2.2.2). Eine Erklärung hierfür wird in den Arbeiten von Schindeler et al. und Maes et al. gegeben, wonach osteogene Vorläuferzellen neben anderen stoffwechselrelevanten Substraten die Zonen der Knochenregeneration primär durch neuformierte Gefäße erreichen [110, 111]. Analog dazu konnte Eghbali-Fatourechi et al. eine erhöhte Anzahl von CD133(+) Zellen im peripheren Blut nach einer knöchernen Verletzung beschreiben [112]. Eine Gewinnung geeigneter Zellen aus dem peripheren Blut zur Transplantation und Behandlung von Knochenheilungsstörungen minimiert die Entnahmemorbidität und lässt ein solches Verfahren vor allem in Situationen interessant erscheinen, in denen eine Ausweitung der Invasivität des gewählten Verfahrens kritisch ist. Eine möglichst geringe Entnahmemorbidität ist in dem mit Hüft-TEP zu versorgenden Patienten gut und bei elektiven, somit lebensqualitätsverbessernden Eingriffen relevant. Eine solche Verbesserung der Durchblutung und damit der Voraussetzung der sekundären knöchernen Prothesenintegration wird auch bei den osteokonduktiv beschichteten Prothesen essentiell.
Die Verbesserung der lokalen Durchblutung und eine dadurch erreichte Verbesserung der Sekundärintegration versprechen Dauerhaftigkeit der Prothesenverankerung. Somit können die in der Arbeit 2.2.2.2 dargestellten Ergebnisse als Grundlage für Optimierungsstrategien der knöchernen Regeneration bei verzögerter Knochenheilung, sowie zur Verbesserung der sekundären knöchernen Integration von Implantaten genutzt werden. Weitere präklinische Experimente basierend auf diesen Ergebnissen werden derzeit durchgeführt. Ziel ist es, innovative Therapien für die zukünftige Translation in die klinische Anwendung vorzubereiten, sodass die Anwendung von pro-angiogenen Zellen als Adjuvans zur Verbesserung der Knochenregeneration in kritischen Fällen künftig klinisch zur Verfügung stehen kann.

Ausblickend lässt die zuletzt beobachtete Entwicklung der Ergebnisse nach Hüft-TEP keine sprunghaften Verbesserungen durch einzelne Maßnahmen wahrscheinlich erscheinen. Vielmehr wird es zur Ergebnisoptimierung primär nötig sein den „Einzelfall“ exakt und im patientenspezifischen Kontext zu analysieren, und das therapeutische Vorgehen danach auszurichten. Die Einführung von landesweiten Prothesenregistern, wie sie beispielsweise in skandinavischen Ländern bereits existieren, und in dieser Arbeit vielfach als Wissensgrundlagen dienen, soll dazu wesentlich beitragen. Die hier dargestellten Erkenntnisse um die geschlechtsspezifischen muskuloskeletalen Zusammenhänge können dann in die individualisierte Auswertung der erfassten Daten einfließen. Es soll jedoch berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse nach Hüft-TEP neben mechanischen und biologischen Zusammenhängen vielfach auch durch psychologische und soziologische Faktoren beeinflusst sind, und somit auch auf diesen Gebieten die individuelle Adaptation der Analyse und der angewandten Verfahren erfolgen muss.

Die Verbesserung der Dauerhaftigkeit der Prothesenverankerung wird hinsichtlich der Prothesenstandzeiten weiterhin eine Schlüsselrolle spielen. Für die hierfür nötige individuelle Rekonstruktion der Gelenkgeometrie unter mechanobiologischen Aspekten ist der Umgang mit den lokal vorhandenen Knochenstrukturen entscheidend. Die Weiterentwicklung des vielfach angewandten PMMA im Sinne einer Reduktion der während der Polymerisation frei werdenden Hitze ist erstrebenswert. In Situationen reduzierter Knochensubstanz stellt zur Rekonstruktion des Knochens die Stimulation des lokalen (Knochen-)Stoffwechsels die wesentliche Herausforderung. Ziel zukünftiger Arbeiten wird es sein diese gewonnen Erkenntnisse weiterzuentwickeln um die Translation in die klinische Anwendung vorzubereiten.

4 Zusammenfassung

Die endoprothetische Versorgung des Hüftgelenkes ist ein sehr erfolgreiches und entsprechend oft eingesetztes Standardverfahren der orthopädischen Chirurgie. Schmerzen, Lockerungen und Luxationen sind häufige Komplikationen, die zu Revisionsoperationen führen. Hinsichtlich der Weiterentwicklung und Verbesserung kommt somit der Komplikationsanalyse entscheidende, und in diesem Fall auch sozioökonomische Bedeutung zu. Die Hüftgelenkrekonstruktion, die Funktionalität der Abduktionsmuskulatur, sowie die korrekte und dauerhafte Prothesenverankerung sind hierfür erfolgsrelevant. Ziel der vorliegenden Arbeiten war es, hüftfunktionsrelevante Parameter am Hüftgesunden zu erfassen und das Hüftfunktionsmodell anhand dieser nachzuvollziehen. Die problematische Verankerungstechnik mittels PMMA soll in Hinblick auf intraoperativ auftretende, kritische Oberflächentemperaturen untersucht werden. Zur Entwicklung von Alternativen zur zementierten Prothesenverankerung sollen innovative Therapien zur Verbesserung der Knochenheilung und damit der zementfreien Prothesenverankerungsmöglichkeiten im Kleintiermodell getestet werden. Die hier gewonnen Erkenntnisse sollen das Verfahren Hüft-TEP im Hinblick auf Komplikationsanalyse und Prothesenverankerungsstrategie weiter verbessern und grundlegende Erkenntnisse für künftige Innovationen zur Knochenregeneration liefern.

In den vorliegenden Arbeiten konnte ein grundsätzlicher und geschlechtsspezifischer Zusammenhang der hüftgelenkumgreifenden Abduktionsmuskulatur und der Hüftgelenkgeometrie beschrieben werden. Die Ergebnisse zeigten mehr Muskelmasse zur Balance der während des Einbeinstandes auftretenden Momente im Hüftgelenk und höhere Gelenkkontaktkräfte bei Männern. Die Quantifizierung o.g. Zusammenhänge in einer Formel erlaubt es, das Volumen des M. glutaeus medius basierend auf der Hüftgelenkgeometrie zu berechnen. Die Gelenkkontaktkräfte sind bei Männern höher. Das häufig zur Prothesenverankerung bei rarefizierter Knochensubstanz verwendete PMMA zeigte während der Polymerisationsphase *in situ* hinsichtlich des Knochenstoffwechsels kritische Oberflächentemperaturen von mehr als 100°C über 2 Minuten. Für die knöcherne Regeneration kritische Faktoren konnten bei der Etablierung eines Kleintiermodells berücksichtigt und abgebildet werden. Durch die Transplantation von vorab *in vitro* als pro-angiogen identifizierten CD133(+) Zellen aus dem peripheren Blut konnte die lokale Angiogenese und damit auch die Knochenregeneration im diesem Modell verbessert werden.

Das vertiefte Verständnis um die Zusammenhänge und die erstmalige Quantifizierung der funktionellen Hüftanatomie und der geschlechtsspezifischen muskuloskeletalen Strukturen erlauben die verbesserte, ursächliche Symptomanalyse von Komplikationen nach Hüft-TEP

unter mechanisch-biologischen Aspekten. Die gewonnen Erkenntnisse argumentieren die Notwendigkeit der individualisierten Strategien bei der zur Gelenkrekonstruktion. Bei Frauen ist demnach höchstes Augenmerk auf die Schonung des periartikulären Muskelmantels zu achten, während bei Männern die Dauerhaftigkeit der Verankerung als besonders kritisch identifiziert und erstmals auch anhand eines Hüftfunktionsmodells argumentiert werden kann. Während der Handhabung von PMMA zur Prothesenverankerung erscheint die Kühlung während der Polymerisationsphase wesentlich. Die Anwendung vor allem bei rarefizierter Knochensubstanz sollte kritisch hinterfragt werden. Die in den tierexperimentellen Arbeiten dargestellten Untersuchungsergebnisse zur Stimulation der Knochenregeneration durch vermehrte Gefäßneubildungen in der Regenerationszone, stellt einen richtungsweisenden Ansatz in der Geweberegeneration dar.

Ausblickend kommt zur Verbesserung der Ergebnisse nach Hüft-TEP als erster Schritt der landesweiten, registerhaften Erfassung der Hüft-TEP Daten und, v. a. der Komplikationen höchste Priorität zu. Die in dieser Arbeit dargestellten mechanobiologischen Aspekte der Hüftfunktion und der Prothesenstandzeiten können dann als Grundlage für die künftige Individualisierung der Analyse und für den künstlichen Hüftgelenkersatz dienen. Der für die Dauerhaftigkeit der knöchernen Prothesenverankerung ausschlaggebende lokale Knochenstoffwechsel wird auch in Zukunft einen wesentlichen Parameter für den Erfolg von Hüft-TEP darstellen. Eine Verbesserung des verbreiteten PMMA im Sinne einer geringeren Hitzefreisetzung während der Polimerisationsphase ist anzustreben. Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen dieser Arbeit stellen eine Entwicklungsgrundlage für weitere innovative Therapieansätze zur Verbesserung der knöchernen Regeration dar. Die Translation der dargestellten Therapiemöglichkeiten in die klinische Anwendung am Menschen soll in den nächsten Jahren möglich gemacht werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Learmonth, I.D., C. Young, and C. Rorabeck, *The operation of the century: total hip replacement.* Lancet, 2007. **370**(9597): p. 1508-19.
2. Karrholm, J., *The Swedish Hip Arthroplasty Register (*http://www.shpr.se). Acta Orthop, 2010. **81**(1): p. 3-4.
3. Aldinger, P.R., et al., *Cementless Spotorno tapered titanium stems: excellent 10-15-year survival in 141 young patients.* Acta Orthop Scand, 2003. **74**(3): p. 253-8.
4. Reigstad, O., et al., *Excellent long-term survival of an uncemented press-fit stem and screw cup in young patients: follow-up of 75 hips for 15-18 years.* Acta Orthop, 2008. **79**(2): p. 194-202.
5. Siebold, R., et al., *[Long-term results with the cement-free Spotorno CLS shaft].* Orthopade, 2001. **30**(5): p. 317-22.
6. Adelani, M.A., et al., *Has total hip arthroplasty in patients 30 years or younger improved? A systematic review.* Clinical orthopaedics and related research, 2013. **471**(8): p. 2595-601.
7. Smith-Petersen, M.N., *Evolution of mould arthroplasty of the hip joint.* The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1948. **30B**(1): p. 59-75.
8. Wiles, P., *The surgery of the osteoarthritic hip.* The British journal of surgery, 1958. **45**(193): p. 488-97.
9. Kavanagh, B.F., et al., *Charnley low-friction arthroplasty of the hip. Twenty-year results with cement.* The Journal of arthroplasty, 1994. **9**(3): p. 229-34.
10. Charnley, J., *Total hip replacement by low-friction arthroplasty.* Clinical orthopaedics and related research, 1970. **72**: p. 7-21.
11. Charnley, J., *Arthroplasty of the hip. A new operation.* Lancet, 1961. **1**(7187): p. 1129-32.
12. McKee, G.K., *Development of total prosthetic replacement of the hip.* Clin Orthop Relat Res, 1970. **72**: p. 85-103.
13. Chiari, K., et al., *[A ceramic total hip endoprosthesis for implantation without bone cement. Preliminary report (author's transl)].* Archiv fur orthopadische und Unfall-Chirurgie, 1977. **89**(3): p. 305-13.
14. Zweymuller, K., *A cementless titanium hip endoprosthesis system based on press-fit fixation: basic research and clinical results.* Instructional course lectures, 1986. **35**: p. 203-25.
15. Zweymuller, K. and M. Semlitsch, *Concept and material properties of a cementless hip prosthesis system with Al2O3 ceramic ball heads and wrought Ti-6Al-4V stems.* Archives of orthopaedic and traumatic surgery. Archiv fur orthopadische und Unfall-Chirurgie, 1982. **100**(4): p. 229-36.
16. Perka, C., et al., *Surgical approach influences periprosthetic femoral bone density.* Clinical orthopaedics and related research, 2005(432): p. 153-9.
17. Muller, M., et al., *Evidence of reduced muscle trauma through a minimally invasive anterolateral approach by means of MRI.* Clinical orthopaedics and related research, 2010. **468**(12): p. 3192-200.
18. Muller, M., et al., *Randomized controlled trial of abductor muscle damage in relation to the surgical approach for primary total hip replacement: minimally invasive anterolateral versus modified direct lateral approach.* Arch Orthop Trauma Surg, 2010.
19. Muller, M., et al., *MRI findings of gluteus minimus muscle damage in primary total hip arthroplasty and the influence on clinical outcome.* Arch Orthop Trauma Surg, 2010. **130**(7): p. 927-35.

20. Meneghini, R.M., et al., *Muscle damage during MIS total hip arthroplasty: Smith-Petersen versus posterior approach.* Clin Orthop Relat Res, 2006. **453**: p. 293-8.
21. Rittmeister, M. and A. Peters, *[A posterior mini-incision for total hip arthroplasty -- results of 76 consecutive cases].* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2005. **143**(4): p. 403-11.
22. von Roth, P., et al., *BMI and gender do not influence surgical accuracy during minimally invasive total hip arthroplasty.* Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy, 2011. **21**(6): p. 688-93.
23. Inan, M., et al., *Evaluation of the gluteus medius muscle after a pelvic support osteotomy to treat congenital dislocation of the hip.* J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(10): p. 2246-52.
24. Kumagai, M., et al., *Functional evaluation of hip abductor muscles with use of magnetic resonance imaging.* J Orthop Res, 1997. **15**(6): p. 888-93.
25. Karrholm, J., *The Swedish Hip Arthroplasty Register (*http://www.shpr.se). Acta orthopaedica, 2010. **81**(1): p. 3-4.
26. Classen, T., et al., *Assessment and management of chronic pain in patients with stable total hip arthroplasty.* International orthopaedics, 2013. **37**(1): p. 1-7.
27. Sadoghi, P., et al., *Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers.* The Journal of arthroplasty, 2013. **28**(8): p. 1329-32.
28. Schafer, T., et al., *Social, educational, and occupational predictors of total hip replacement outcome.* Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society, 2010. **18**(8): p. 1036-42.
29. Singh, J.A. and D. Lewallen, *Age, gender, obesity, and depression are associated with patient-related pain and function outcome after revision total hip arthroplasty.* Clinical rheumatology, 2009. **28**(12): p. 1419-30.
30. Wang, W., et al., *Predicting short-term outcome of primary total hip arthroplasty:a prospective multivariate regression analysis of 12 independent factors.* The Journal of arthroplasty, 2010. **25**(6): p. 858-64.
31. McGrory, B.J., et al., *Effect of femoral offset on range of motion and abductor muscle strength after total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg Br, 1995. **77**(6): p. 865-9.
32. Asayama, I., et al., *Reconstructed hip joint position and abductor muscle strength after total hip arthroplasty.* J Arthroplasty, 2005. **20**(4): p. 414-20.
33. Lecerf, G., et al., *Femoral offset: anatomical concept, definition, assessment, implications for preoperative templating and hip arthroplasty.* Rev Chir Orthop Traumatol, 2009. **95**(3): p. 210-9.
34. Carls, J., et al., *[Changes of biomechanical parameters in dysplasia of the hip by total hip replacement].* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2002. **140**(5): p. 527-32.
35. Pauwels, F., ed. *Atlas zur Biomechanik der gesunden und kranken Hüfte. Prinzipien, Technik und Resultate einer kausalen Therapie.* 1973, Springer: Berlin, Heidelberg, New York.
36. Babisch, J., Layher, F., Venbrocks, A., Rose, I.,, *Biomechanisch fundierte Hüftoperationsplanung mit Hilfe des Softwaremoduls EndoMap.* Electromedica, 2003. **1**(1): p. 7.
37. Heller, M.O., et al., *Influence of femoral anteversion on proximal femoral loading: measurement and simulation in four patients.* Clin Biomech (Bristol, Avon), 2001. **16**(8): p. 644-9.
38. Heller, M.O., et al., *Musculo-skeletal loading conditions at the hip during walking and stair climbing.* J Biomech, 2001. **34**(7): p. 883-93.
39. Heller, M.O., et al., *Musculo-skeletal loading conditions at the hip during walking and stair climbing.* Journal of biomechanics, 2001. **34**(7): p. 883-93.

40. Schmalzried, T.P., M. Jasty, and W.H. Harris, *Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space.* The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1992. **74**(6): p. 849-63.
41. Archibeck, M.J., et al., *The basic science of periprosthetic osteolysis.* Instructional course lectures, 2001. **50**: p. 185-95.
42. Amstutz, H.C., et al., *Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis.* Clinical orthopaedics and related research, 1992(276): p. 7-18.
43. Green, T.R., et al., *Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro.* Biomaterials, 1998. **19**(24): p. 2297-302.
44. Johan Kärrholm, G.G., Cecilia Rogmark, Peter Herberts, *Swedish Hip Arthroplasty Register*, in *Annual Report 2007*, J. Kärrholm, Editor September 2008: Göteborg.
45. Askew, M.J., et al., *Effect of cement pressure and bone strength on polymethylmethacrylate fixation.* Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, 1984. **1**(4): p. 412-20.
46. Krause, W.R., W. Krug, and J. Miller, *Strength of the cement-bone interface.* Clinical orthopaedics and related research, 1982(163): p. 290-9.
47. Arabmotlagh, M., T. Hennigs, and M. Rittmeister, *[Femoral periprosthetic bone remodelling to the proximal femur after implantation of custom made anatomic and standard straight stem hip prostheses].* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2003. **141**(5): p. 519-25.
48. Speirs, A.D., et al., *Influence of changes in stem positioning on femoral loading after THR using a short-stemmed hip implant.* Clinical biomechanics, 2007. **22**(4): p. 431-9.
49. Heller, M.O., et al., *Influence of femoral anteversion on proximal femoral loading: measurement and simulation in four patients.* Clinical biomechanics, 2001. **16**(8): p. 644-9.
50. Kleemann, R.U., et al., *THA loading arising from increased femoral anteversion and offset may lead to critical cement stresses.* Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, 2003. **21**(5): p. 767-74.
51. Holtzman, J., K. Saleh, and R. Kane, *Gender differences in functional status and pain in a Medicare population undergoing elective total hip arthroplasty.* Med Care, 2002. **40**(6): p. 461-70.
52. Kim, J.W., et al., *Age-sex differences in the hip abductor muscle properties.* Geriatr Gerontol Int, 2011. **11**(3): p. 333-40.
53. Lavernia, C.J., et al., *Patient perceived outcomes after primary hip arthroplasty: does gender matter?* Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(2): p. 348-54.
54. Nakahara, I., et al., *Gender differences in 3D morphology and bony impingement of human hips.* J Orthop Res, 2011. **29**(3): p. 333-9.
55. Murtha, P.E., et al., *Variations in acetabular anatomy with reference to total hip replacement.* J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(3): p. 308-13.
56. Kohnlein, W., et al., *Acetabular morphology: implications for joint-preserving surgery.* Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(3): p. 682-91.
57. Preininger, B., et al., *The sex specificity of hip-joint muscles offers an explanation for better results in men after total hip arthroplasty.* Int Orthop, 2012. **36**(6): p. 1143-8.
58. Preininger, B., et al., *Femoral Offset (3D) in Patients without Osteoarthritis - Index Values from 200 Hip Joints.* Open Orthop J, 2012. **6**: p. 578-81.
59. Goran Garellick, J.K., Cecilia Rogmark, Ola Rolfson, Peter Herberts *Swedish Hip Arthroplastsy Register Annual Report 2011*. 2011.
60. Shimmin, A.J. and D. Back, *Femoral neck fractures following Birmingham hip resurfacing: a national review of 50 cases.* J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(4): p. 463-4.

61. Shimmin, A.J., J. Bare, and D.L. Back, *Complications associated with hip resurfacing arthroplasty.* Orthop Clin North Am, 2005. **36**(2): p. 187-93, ix.
62. Quintana, J.M., et al., *Predictors of health-related quality-of-life change after total hip arthroplasty.* Clinical orthopaedics and related research, 2009. **467**(11): p. 2886-94.
63. Ethgen, O., et al., *Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature.* J Bone Joint Surg Am, 2004. **86-A**(5): p. 963-74.
64. Jolles, B.M., P. Zangger, and P.F. Leyvraz, *Factors predisposing to dislocation after primary total hip arthroplasty: a multivariate analysis.* J Arthroplasty, 2002. **17**(3): p. 282-8.
65. Kristiansen, B., L. Jorgensen, and P. Holmich, *Dislocation following total hip arthroplasty.* Arch Orthop Trauma Surg, 1985. **103**(6): p. 375-7.
66. Morrey, B.F., *Difficult complications after hip joint replacement. Dislocation.* Clinical orthopaedics and related research, 1997(344): p. 179-87.
67. Woo, R.Y. and B.F. Morrey, *Dislocations after total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am, 1982. **64**(9): p. 1295-306.
68. Williams, D.H., et al., *Predictors of participation in sports after hip and knee arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res, 2012. **470**(2): p. 555-61.
69. Malchau, H., et al., *The Swedish Total Hip Replacement Register.* The Journal of bone and joint surgery. American volume, 2002. **84-A Suppl 2**: p. 2-20.
70. Dorr, L.D., T.J. Kane, 3rd, and J.P. Conaty, *Long-term results of cemented total hip arthroplasty in patients 45 years old or younger. A 16-year follow-up study.* The Journal of arthroplasty, 1994. **9**(5): p. 453-6.
71. Feith, R., *Side-effects of acrylic cement implanted into bone. A histologicl, (micro)angiographic, fluorescence-microscopic and autoradiog-aphic study in the rabbit femur.* Acta Orthop Scand Suppl, 1975. **161**: p. 3-136.
72. DiPisa, J.A., G.S. Sih, and A.T. Berman, *The temperature problem at the bone-acrylic cement interface of the total hip replacement.* Clin Orthop Relat Res, 1976(121): p. 95-8.
73. Li, C., S. Kotha, and J. Mason, *Evaluation of the effects of implant materials and designs on thermal necrosis of bone in cemented hip arthroplasty.* Biomed Mater Eng, 2003. **13**(4): p. 419-28.
74. Radev, B.R., et al., *Potential for thermal damage to articular cartilage by PMMA reconstruction of a bone cavity following tumor excision: A finite element study.* J Biomech, 2009. **42**(8): p. 1120-6.
75. Sheth, N.P., C.L. Nelson, and W.G. Paprosky, *Femoral bone loss in revision total hip arthroplasty: evaluation and management.* The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013. **21**(10): p. 601-12.
76. Wimmer, M.D., et al., *Impaction grafting in the femur in cementless modular revision total hip arthroplasty: a descriptive outcome analysis of 243 cases with the MRP-TITAN revision implant.* BMC musculoskeletal disorders, 2013. **14**: p. 19.
77. Tintore, M., et al., *Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?* Neurology, 2008. **70**(13 Pt 2): p. 1079-83.
78. Mahoney, C.R. and P.M. Pellicci, *Complications in primary total hip arthroplasty: avoidance and management of dislocations.* Instructional course lectures, 2003. **52**: p. 247-55.
79. Padgett, D.E. and H. Warashina, *The unstable total hip replacement.* Clinical orthopaedics and related research, 2004(420): p. 72-9.
80. Patel, P.D., A. Potts, and M.I. Froimson, *The dislocating hip arthroplasty: prevention and treatment.* The Journal of arthroplasty, 2007. **22**(4 Suppl 1): p. 86-90.

81. Wetters, N.G., et al., *Risk factors for dislocation after revision total hip arthroplasty.* Clinical orthopaedics and related research, 2013. **471**(2): p. 410-6.
82. Perka, C., F. Haschke, and S. Tohtz, *[Dislocation after total hip arthroplasty]*. Z Orthop Unfall, 2012. **150**(2): p. e89-103, quiz e104-5.
83. Yates, L.B., et al., *Hip structural geometry in old and old-old age: similarities and differences between men and women.* Bone, 2007. **41**(4): p. 722-32.
84. Enneking, F.K., *Cardiac arrest during total knee replacement using a long-stem prosthesis.* J Clin Anesth, 1995. **7**(3): p. 253-63.
85. Leidinger, W., et al., *[Reduction of severe cardiac complications during implantation of cemented total hip endoprostheses in femoral neck fractures]*. Unfallchirurg, 2002. **105**(8): p. 675-9.
86. Berman, A.T., et al., *Thermally induced bone necrosis in rabbits. Relation to implant failure in humans.* Clin Orthop Relat Res, 1984(186): p. 284-92.
87. Wirtz, D.C. and F.U. Niethard, *[Etiology, diagnosis and therapy of aseptic hip prosthesis loosening--a status assessment]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1997. **135**(4): p. 270-80.
88. Gebauer, D., H.J. Refior, and M. Haake, *[Experimental studies of the effect of surgical technical errors on primary stability of cementless hip endoprosthesis shafts]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1990. **128**(1): p. 100-7.
89. Huiskes, R., H. Weinans, and M. Dalstra, *Adaptive bone remodeling and biomechanical design considerations for noncemented total hip arthroplasty.* Orthopedics, 1989. **12**(9): p. 1255-67.
90. Bruder, S.P., et al., *The effect of implants loaded with autologous mesenchymal stem cells on the healing of canine segmental bone defects.* J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(7): p. 985-96.
91. Matsumoto, T., et al., *Therapeutic potential of vasculogenesis and osteogenesis promoted by peripheral blood CD34-positive cells for functional bone healing.* Am J Pathol, 2006. **169**(4): p. 1440-57.
92. Tondreau, T., et al., *Mesenchymal stem cells derived from CD133-positive cells in mobilized peripheral blood and cord blood: proliferation, Oct4 expression, and plasticity.* Stem Cells, 2005. **23**(8): p. 1105-12.
93. David, V., et al., *Two-week longitudinal survey of bone architecture alteration in the hindlimb-unloaded rat model of bone loss: sex differences.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **290**(3): p. E440-7.
94. Parker, M.J., R. Raghavan, and K. Gurusamy, *Incidence of fracture-healing complications after femoral neck fractures.* Clin Orthop Relat Res, 2007. **458**: p. 175-9.
95. Strube, P., et al., *Sex-specific compromised bone healing in female rats might be associated with a decrease in mesenchymal stem cell quantity.* Bone, 2009. **45**(6): p. 1065-72.
96. Yamada, M., et al., *Age- and gender-related distribution of bone tissue of osteoporotic humeral head using computed tomography.* J Shoulder Elbow Surg, 2007. **16**(5): p. 596-602.
97. Sakalkale, D.P., et al., *Effect of femoral component offset on polyethylene wear in total hip arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res, 2001(388): p. 125-34.
98. Little, N.J., et al., *Acetabular polyethylene wear and acetabular inclination and femoral offset.* Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(11): p. 2895-900.
99. Jerosch, J., et al., *[Reproduction of the anatomy (offset, CCD, leg length) with a modern short stem hip design--a radiological study]*. Z Orthop Unfall, 2012. **150**(1): p. 20-6.

100. Hailer, N.P., et al., *The risk of revision due to dislocation after total hip arthroplasty depends on surgical approach, femoral head size, sex, and primary diagnosis. An analysis of 78,098 operations in the Swedish Hip Arthroplasty Register.* Acta Orthop, 2012. **83**(5): p. 442-8.
101. McGrory, B.J., et al., *Effect of femoral offset on range of motion and abductor muscle strength after total hip arthroplasty.* The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1995. **77**(6): p. 865-9.
102. Muller, M., et al., *Age-related appearance of muscle trauma in primary total hip arthroplasty and the benefit of a minimally invasive approach for patients older than 70 years.* Int Orthop, 2011. **35**(2): p. 165-71.
103. Eriksson, R.A. and T. Albrektsson, *The effect of heat on bone regeneration: an experimental study in the rabbit using the bone growth chamber.* J Oral Maxillofac Surg, 1984. **42**(11): p. 705-11.
104. Hankenson, K.D., et al., *Angiogenesis in bone regeneration.* Injury, 2011. **42**(6): p. 556-61.
105. Giannicola, G., et al., *Graft vascularization is a critical rate-limiting step in skeletal stem cell-mediated posterolateral spinal fusion.* J Tissue Eng Regen Med, 2010. **4**(4): p. 273-83.
106. Fassbender, M., et al., *Local inhibition of angiogenesis results in an atrophic non-union in a rat osteotomy model.* Eur Cell Mater, 2011. **22**: p. 1-11.
107. Kolar, P., et al., *The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing.* Tissue engineering. Part B, Reviews, 2010. **16**(4): p. 427-34.
108. Schmidt-Bleek, K., et al., *Cellular composition of the initial fracture hematoma compared to a muscle hematoma: a study in sheep.* Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society, 2009. **27**(9): p. 1147-51.
109. Peters, A., et al., *Locally applied osteogenic predifferentiated progenitor cells are more effective than undifferentiated mesenchymal stem cells in the treatment of delayed bone healing.* Tissue Eng Part A, 2009. **15**(10): p. 2947-54.
110. Schindeler, A., R. Liu, and D.G. Little, *The contribution of different cell lineages to bone repair: exploring a role for muscle stem cells.* Differentiation, 2009. **77**(1): p. 12-8.
111. Maes, C., et al., *Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels.* Dev Cell, 2010. **19**(2): p. 329-44.
112. Eghbali-Fatourechi, G.Z., et al., *Circulating osteoblast-lineage cells in humans.* N Engl J Med, 2005. **352**(19): p. 1959-66.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed
Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

1. weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,

2. die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

3. mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

…….. ……..
Ort, Datum Unterschrift