Aus dem
CharitéCentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert P. Haas
Direktor der Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. med. Carsten Perka
Direktor der Klinik für Orthopädie

Habilitationsschrift

Strategien zur Steigerung der Patientenzufriedenheit durch Prävention von Komplikationen in der Knieendoprothetik

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tilman Pfitzner
geboren in Hamburg

Eingereicht:	**April 2015**
Dekan:	**Prof. Dr. med. Axel R. Pries**
1. Gutachter/in:	**Prof. Dr. med. Maximilian Rudert**
2. Gutachter/in:	**Prof. Dr. med. Klaus-Peter Günther**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **iv**

1 Einleitung **1**

1.1 Ursachen der schmerzhaften Knietotalendoprothese 1

1.1.1 Die fehlerhafte Positionierung des Implantates 4

1.1.2 Die aseptische Lockerung einer Knietotalendoprothese 6

1.1.3 Die periprothetische Infektion des Kniegelenkes 7

1.1.4 Die primäre Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese . . . 8

1.2 Fragestellungen 9

2 Ergebnisse **11**

2.1 Optimierung der Implantatpositionierung in der primären Knieendoprothetik 11

2.1.1 Die Ausrichtung mit der konventionellen Operationstechnik (Arbeit 1) 11

2.1.2 Die Ausrichtung anhand Patienten-spezifischer Schnittblöcke (Arbeit 2) 20

2.1.3 Die Überprüfung der Position Patienten-spezifischer Schnittblöcke (Arbeit 3) 32

2.2 Untersuchung der Ursachen einer aseptischen und septischen Prothesenlockerung 36

2.2.1 Verbesserung der zementierten Fixation des Implantates (Arbeit 4) 36

2.2.2 Risikofaktoren der periprothetischen Infektion (Arbeit 5) . . 44

2.3 Pathogenese der Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese 51

2.3.1 Genexpressionsmuster und Zytokine in der Gelenkflüssigkeit bei Arthrofibrose (Arbeit 6) 51

2.3.2 Korrelation zwischen BMP-2 und Fibrosierung der Gelenkkapsel (Arbeit 7) 59

3 Diskussion **65**

3.1 Vermeidbarkeit von Komplikationen 65

3.2 Analyse der relevanten Komplikationsursachen nach Knietotalendoprothese 66

3.2.1 Die Fehler bei der Positionierung des Implantates 66

3.2.2 Die frühzeitige aseptische und septische Lockerung 68

3.2.3 Die Einflußfaktoren auf die Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese 70

3.3 Präventionsstrategien der relevanten Komplikationen nach Knietotalendoprothese 71

3.3.1 Die Vermeidung der Fehlpositionierung des Implantates . . . 71

3.3.2 Die Prävention der frühzeitigen aseptischen und septischen Lockerung 73

3.3.3 Die Identifikation von Einflussfaktoren in der Pathogenese der Arthrofibrose 75

4 Zusammenfassung und Ausblick **76**

Literatur **80**

Danksagung **96**

Erklärung **97**

Abkürzungsverzeichnis

BMP-2 Bone morphogenetic protein 2

CrP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

μ-CT Mikro-Computertomographie

HO Heterotope Ossifikationen

MRT Magnetresonanztomographie

PE Polyethylen

PMMA Polymethylmetacrylat

SSI Surgical Site Infection

1 Einleitung

1.1 Ursachen der schmerzhaften Knietotalendoprothese

Die Implantation einer Knietotalendoprothese ist eine der erfolgreichsten Operationen in der Orthopädie und unverzichtbarer Bestandteil einer differenzierten Arthrosetherapie [1–3]. Aktuelle Operationstechniken und Implantate ermöglichen Standzeiten von über 95 % nach 10 Jahren und knapp über 90 % nach 15 Jahren [4–6]. Aufgrund der guten Langzeitergebnisse stellt das Auftreten einer Komplikation den limitierenden Faktor für den Erfolg des Eingriffes dar. Der Begriff Komplikation leitet sich vom lateinischen *complicare* – erschweren, verwickeln – ab. Im medizinischen Kontext wird damit die unerwünschte Folge einer Krankheit oder eines Eingriffes bezeichnet. Schwere und therapeutische Konsequenz können dabei erheblich variieren. Da es sich bei der Medizin um eine empirische Wissenschaft handelt, ist die Komplikation als integraler Bestandteil des medizinischen Fortschrittes und Erkenntnisgewinns zu betrachten. Ein Großteil des heutigen Wissens leitet sich aus dem Auftreten von Komplikationen und der wissenschaftlichen Auseinandersetzung damit ab. *Mortui vivos docent* – Die Toten lehren die Lebenden. Das Entwickeln einer Lösungsstrategie wird erst durch Analyse der Ursache und des Pathomechanismus einer Komplikation bzw. Problems ermöglicht. Dies kann sowohl die Prävention, als auch die Therapie der Komplikation bedeuten. Entscheidend dafür ist die grundlegende Frage, ob es sich um eine vermeidbare oder unvermeidbare Komplikation handelt. Folglich kann eine Prävention nur bei grundsätzlich vermeidbaren Komplikationen erfolgen, während für unvermeidbare Komplikationen nur die Therapie nach Auftreten derselben bleibt. Beispielhaft sei der britische Chirurg Sir Robert Liston (1794 – 1847) genannt (siehe Abb. 1.1). Er erreichte bei einer Beinamputation eine Mortalität von 300 %. Während des Eingriffes amputierte er versehentlich ebenfalls den Finger eines Assistenten und schlitzte zugleich die

Kleidung eines hospitierenden Chirurgen auf. Während der betroffene Chirurg umgehend vor Schreck starb, erlagen Patient und Assistent im Verlauf einer Gangrän [7]. Fingeramputation des Assistenten sowie der Tod des zusehenden Chirurgen sind als vermeidbare Komplikationen zu betrachten. Im Gegensatz dazu sind die Gangrän und der daraus resultierende Tod in Zeiten der fehlenden Antisepsis als unvermeidbare Komplikation einzuordnen.

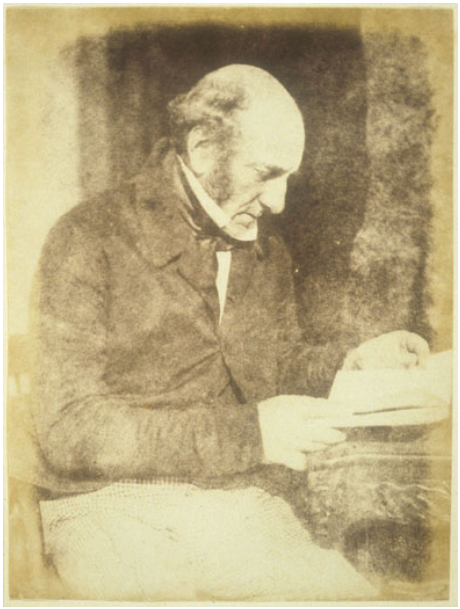

Abbildung 1.1: Sir Robert Liston (1794 – 1847); Quelle: George Eastman House International Museum of Photography and Film; Urheber: Hill & Adamson [gemeinfrei], via Wikimedia Commons

Solche nicht beherrschbaren Infektionen führten auch zu Beginn der Knieendoprothetik (Ende des 19. Jahrhunderts) zu den miserablen Ergebnissen dieses Operationsverfahrens. Die zu dieser Zeit weiterhin fehlende Antisepsis und die Indikationsstellung bei überwiegend tuberkulös destruierten Gelenken waren dafür verantwortlich [8]. Trotz der initialen Fehlschläge hat in den letzten 125 Jahren eine eindrucksvolle Weiterentwicklung der Knieendoprothetik stattgefunden. Diese betrifft sowohl die Operationstechniken, die Antisepsis als auch die Weiterentwicklung der Implantate selbst. Ergebnis ist eine Reduktion der frühpostoperativen Komplikationsrate in der primären Knieendoprothetik auf 3,6 % [9]. Die 10-Jahres Revisionsrate wird mit 6,2 % angegeben [10] (siehe Abb. 1.2). Betrachtet man hingegen

den globalen Anteil an unzufriedenen Patienten mit einer schmerzhaften Knietotalendoprothese, so ist dieser mit 23 % fast um das Vierfache höher [1, 11]. Neben unerfüllten Erwartungen stellt insbesondere das Auftreten von Komplikationen eine wesentliche Ursache für die Unzufriedenheit dar [12].

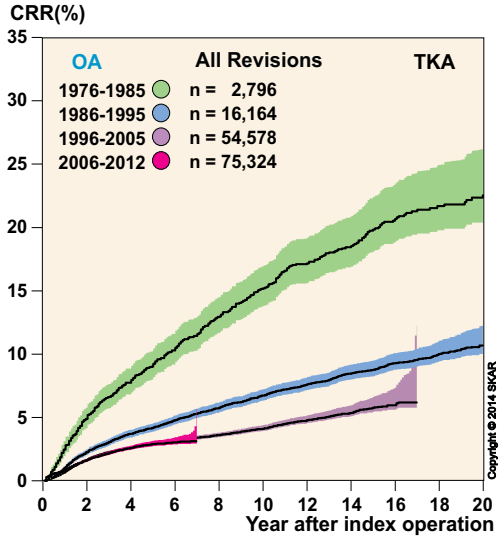

Abbildung 1.2: Kumulative Revisionsraten moderner Knieendoprothesen; Quelle: The Swedish Knee Arthroplasty Register: Annual Report 2014 (http://www.myknee.se)

Demgegenüber steht eine kontinuierliche Steigerung der weltweiten Implantationszahlen, die nicht alleine durch die demographische Alterung der Bevölkerung zu erklären ist [13–15]. Schätzungen zeigen eine Zunahme von 673 % bis zum Jahr 2030 in den USA [15]. Die Rate an Komplikationen konnte im Vergleich dazu jedoch nicht im gleichen Maße gesenkt werden und ist somit in Zukunft als deutlich ergebnisrelevant einzuschätzen [9, 16–18]. Auch volkswirtschaftlich ist dies bedeutend, da die Behandlung von Komplikationen nach Knietotalendoprothese eine erhebliche ökonomische Belastung des Gesundheitssystems zur Folge hat [19]. Somit kommt der Ansatz der bestmöglichen Behandlung einer Komplikation im Grunde zu spät. Neben der Unzufriedenheit des Patienten schließt sich in den meisten Fällen eine frühzeitige Revision mit den entsprechenden Risiken, Kosten und inzwischen

publizierten schlechteren Ergebnissen an [20]. Betrachtet man die zur Revision führenden biologischen und mechanischen Komplikationen, so zeigt sich eine deutliche Häufung für [21, 22]:

- die fehlerhafte Positionierung des Implantates
- die aseptische Lockerung einer Knietotalendoprothese
- die periprothetische Infektion des Kniegelenkes
- die primäre Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese.

1.1.1 Die fehlerhafte Positionierung des Implantates

Die mechanische Komplikation der fehlerhaften Implantatpositionierung mündet in einer relevanten biomechanischen Fehlfunktion des Gelenkes. Dabei können sowohl die auf das Gelenk wirkenden Kräfte pathologisch verändert sein (Kinetik), als auch eine gestörte Bewegungsfunktion (Kinematik) vorliegen. Ein klinisch symptomatisches Gelenk oder ein frühzeitiges Versagen des Implantates sind die Folge [23–25]. Für die Beschreibung der Implantatposition müssen alle drei Dimensionen der Positionierung (Frontal-, Sagittal- und Transversalebene) berücksichtigt werden. In der Frontalebene ist trotz kontroverser Diskussionen eine Implantation der Komponenten ± 3° von der Neutralen ein akzeptierter Bereich, in dem nicht mit einer negativen Beeinflussung der Funktion oder Standzeit zu rechnen ist [26]. Die Ausrichtung in der Sagittal- und Transversalebene folgt bislang verschiedenen knöchernen und/oder funktionellen Landmarken ohne publizierte Grenzwerte einer sicheren Implantatpositionierung. Die möglichst exakte Übereinstimmung mit den geplanten Landmarken stellt daher das Hauptkriterium einer korrekten Positionierung dar [27, 28]. Betrachtet man die Ergebnisse, so muss die konventionelle Operationstechnik systemunabhängig als fehleranfällig bewertet werden. In der Frontalebene sind bis zu 31 % Ausreißer außerhalb der empfohlenen ± 3° gezeigt worden [29, 30]. Damit liegen bis zu 1/3 der Patienten nicht im geplanten Zielbereich, mit potentieller Funktionsbeeinträchtigung und kürzerer Standzeit des Implantates. Die genaue Ursache für diese Ausreißer ist bislang jedoch nicht untersucht. Auf dem Gedanken aufbauend, dass die konventionelle Technik eine relevante Rate an Fehlpositionierungen

verursacht, wurden Technologien zur Verbesserung der Genauigkeit der Implantatpositionierung entwickelt. Die Navigation basiert auf der mittels Infrarotkameras registrierten Position von am Ober- und Unterschenkel befestigten Markern. Während durch Bewegung die geometrischen Zentren von Hüft-, Knie- und Sprunggelenk erfasst werden, erfolgt die Festlegung der knöchernen Referenzpunkte durch den Operateur. Über eine graphische Oberfläche ist dann die Ausrichtung der Implantatposition anhand dieser Referenzen möglich. In der Frontalebene konnte die Navigation eine Reduktion von Ausreißern $> 3°$ von der Neutralen, im Vergleich zur konventionellen Technik, nachweisen [29–33]. Eine Verbesserung konnte jedoch nicht für die Sagittal- und Transversalebene bestätigt werden [34–37]. Dies ist dadurch zu erklären, dass die mechanischen Achsen für die Ausrichtung in der Frontalebene durch die kinematischen Gelenkzentren reproduzierbar zu erfassen sind. Im Gegensatz dazu basiert die Rotationsausrichtung auf manuell definierten Landmarken und kurzen Achsen, mit potentiell resultierender Ungenauigkeit. Im Bezug auf das klinische Ergebnis oder die Haltbarkeit des Implantates konnte für die Navigation bisher kein Vorteil im Vergleich zur konventionellen Technik nachgewiesen werden. Bei gleichzeitig erhöhtem zeitlichen und materiellen Aufwand während der Operation wird der Nutzen dieser Technologie in Frage gestellt [38–40]. Aufgrund der Möglichkeit zur Überprüfung der Instrumentenposition und Resektion wird die Navigation jedoch von einigen Operateuren als intraoperatives Kontrollinstrument genutzt.

Patienten-spezifische Schnittblöcke wurden ebenfalls zur Optimierung der Implantatpositionierung entwickelt. Anhand einer präoperativen dreidimensionalen Bildgebung (Magnetresonanz- (MRT) oder Computertomographie (CT)) wird ein individueller Sägeblock für Femur und Tibia hergestellt. Ziel ist dabei eine Vereinfachung der Operationstechnik mit Verkürzung der Operationszeit und möglicher Verschlankung der Instrumentation [41]. Damit adressiert diese Technologie einen Hauptkritikpunkt der Navigation, die mit einer Verkomplizierung und Verlängerung der Operation in Verbindung gebracht wird. Ermöglicht wird dies bei Patienten-spezifischen Schnittblöcken jedoch nur durch eine Verschiebung des Aufwandes in den präoperativen Bereich. Neben der MRT oder CT muss für jeden Patienten eine softwaregestützte Planung, Beauftragung und Bestätigung der Fertigung der Patienten-spezifischen Schnittblöcke erfolgen, verbunden mit zusätzlichem zeitlichen und finanziellen Aufwand. Durch diese erweiterte präoperative Planung kön-

nen jedoch erstmals auch die kurzen Achsen für die Rotationsausrichtung berücksichtigt werden. Dies spiegelt sich in einigen Studien wider, die nicht nur eine Verbesserung der Implantatpositionierung in der Frontalebene, sondern auch eine bezüglich der Rotation belegen konnten [42–49]. Im Gegensatz dazu zeigen andere Studien wiederum keine Verbesserung der Genauigkeit im Vergleich zur konventionellen Technik [50–52]. Die Ursachen für diese kontroversen Ergebnisse sind bislang nicht geklärt. Der häufig unbekannte Fertigungsalgorithmus der Hersteller, die ausschließliche Berücksichtigung der knöchernen Landmarken sowie die mögliche Fehleranfälligkeit der intraoperativen Positionierung der Patienten-spezifischen Schnittblöcke werden als mögliche Gründe genannt [52–54]. Die Bewertung dieser Technologie ist erst durch weitere Untersuchung der potentiellen Fehlerquellen möglich. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass auch Patienten-spezifische Schnittblöcke bislang keinen Vorteil bezüglich der Standzeit und des klinischen Outcomes, im Vergleich zur konventionellen Technik, gezeigt haben [55, 56].

1.1.2 Die aseptische Lockerung einer Knietotalendoprothese

Die zweite wesentliche Gruppe mechanischer Komplikationen stellt die aseptische Lockerung dar [21]. Hierbei sind die primäre und die sekundäre aseptische Lockerung voneinander abzugrenzen. Die primäre aseptische Lockerung entsteht durch den unvermeidbaren Abrieb des Polyethylen (PE) über die Zeit. Die dabei freigesetzten Abriebpartikel aktivieren eine inflammatorische Kaskade mit Aktivierung von Osteoklasten, die wiederum zu einem Abbau des Wirtsknochens und konsekutiver Lockerung des Implantates führen [57]. Um diese „natürliche“ Begrenzung der Standzeit einer Knietotalendoprothese zu verlängern, wurden in den letzten Jahrzehnten deutlich abriebstabileres PE, beispielsweise durch Zusetzung von Antioxidantien, entwickelt [58]. Die sekundäre aseptische Lockerung tritt im Gegensatz dazu meist deutlich früher auf. Neben einer fehlerhaften Positionierung oder Gelenkinstabilität kann auch die unzureichende Fixation des Implantates im Knochen Ursache einer sekundären aseptischen Lockerung sein [59]. Betrachtet man die Fixationsweise, so wird grundsätzlich zwischen der zementierten, zementfreien oder teilzementierten (Hybrid-) Fixation unterschieden [60]. Die zementfreie Verankerung kann dabei durch fehlende Osteointegration oder eine Lockerung der ehemals festen Fixation versagen. Im Gegensatz dazu kann mit der zementierten Veranke-

rung mit Polymethylmetacrylat (PMMA) vorerst immer eine feste Fixation erreicht werden, die sich jedoch ebenfalls im Verlauf auslockern kann [60]. Die in der Vergangenheit beobachteten höheren Lockerungsraten zementfreier Tibiakomponenten haben zur allgemeinen Empfehlung der zementierten tibialen Verankerung geführt [59]. Das Wissen über die Einflussfaktoren der Zementierqualität stammt jedoch weitestgehend aus der Hüftendoprothetik. Die Weiterentwicklung der Zementiertechnik basierte neben der Kompression im Markraum vor allem auf einer besseren Verzahnung des PMMA-Zementes durch Befreiung des spongiösen Knochens von Blut und Fett [61]. Daten zur Knieendoprothetik fehlen hier weitestgehend. Die pneumatische Blutsperre, die schon seit langem zur Reduktion des Blutverlustes und besseren Visualisierung des Operationsgebietes angewendet wird, ermöglicht ebenfalls eine Reduktion von Blut und Fett im spongiösen Implantatlager [62]. Inwieweit dies aber Auswirkungen auf die Zementierqualität hat, ist bisher unbekannt. Als Hauptvorteil wird neben der Visualisierung die Reduktion des Blutverlustes gesehen. Dazu bestehen jedoch kontroverse Daten, die sogar eine Steigerung des Blutverlustes durch die Blutsperre zeigen [63–66]. Die Nachteile der Blutsperre sind im Gegensatz dazu unstrittig. Beschrieben sind ein schlechterer intraoperativer Patellalauf, thromboembolische Ereignisse bei Deflation, Nervenschäden, vermehrter postoperativer Schmerz und eine schlechtere postoperative Beweglichkeit [67–71]. Die inkonsistente Datenlage mag Ursache dafür sein, dass die Anwendung der Blutsperre sehr inhomogen stattfindet [63–66].

1.1.3 Die periprothetische Infektion des Kniegelenkes

Die wichtigste und zugleich weitreichendste biologische Komplikation in der Knieendoprothetik ist die periprothetische Infektion. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 0,3 – 2 % angegeben [72–74]. Die vermutete Dunkelziffer liegt jedoch aufgrund der nicht standardisierten Diagnostik weit höher. Als Risikofaktoren können sowohl operationsbedingte („surgical site infection“(SSI)), als auch patientenbezogene Faktoren identifiziert werden. Als Risikofaktor für eine SSI sind unter anderem der Chirurg selbst, die Operationszeit und die Hygienestandards im Operationssaal zu nennen [75, 76]. Auf Seite des Patienten sind Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Adipositas per magna, Niereninsuffizienz und chronische Infektionen mit einer höheren Infektionsrate vergesellschaftet [75, 77]. Zur Abschätzung sind Parameter

erforderlich, die eine möglichst gute Korrelation mit dem tatsächlichen Risiko zeigen. Vorhandene Parameter, wie das C-reaktive Protein (CrP), sind jedoch nicht spezifisch für die Infektion und somit in ihrer diagnostischen Wertigkeit fragwürdig. Das Besondere bei periprothetischen Infektionen ist, dass die Bakterien auf den Implantatoberflächen adherieren und einen sogenannten „Biofilm“ bilden [78]. Dieser Mechanismus ermöglicht eine stetige Keimvermehrung und Aufrechterhaltung der Infektion, ohne vom körpereigenen Immunsystem wirksam erreicht werden zu können [79]. Die Möglichkeit, den Biofilm von einer Oberfläche zu entfernen, ist dabei abhängig von der Dauer des Bestehens [80]. Aus diesem Grund ist die Zeit, seit der eine Infektion besteht, entscheidend für die Wahl und die Prognose der Therapie. Ein Erhalt des Implantates ist nur bei aktuten postoperativen oder akuten hämatogenen Infektionen und fest integrierter Knietotalendoprothese (Symtomdauer $<$ 3 Wochen) möglich. Hierbei erfolgt ein Wechsel der beweglichen Teile (PE-Inlay) und ein radikales Débridement des Gelenkes [81]. Eine länger andauernde Infektion ist im Gegensatz dazu gleichbedeutend mit einem maturen Biofilm, der nicht mehr sicher von der Implantatoberfläche entfernt werden kann. Daher ist bei Vorliegen einer solchen chronischen Infektion ein Wechsel des Implantates unumgänglich. Dies ist sowohl ein-, als auch zweizeitig möglich, wobei der zweizeitige Wechsel als Goldstandard gilt [82]. Insgesamt ist die Behandlung einer periprothetischen Infektion sehr zeit- und kostenaufwändig und nicht selten mit einer bleibenden Funktionseinschränkung des betroffenen Gelenkes verbunden [83].

1.1.4 Die primäre Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese

Eine wichtige Differentialdiagnose zur chronischen, schleichenden Infektion stellt die Arthrofibrose dar. Sie ist damit die zweite klinisch bedeutsame biologische Ursache der schmerzhaften Knietotalendoprothese [21]. Die Inzidenz wird in der Literatur mit $3-12$ % angegeben [84]. Dabei stellt diese Diagnose eine Herausforderung dar, da sie allein deskriptiv erfolgt. Die gängigen Einteilungen definieren die Arthrofibrose allein anhand des Ausmaßes der Bewegungseinschränkung [85]. Entscheidend für die Therapie ist die Ursache der Arthrofibrose. Hier muss zwischen primärer und sekundärer Arthrofibrose unterschieden werden. Während eine sekundäre Arthrofibrose (low-grade Infektion, Instabilität, Impingement oder Fehlpositionierung) durch das Beheben der Ursache erfolgreich therapiert werden kann [86],

ist eine kausale Therapie der primären Arthrofibrose, aufgrund der weitestgehend unbekannten Pathogenese, nicht verfügbar. Die betroffenen Gelenke kennzeichnet eine chronisch persistierende Inflammation mit Transformation von Fibroblasten zu Myofibroblasten [84]. Klinisch präsentiert sich dabei eine schmerzhafte Bewegungseinschränkung mit vermehrter Kapselfibrose. Gegenwärtig erfolgt die Therapie rein symptomatisch. Zeigt die Physiotherapie keinen Erfolg, kommt in den ersten Monaten eine Narkosemobilisation oder arthroskopische Arthrolyse in Betracht. Bei längerem Verlauf werden die offene Arthrolyse oder der Prothesenwechsel empfohlen [87]. Unabhängig von der gewählten Therapie ist das Ergebnis jedoch meist unbefriedigend. Daher ist die Arthrofibrose häufig mit einer dauerhaften Einschränkung der Gelenkfunktion und Zufriedenheit des Patienten vergesellschaftet.

1.2 Fragestellungen

Aufgrund der individuellen Konsequenzen für den Patienten und der Bedeutung für das Gesundheitssystem kommt der Prävention dieser Komplikationen eine übergeordnete Bedeutung zu. Diese sind in der Synopsis abgebildet (siehe Abb. 1.3). Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist die Analyse dieser relevanten Ursachen der schmerzhaften Knietotalendoprothese bezüglich ihrer Entstehung und deren Einflussfaktoren. Erst mit diesem Wissen kann in der Folge die Vermeidbarkeit jeder einzelnen Komplikation eingeschätzt werden. Als Schlussfolgerung sollen anhand der Ergebnisse Präventionsstrategien zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit entwickelt werden. Dabei ergaben sich die folgenden wissenschaftlichen Fragestellungen, die in den aufgeführten Arbeiten untersucht wurden:

1. Lässt sich die Genauigkeit der konventionellen koronaren Femurpositionierung durch eine neue, intramedulläre Überprüfung und Korrektur der distalen Femurresektion verbessern?

2. Ist mit Patienten-spezifischen Schnittblöcken eine Verbesserung der Implantatpositionierung gegenüber der konventionellen Technik in drei Ebenen möglich und hat das bildgebende Verfahren zur Planung der Patienten-spezifischen Schnittblöcke einen Einfluss auf die Genauigkeit?

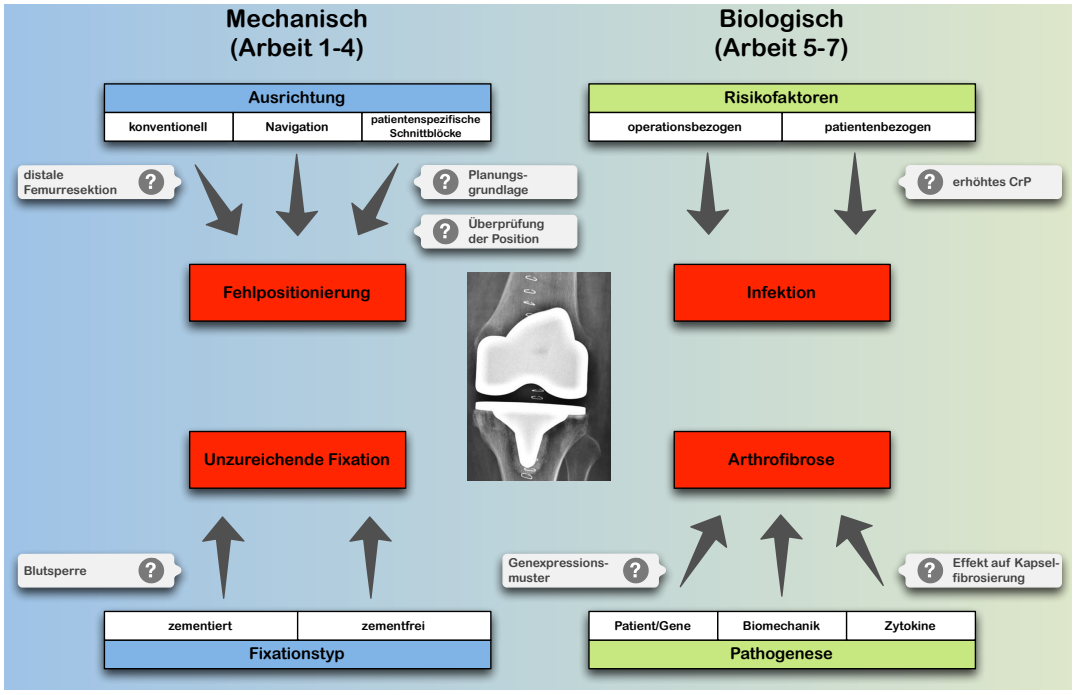

Abbildung 1.3: Synopsis der relevanten Komplikationen nach Knietotalendoprothese und deren Einflussfaktoren. Anhand der Analyse der einzelnen Komplikationen sollen Lösungsstrategien zur Prävention erarbeitet werden.

3. Kann die mittels Navigation evaluierte, intraoperative Position des Patientenspezifischen Schnittblocks die endgültige Implantatposition vorhersagen und ist somit als intraoperative Überprüfung geeignet?

4. Erfolgt durch die Anwendung einer Blutsperre eine Erhöhung der tibialen Zementmanteldicke und somit eine Verbesserung der Fixation des Implantates?

5. Stellt das präoperativ erhöhte CrP im Blut einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Infektion nach Endoprothese dar?

6. Zeigen Patienten mit Arthrofibrose eine Veränderung im Genexpressionsmuster der Synovialzellen und Veränderungen der Gelenkflüssigkeit, die eine persistierende Inflammation begründen?

7. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Konzentration proinflammatorischer Zytokine in der Gelenkflüssigkeit und radiologischen Zeichen der Kapselfibrosierung bei Arthrofibrose?

2 Ergebnisse

2.1 Optimierung der Implantatpositionierung in der primären Knieendoprothetik

2.1.1 Die Ausrichtung mit der konventionellen Operationstechnik

Pfitzner T, von Roth P, Perka C, Matziolis G

Intramedullary control of distal femoral resection results in precise coronal alignment in TKA

Arch Orthop Trauma Surg. 2014; 134:459–465
Link: http://dx.doi.org/10.1007/s00402-014-1934-7

Zur Prävention der Implantatfehlpositionierung ist die Identifikation der Ursache *conditio sine qua non*. Aufgrund der weiten Verbreitung scheint es dabei zuerst einmal sinnvoll, die konventionelle Operationstechnik zu betrachten. Diese Technik sieht eine standardisierte Ausrichtung senkrecht zur mechanischen Achse von Femur und Tibia vor. Es besteht jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen Planung und tatsächlicher postoperativer Implantatposition, verdeutlicht durch die hohe Rate an Ausreißern [29, 30]. Dabei kann die Ursache in der grundsätzlichen Ungenauigkeit der Planungsgrundlage, als auch in der Instrumentation selbst bzw. ihrer Überprüfung liegen. Betrachtet man die standardisierte präoperative Planung und standardisierte Ausrichtung des Instrumentariums, so rückt die Durchführung der Resektion als mögliche Ursache der Fehlpositionierung in den Vordergrund. Darauf basierend erscheint die Überprüfung der durchgeführten Resektionen innerhalb der Operationsroutine als äußerst sinnvoll. Die extramedulläre Überprüfung der Tibiaresektion in der Koronarebene ist dabei durch die exponierte Lage des oberen Sprunggelenkes leicht und sicher durchführbar. Eine extramedulläre Kontrolle der

distalen Femurresektion ist aufgrund der fehlenden Exposition des Hüftkopfes in der Regel nicht ohne zusätzliche Strahlenbelastung möglich. Eine intramedulläre Überprüfung der distalen Femurresektion ist bislang nicht beschrieben. Eine intramedulläre Technik ist jedoch naheliegend, da bereits für die Platzierung der Resektionslehre der Femurmarkraum eröffnet und als Referenz genutzt wird. Darauf aufbauend war das Ziel dieser Studie, eine neue Methode zur intramedullären Kontrolle der distalen Femurresektion zu entwickeln und die Ergebnisse mit dieser Technik vorzustellen. Dabei sollte sowohl die Häufigkeit der Notwendigkeit einer Korrektur der primären Resektion, als auch die postoperative Genauigkeit dieser Technik untersucht werden. Nach erfolgter Resektion wird der intramedulläre Markraumstab erneut platziert. Mittels Auflage des femoralen Ausrichtinstrumentes (ohne Sägeblock) kann die Ebene der erfolgten Resektion abgelesen und mit der präoperativen Planung abgeglichen werden. Anhand von 162 primären Knietotalendoprothesen, die mit dieser Technik operiert wurden, erfolgte die retrospektive Auswertung. Eine Korrektur der Resektion wurde standardisiert bei einer Abweichung $> 0{,}5°$ durchgeführt. Während an der Tibia in nur 22 % der Fälle eine Korrektur stattfand, war die Rate der notwendigen Korrekturen am Femur dreimal so hoch (59 %). Betrachtet man die Auswirkung dieser konsequenten Überprüfung und Korrektur der Resektion auf die postoperative koronare Implantatposition, zeigen sich nur geringe Abweichungen von der geplanten mechanischen Achse. Für die Ganzbeinachse lag die Abweichung durchschnittlich bei $1{,}3° \pm 1{,}1°$ (5,5° Varus – 4,3° Valgus). Die Differenz des Femurteils zur mechanischen Achse betrug $0{,}1° \pm 1{,}2°$ (4,3° Varus – 3,7° Valgus), die des Tibiateils $0{,}3° \pm 1{,}2°$ (4,2° Varus – 2,5° Valgus). Die Rate an Ausreißern $> 3°$ betrug 6,8 %. Dass fast 60 % der femoralen Resektionen intraoperativ korrigiert werden mussten, unterstreicht die Bedeutung der Resektionen bei der Fehlpositionierung der Implantate und veranschaulicht die Notwendigkeit einer Überprüfung der durchgeführten Resektionen. Diese neue Technik zur Überprüfung der distalen Femurresektion ist in der Lage, unpräzise Resektionen anzuzeigen und effizient zu korrigieren. Die Rate an Ausreißern war dabei niedriger als in der Literatur beschrieben und eher mit der Navigation vergleichbar. Damit steht erstmals ein einfaches und effektives Verfahren zur Überprüfung der distal femoralen Resektion für eine standardisierte Anwendung zur Verfügung.

2.1.2 Die Ausrichtung anhand Patienten-spezifischer Schnittblöcke

Pfitzner T, Abdel MP, von Roth P, Perka C, Hommel H

Small Improvements in Mechanical Axis Alignment Achieved With MRI versus CT-based Patient-specific Instruments in TKA: A Randomized Clinical Trial

Clin Orthop Relat Res. 2014; 472(10): 2913-22
Link: http://dx.doi.org/10.1007/s11999-014-3784-6

Patienten-spezifische Schnittblöcke wurden mit der Idee eingeführt, die Genauigkeit der Implantatposition grundsätzlich zu verbessern [50]. Anhand von dreimdimensionalen Bilddaten (MRT oder CT) wird ein individuelles, virtuelles Gelenkmodell erstellt. Zur Planung der Ausrichtung werden neben dem Kniegelenk auch Hüftgelenk und Sprunggelenk erfasst und in das Modell integriert. Dies ermöglicht die Berechnung der mechanischen Achsen von Femur und Tibia. Über eine Softwareoberfläche ist der Operateur damit in der Lage, die Position der Implantate individuell dreidimensional zu planen. Dabei kann die Prothese virtuell platziert und die Passform sowie der resezierte Knochen aus jeder Perspektive betrachtet werden. Neben der Achsausrichtung in allen drei Ebenen erfolgt auch die Planung der Komponentengrößen. Basierend auf dieser Planung wird ein Negativmodell der Gelenkoberfläche aus Nylon mit integriertem Sägeschlitz konstruiert und ausgeliefert. Dieses nutzt als Referenz neben der Gelenkoberfläche die vorhandenen Osteophyten und determiniert die Resektionen in allen Dimensionen. Durch diese einfache Anwendung sollte ein reduzierter zeitlicher und materieller Aufwand während der Operation erreicht werden. Publizierte Studien zeigten jedoch sehr gegensätzliche Ergebnisse bezüglich der Präzision der Implantatpositionierung [50, 52]. Während einige Studien eine höhere Genauigkeit zeigten [42–49], konnte in anderen Studien kein Vorteil detektiert werden [50–52]. Die Gründe für diese widersprüchlichen Ergebnisse konnten jedoch in den vorliegenden Studien nicht erklärt werden. Damit ist die Frage, ob Patienten-spezifische Schnittblöcke eine Verbesserung der Genauigkeit in der Implantatpositionierung ermöglichen, anhand der Literatur bislang nicht eindeutig zu beantworten [50–52]. Es liegen darüber hinaus kaum Informationen vor, inwieweit die zur Planung verwendeten Bilddaten einen Einfluss auf die Genauigkeit der Ausrichtung und damit die spätere Implantatposition haben.

Insbesondere das bildgebende Verfahren, als Basis der gesamten Planung, wurde bislang nicht bezüglich des Einflusses auf die Implantatposition untersucht. Dies ist insofern überraschend, da MRT und CT sehr unterschiedliche Fähigkeiten in der Darstellung verschiedener Gewebe haben. Während die CT eine detaillierte Darstellung der knöchernen Strukturen erlaubt, liegt die Stärke der MRT in der Darstellung der Knorpel- und Bandstrukturen. Dazu ist bei CT-basierten Patienten-spezifischen Schnittblöcken eine Schätzung der verbliebenen Knorpeldicke oder eine komplette intraoperative Abtragung des Knorpels vorgesehen, mit ebenfalls möglicher Ungenauigkeit. Ziel dieser Studie war es, generell zu untersuchen, ob MRT- und CT-basierte Patienten-spezifische Schnittblöcke eine höhere Präzision des postoperativen Alignments im Vergleich zur konventionellen Technik aufweisen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob eines der zur Planung verwendeten bildgebenden Verfahren präziser ist als das andere. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Genauigkeit der Implantatpostionierung in allen drei Ebenen mit beiden Patienten-spezifischen Schnittblöcken gegenüber der konventionellen Technik. Im Vergleich zwischen den beiden bildgebenden Modalitäten erreichten die MRT-basierten Patienten-spezifischen Schnittblöcke eine höhere Genauigkeit in der koronaren postoperativen Beinachse, jedoch keinen signifikanten Unterschied bei Femurrotation oder tibialem Slope. Beide Patienten-spezifischen Schnittblöcke führten zu einer Verkürzung der Operationszeit gegenüber der konventionellen Instrumentation. In der klinischen Nachuntersuchung nach drei Monaten konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Obwohl in dieser Arbeit eine signifikant höhere Genauigkeit der Patienten-spezifischen Schnittblöcke gegenüber der konventionellen Technik festgestellt werden konnte, war die Effektstärke klein und daher von zweifelhafter klinischer Bedeutung. Die Überlegenheit der MRT- gegenüber den CT-basierten Patienten-spezifischen Schnittblöcken in der Koronarebene kann durch die Überlegenheit des MRT in der exakten Darstellung der Knorpeloberfläche begründet sein. Dies ist entscheidend, da die Knorpeloberfläche die wichtigste Referenz zur Positionierung des Schnittblockes und Achsausrichtung darstellt.

2.1.3 Die Überprüfung der Position Patienten-spezifischer Schnittblöcke

Abdel MP, von Roth P, Hommel H, Perka C, **Pfitzner T**

Intraoperative Navigation of Patient-specific Instrumentation Does Not Predict Final Implant Position

J Arthroplasty. 2014 [Epub Nov 11]
Link: http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.11.005

Wie im Abschnitt 2.1.2 gezeigt werden konnte, hat die Planungsgrundlage einen Einfluss auf die Genauigkeit der Patienten-spezifischen Schnittblöcke. Neben der grundsätzlichen Passform ist die korrekte intraoperative Positionierung kritisch zu betrachten. Wird ein korrekt produzierter Schnittblock nicht an der geplanten Position fixiert, resultiert eine unkontrollierte Resektion. Da durch die Reduktion der Instrumente klassische Ausrichtsysteme meist fehlen, ist eine Kontrolle nicht so einfach möglich. Hierfür wird in vielen Fällen die Navigation eingesetzt. Diese zeigte jedoch in bisherigen Studien deutliche Abweichungen zur präoperativen Planung [88–92]. Im deutlichen Widerspruch dazu stehen jedoch die Studien, die eine hohe Präzision der Patienten-spezifischen Schnittblöcke für die postoperative Implantatposition nachweisen konnten [42–49]. Der Zusammenhang zwischen Schnittblock-Position und Implantatposition ist zweifellos ebenso wichtig, war jedoch bislang nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Im Vergleich zur konventionellen Technik kann eine Abweichung erneut in der Datengrundlage der Planung, in der intraoperativen Positionierung oder durch die Resektion bzw. Implantation begründet sein. Die Zielstellung dieser Arbeit war es, die mittels Navigation erfasste intraoperative Schnittblock-Position mit der postoperativen Implantatposition in allen drei Ebenen zu vergleichen. Die Auswertung der Daten ergab, dass einzig die koronare femorale Schnittblock-Position keinen signifikanten Unterschied zur postoperativen Femurposition aufwies. Alle weiteren Parameter zeigten signifikante Abweichungen zwischen navigierter Schnittblock-Position und endgültiger Implantatpositon. Anhand der navigierten Kontrolle auf eine korrekte Implantation zu schließen, ist daher nicht möglich. Somit kann die Navigation nicht als zuverlässige Methode zur Vorhersage der endgültigen Komponentenposition betrachtet werden.

2.2 Untersuchung der Ursachen einer aseptischen und septischen Prothesenlockerung

2.2.1 Verbesserung der zementierten Fixation des Implantates

Pfitzner T, von Roth P, Voerkelius N, Mayr HO, Perka C, Hube R

Influence of the tourniquet on tibial cement mantle thickness in primary total knee arthroplasty

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 [Epub Sep 25]
Link: http://dx.doi.org/10.1007/s00167-014-3341-6

Die Lockerung einer Prothesenkomponente ist gemeinsame Endstrecke verschiedener Komplikationen nach Knietotalendoprothese. Die Lockerung kann mechanische Ursachen haben oder durch eine Infektion verursacht sein. Während die aseptische Lockerung durch den unvermeidbaren PE-Verschleiß als natürliche Lebenszeitbegrenzung einer Endoprothese zu bewerten ist, liegt bei Auftreten einer aseptischen Lockerung in den ersten Jahren der Verdacht einer sekundären Ursache nahe [21, 22]. Neben einer fehlerhaften Positionierung der Implantate ist hier insbesondere die Verankerung des Implantates selbst von Bedeutung. Sie ist Grundstein für eine gute Funktion und lange Haltbarkeit. Eine insuffiziente Zementierung kann Ursache einer schlechten Fixation und frühzeitigen aseptischen Lockerung sein [59]. Dabei wird nur selten die eigentliche Fixationstrecke zwischen Knochen und Implantat betrachtet, obwohl sie eine häufige Lokalisation der Lockerung ist [93]. Trotz der Weiterentwicklung der Zementiertechniken ist kaum bekannt, welche Faktoren tatsächlich die Fixationsqualität beeinflussen. Da die Empfehlungen zur Zementiertechnik weitestgehend aus der Hüftendoprothetik übernommen wurden, existieren keine Informationen, welche Maßnahmen und Techniken bei der Knietotalendoprothese zu einer guten Verzahnung zwischen Zement und trabekulärem Knochen führen. Insbesondere die Blutsperre bietet theoretisch den Vorteil der besseren Zementverzahnung durch Reduktion der Blutung im trabekulären Knochen, wurde dahingehend aber bisher nicht untersucht. Da die Blutsperre jedoch durchaus auch Nachteile hat, ist eine Risiko-Nutzen Kalkulation sinvoll [67, 68, 71]. Eine verbesserte Implantafixation wäre ein klares Argument für eine Anwendung der Blutsperre.

Zielsetzung dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die Verwendung einer Blutsperre die Dicke des tibialen Zementmantels erhöht und den perioperativen Blutverlust sowie den postoperativen Schmerz beinflusst. Die Anwendung der Blutsperre resultierte in einer signifikant höheren kumulierten tibialen Zementmanteldicke. Es liegen jedoch keine Langzeitdaten vor, ob dies auch tatsächlich eine Verlängerung der Standzeit bedeutet. Auf der anderen Seite waren der berechnete Blutverlust und der postoperative Schmerz in der Gruppe mit Blutsperre erhöht. In der Entscheidungsfindung eine Blutsperre zu benutzen, sollten daher sowohl Vor- als auch Nachteile berücksichtigt werden.

2.2.2 Risikofaktoren der periprothetischen Infektion

Pfitzner T, Krocker D, Perka C, Matziolis G

Das C-reaktive Protein - Ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Infekts nach Primärendoprothetik

Orthopade.2008; 37:1116–1120
Link: http://dx.doi.org/10.1007/s00132-008-1342-1

Im Gegensatz zur klassischen aseptischen Lockerung tritt die septische Lockerung meist deutlich früher auf. Sie stellt die schwerwiegendste Komplikation in der Knieendoprothetik dar. Trotz des Wissenszuwachses auf dem Gebiet der periprothetischen Infektionen und der Verbesserung der Hygienemaßnahmen ist in den letzten Jahren keine weitere Senkung der Infektionsrate möglich gewesen. Daher treten patientenbezogene Faktoren, die eine Infektion begünstigen, in den Vordergrund [75, 77]. Vor allem klinisch unauffällige, chronische Infektionen (dental, dermal, urogenital) können das Risiko einer Infektion des Kunstgelenkes erhöhen, sind jedoch schwer zu diagnostizieren. In Anbetracht dessen werden bessere präoperative diagnostische Verfahren benötigt, um eine Infektion zu verhindern oder das Infektionsrisiko zumindest einschätzen zu können. Laborparamter sind hierfür prädestiniert, da sie den systemischen Status des Patienten widerspiegeln und ein Monitoring erlauben. Das CrP ist ein etablierter Parameter in der Diagnostik der periprothetischen Infektion [94]. Obwohl eine elektive Operation bei Patienten mit erhöhten CrP-Werten in der Praxis häufig verschoben wird, gibt es keine Evidenz bezüglich der Wertigkeit als tatsächlicher Risikofaktor einer periprothetischen Infektion. Das CrP ist ein Protein der Akuten-Phase-Reaktion, das in der Leber gebildet wird [95]. Es ist nicht spezifisch für die Infektion, sondern für jegliche Form von Gewebeschädigung und Zelluntergang. Eine Erhöhung kann durch Gewebeschädigungen, Operationstraumata, Infektionen, Inflammationen und maligne Tumore verursacht sein [95]. Zielsetzung dieser Arbeit war es daher zu untersuchen, ob eine präoperative CrP-Erhöhung, ohne klinische Zeichen einer Infektion, das Risiko einer periprothetischen Infektion erhöht. Als Ergebnis dieser retrospektiven Studie konnte herausgearbeit werden, dass Patienten mit periprothetischer Infektion präoperativ signifikant höhere CrP-Werte aufwiesen. Ein Grenzwert von 0,5 mg/dl differenzierte dabei am besten zwischen den Gruppen. Zusätzlich zeigten sich si-

gnifikant höhere CrP-Werte bei Patienten mit Diabetes mellitus. Mit dieser Studie konnte erstmals nachgewiesen werden, dass eine präoperative Erhöhung des CrP > 0,5 mg/dl einen unabhängigen Risikofaktor einer periprothetischen Infektion darstellt. Dabei scheint die Ursache der CrP-Erhöhung nachrangig. Da kein Patient klinische Zeichen einer Infektion aufwies, ist das CrP als wichtiger Parameter in der präoperativen Diagnostik zu betrachten.

2.3 Pathogenese der Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese

2.3.1 Genexpressionsmuster und Zytokine in der Gelenkflüssigkeit bei Arthrofibrose

Pfitzner T, Geissler S, Duda G, Perka C, Matziolis G

Increased BMP expression in arthrofibrosis after TKA

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012; 20:1803–1808
Link: http://dx.doi.org/10.1007/s00167-011-1774-8

Im Gegensatz zur Infektion wird bei der primären Arthrofibrose eine aseptische Inflammation vermutet. Obwohl genetische Prädisposition, patientenbezogene und biomechanische Faktoren diskutiert werden, sind Ätiologie und Pathogenese bis heute nicht abschließend geklärt [84]. Bekannt ist, dass die normale postoperative inflammatorische Reaktion im Gewebe persistiert und eine Transformation von Myoblasten zu Myofibroblasten stattfindet [84]. Folge ist eine Fibrosierung der Gelenkkapsel mit konsekutiver Bewegungseinschränkung und Schmerz. Die publizierten Therapiemaßnahmen beeinhalten die physiotherapeutische Beübung, Narkosemobilisation, arthroskopische Arthrolyse, offene Arthrolyse oder Revision des Implantates. Während für die Physiotherapie lediglich ein Bewegungszuwachs von 5° beschrieben ist [96], zeigen die anderen Verfahren eine Verbesserung der Beweglichkeit von 15 – 45° [87]. Die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Abnahme der Beweglichkeit ist hoch und die Ergebnisse der Komponentenrevision sind deutlich schlechter als bei anderen aseptischen Indikationen [97, 98]. Dies ist aufgrund des fehlenden kurativen Ansatzes nicht weiter überraschend. Die einzig sinnvolle Möglichkeit der Entwicklung einer Strategie zur Prävention und/oder Therapie ist die Identifikation ursächlicher zellulärer Regulationsmechanismen der Pathogenese. Die bekannte inflammatorische Komponente der Arthrofibrose legt eine bevorzugte Betrachtung der inflammatorischen Gene und Zytokine nahe. Das Ziel dieser Studie war es daher, die inflammatorischen Zytokine in der Gelenkflüssigkeit bei Arthrofibrose zu untersuchen sowie deren Effekt auf das Genexpressionsmuster von Synoviozyten in vitro. Im Vergleich zu gesunden Patienten ohne Arthrofibrose zeigte sich eine

signifikant höhere Konzentration des proinflammatorischen Zytokins Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in der Gelenkflüssigkeit der Arthrofibrose-Gruppe. Nach Inkubation mit der Gelenkflüssigkeit der Arthrofibrose-Patienten zeigten die Synoviozyten wiederum eine 11,5-fache Hochregulation der BMP-2 Genexpression im Vergleich zur Kontrollgruppe. Damit könnte BMP-2 ein potentieller Marker in der Diagnostik und Ansatzpunkt in der Therapie der Arthrofibrose sein.

2.3.2 Korrelation zwischen BMP-2 und Fibrosierung der Gelenkkapsel

Pfitzner T, Röhner E, Krenn V, Perka C, Matziolis G

BMP-2 Dependent Increase of Soft Tissue Density in Arthrofibrotic TKA

Open Orthop J. 2012; 6:199-203
Link: http://dx.doi.org/10.2174/1874325001206010199

Die zentrale Erkenntnis aus Abschnitt 2.3.1 war der Nachweis einer erhöhten Aktivität von BMP-2 in der Pathogenese der Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese. Eine weitere Funktion von BMP-2 ist die Induktion heterotoper Ossifikationen (HO) [99–102]. Mikroskopische HO wurden bereits im Gewebe bei Arthrofibrose nachgewiesen [103]. Welche lokalen Faktoren die Fibrosierung der Kapsel beeinflussen, wurde bislang nicht untersucht. Daraus resultierte die Zielstellung dieser Studie, die die Frage beantworten sollte, ob die lokale BMP-2 Konzentration in der Gelenkflüssigkeit bei Arthrofibrose mit der Fibrosierung der der Kapsel bzw. HO korreliert. Die radiologische Dichte der Gelenkkapsel zeigte eine lineare Korrelation zur BMP-2 Konzentration in der Gelenkflüssigkeit. Mit steigender BMP-2 Konzentration in der Gelenkflüssigkeit stieg auch die radiologische Dichte des Kapselgewebes als Zeichen der Fibrosierung. Zusammengefasst zeigte sich, dass die lokale BMP-2 Konzentration einen direkten Einfluss auf die Weichteildichte bei Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese hat. Damit könnte der BMP-2 Signalweg als Ziel zur Beeinflussung der Kapselfibrosierung bei Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese dienen.

3 Diskussion

3.1 Vermeidbarkeit von Komplikationen

Sowohl medizinisch, als auch ökonomisch betrachtet, sollte der Prävention von Komplikationen in der Knieendoprothetik die größtmögliche Aufmerksamkeit gelten. Medizinisch stellen Komplikationen eine relevante Ursache für die Unzufriedenheit nach einer Knietotalendoprothese dar [12]. Neben der Herausforderung der Bereitstellung der medizinischen Infrastruktur für die steigenden Revisionszahlen [13], muss auch die damit verbundene steigende ökonomische Belastung des Gesundheitssystems berücksichtigt werden [19]. Folglich ist nicht die Behandlung, sondern die Vermeidung der Komplikation von zentraler Bedeutung für die Zukunft. Voraussetzung dafür ist die Information, ob es sich um eine vermeidbare oder unvermeidbare Komplikation handelt. Wird eine Komplikation als unvermeidbar oder nicht gezielt vermeidbar eingeschätzt, ist eine wirksame Prävention unmöglich. Hier bleibt dem Behandler nur die bestmögliche Therapie im Falle des Auftretens der Komplikation. Die Gruppe mit dem größten Potential zur Verbesserung stellen sicherlich die vermeidbaren Komplikationen dar. Eine suffiziente Prävention steigert die Patientenzufriedenheit mit gleichzeitiger Senkung der Revisionslast. Um jedoch eine effiziente Prävention durchführen zu können, ist die genaue Kenntnis der Ursache der Komplikation entscheidend. Erst dieses Wissen öffnet die Möglichkeiten, eine sinnvolle Präventionsstrategie für die individuellen Komplikationen zu entwickeln. In den vorliegenden Arbeiten wurden die Ursachen der relevanten mechanischen und biologischen Komplikationen analysiert und, wenn möglich, Lösungsstrategien zur Prävention entwickelt (siehe Abb. 3.1). Neben der Einschätzung der Vermeidbarkeit sollte eine systematische Analyse der Komplikation erfolgen. Nicht nur der Zeitpunkt im Behandlungsablauf, zu welchem eine Komplikation auftritt, ist von Relevanz, sondern auch die Art des Fehlers. Liegt ein systematischer Fehler vor, wird eine grundlegende Änderung der Prozedur erforderlich. Dies führt beim zufäl-

ligen Fehler nicht zu einer Verbesserung des Ergebnisses. Hier ist die Überprüfung der Prozedur und befundadaptierte Korrektur des Fehlers erfolgversprechend.

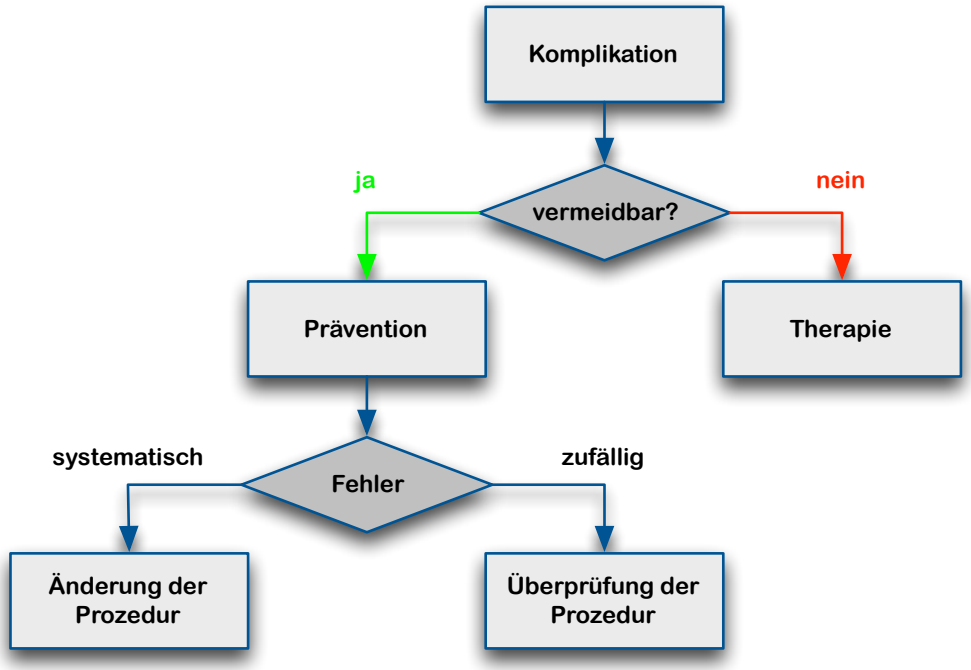

Abbildung 3.1: Algorithmus zur Analyse von Komplikationen

3.2 Analyse der relevanten Komplikationsursachen nach Knietotalendoprothese

3.2.1 Die Fehler bei der Positionierung des Implantates

Analysiert man die Malpositionierung, so erscheint es sinnvoll, die am weitesten verbreitete konventionelle OP-Technik zuerst zu betrachten. In der Koronarebene sind Ausreißer außerhalb der empfohlenen 3° in bis zu 31 % beschrieben [29, 30]. Betrachtet man, zu welchem Zeitpunkt diese Abweichung entsteht, so kommt zum einen die präoperative Planung und zum anderen die intraoperative Instrumentation in Frage. Die inzwischen standardisierte Planung anhand von Ganzbeinstandaufnahmen

konnte eine hohe Präzision in der Abbildung der tatsächlichen Anatomie zeigen, solange sie technisch korrekt ausgeführt ist. Das bedeutet, dass keine signifikante Rotation oder Flexion des Beines vorliegen sollte [104, 105]. Als relevante Quelle dieser Abweichung konnte im Abschnitt 2.1.1 die intraoperative Umsetzung der Planung identifiziert werden. Der tibiale Sägeschnitt zeigte in 22 %, der distal femorale Sägeschnitt in 59 % eine korrekturbedüftige Abweichung von $> 0{,}5°$ im Vergleich zur Planung. Die Ursache hierfür ist die Summe aus mehreren Faktoren. In Abhängigkeit von der manuellen Platzierung der Sägelehren kann eine Abweichung zur Planung resultieren [106, 107]. Anhand der Daten zeigt sich eine deutlich größere Zahl an Abweichungen für die distale Femurresektion im Vergleich zur Tibiaresektion. Darüber hinaus können das Spiel des Sägeblattes im Schnittblock und die Ablenkung des Sägeblattes im Knochen die Abweichung begründen [108–110]. Da es sich bei diesen Faktoren nicht um einen systematischen Fehler handelt, der stets zu einer Abweichung in eine Richtung führt, ist die Überprüfung der durchgeführten Resektionen erforderlich. Kann eine verlässliche Überprüfung der Resektionen etabliert werden, ist eine Korrektur möglich und somit die Fehlpositionierung in der konventionellen Technik als grundsätzlich vermeidbar zu beurteilen.
Patienten-spezifische Schnittblöcke wurden unter anderem als technische Lösungsstrategie entwickelt, um die Abweichungen der konventionellen Technik zu vermeiden [44, 46, 50, 54, 111]. Die Gründe für eine mögliche Verbesserung werden sowohl in einer erweiterten präoperativen Planung durch dreidimensionale Bildgebung, als auch in der Verbesserung der intraoperativen Instrumentation gesehen. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch bei Patienten-spezifischen Schnittblöcken relevante Abweichungen von der präoperativen Planung [42, 48, 52, 91, 112]. Somit können Patienten-spezifische Schnittblöcke nach aktueller Datenlage nicht als grundsätzlich suffiziente Prävention der Malpositionierung angesehen werden. Die in Frage kommenden Fehlerursachen sind vergleichbar zur konventionellen Instrumentation. Sowohl die präoperative Planung mit den zugrunde liegenden dreidimensionalen Bilddatensätzen, als auch die intraoperative Positionierung der Schnittblöcken können ursächlich sein. Als bildgebende Verfahren sind sowohl MRT, als auch CT verfügbar. Eine Unterscheidung wird dabei durch die Hersteller nicht vorgenommen, was in Anbetracht der sehr unterschiedlichen Darstellungsmöglichkeiten beider Verfahren durchaus verwundert. Im Abschnitt 2.1.2 wurde erstmals analysiert, ob das der Planung zugrunde liegende bildgebende Verfahren (MRT oder CT) die Genau-

igkeit der Implantatpositionierung beinflusst. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung MRT-basierter Patienten-spezifischer Schnittblöcke eine höhere Genauigkeit in der Koronarebene möglich macht. Wahrscheinliche Ursache ist, dass das MRT grundsätzlich besser geeignet ist, die teils noch von Knorpel überzogene Gelenkoberfläche, die als Referenz für die Schnittblöcke dient, abzubilden [113–117]. Im Abschnitt 2.1.2 konnte ebenfalls gezeigt werden, dass diese eine Verbesserung der Implantatpositionierung im Vergleich zur konventionellen Technik in allen drei Ebenen ermöglichen. Die intraoperative Positionierung kann jedoch akzidentell von der gewünschten Position abweichen und damit eine fehlerhafte Resektion zur Folge haben [41]. Da bei Patienten-spezifischen Schnittblöcken konventionelle Instrumente weitestgehend fehlen, wird häufig die Navigation zur intraoperativen Überprüfung der Schnittblockposition genutzt. Erstaunlicherweise zeigen die vorhandenen Studien zu diesem Vefahren deutliche Abweichungen zwischen geplanter und tatsächlicher Position [88–92]. Es bleibt unklar, ob es sich dabei um eine „echte“ Fehlposition oder abweichende Navigationsdaten handelt. Die publizierte Genauigkeit der Patienten-spezifischen Schnittblöcke lässt an einer echten Fehlpositionierung zweifeln [44, 46, 50, 54, 111]. Dies ist jedoch von enormer Bedeutung, da eine von der Navigation fälschlicherweise als fehlerhaft angezeigte Position zu einer fehlerhaften Resektion bei der Korrektur führen würde. Im Abschnitt 2.1.3 konnte erstmals gezeigt werden, dass die mittels Navigation erhobene intraoperative Schnittblockposition keine exakten Rückschlüsse auf die finale Implantatposition zulässt. Die Genauigkeit in der Ausführung der Resektionen und die Implantation durch den Operateur sind die Ursachen. Somit ist eine Malpositionierung hier ebenfalls als vermeidbar einzuschätzen.

3.2.2 Die frühzeitige aseptische und septische Lockerung

Die Lockerung einer Knietotalendoprothese kann in aseptische und septische Lockerung unterteilt werden. Als Komplikation sind dabei insbesondere die frühzeitigen aseptischen Lockerungen zu betrachten. Grundsätzlich ist neben einer optimalen Implantatausrichtung die sichere und anhaltende Fixation der Knietotalendoprothese entscheidend. Ist diese nicht gewährleistet, kann eine frühzeitige Lockerung, als Komplikation und Ursache der Unzufriedenheit des Patienten, die Folge sein [59]. Auch hier muss in der Ursachenanalyse wieder zwischen präoperativer Pla-

nung der Fixation und intraoperativer Umsetzung unterschieden werden. Präoperative patientenbezogene Risikofaktoren scheinen dabei keine entscheidende Rolle zu spielen [118]. Somit ist bereits präoperativ das Fixationsverfahren mit der besten Haltbarkeit zu favorisieren. Für die tibiale Komponente wird die zementierte Fixation bevorzugt [59]. Abhängig ist das Ergebnis demzufolge von der Qualität der intraoperativen Umsetzung. Als Qualitätskriterium kann unter anderem die Zementmanteldicke angesehen werden [119–123]. Die relevanten Einflussfaktoren dieser Zementierqualität sind jedoch nicht vollständig bekannt. Im Abschnitt 2.2.1 konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer Blutsperre eine Verbesserung der Zementmanteldicke der tibialen Komponente ermöglicht. Durch die Blutsperre wird ein trockenes und von Blut befreites spongiöses Knochenbett erzielt, das eine tiefere Penetration des PMMA-Zementes bewerkstelligt. Pulsatile Lavage und niedrig-visköser Zement erzielen einen ähnlichen Effekt [122, 124, 125]. Damit kann der Operateur durch die intraoperative Zementiertechnik entscheidenden Einfluss auf die Zementmanteldicke und wahrscheinlich die Haltbarkeit der Verbindung nehmen. Insofern ist auch eine frühzeitige Lockerung durch schlechte Fixation des Implantates als vermeidbar anzusehen.

Die septische Lockerung tritt in der Regel ebenfalls frühzeitig auf. Die effizienteste Möglichkeit, die septische Lockerung zu vermeiden, ist die Prävention der Ursache, also der Infektion. Betrachtet man die Ätiologie der periprothetischen Infektion, so sind im Gegensatz zu den mechanischen Komplikationen die patientenindividuellen Faktoren von großer Bedeutung. Auch hier kann zwischen präoperativen (patientenbezogenen) und intraoperativen (operationsbezogenen) Risikofaktoren unterschieden werden [75–77]. Die operationsbezogenen Faktoren sind bei moderner Operationstechnik und flächendeckend vorhandenen, hohen Hygienestandards nicht beliebig weiter reduzierbar. Das Verständnis um die individuellen präoperativen Risikofaktoren des Patienten ist hingegen bislang nicht ausreichend untersucht [75, 77]. Dabei beeinflusst der immunologische Status des Patienten zum Zeitpunkt der Operation die Infektionsrate, wie bei immunsupprimierten Patienten gezeigt werden konnte [75]. Die Bedeutung des CrP und eine Erhöhung dieses Parameters bei klinisch unaufälligem Befund vor einer Knietotalendoprothesen Implantation, ist derzeit unklar. Die Herausforderung in der Einordnung liegt darin, dass es neben bakteriellen Infektionen auch bei kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie dem kolorektalen Karzinom erhöht sein kann [126–129]. Im Abschnitt 2.2.2

wurde nachgewiesen, dass ein präoperativ über den Grenzwert von 0,5 mg/dl erhöhtes CrP auch bei klinisch unauffälligem Befund ein unabhängiger Risikofaktor für eine periprothetische Infektion ist. Ursächlich können sowohl schleichende Infektionen, als auch lokale Inflammationen sein. Mit diesem Wissen können Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko aufgrund eines erhöhten CrP bereits vor der Operation identifiziert werden. Damit ist das Auftreten einer Infektion in diesen Fällen wahrscheinlich als vermeidbar oder zumindest in der Anzahl reduzierbar einzuordnen.

3.2.3 Die Einflußfaktoren auf die Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese

Aufgrund der weitestgehend unbekannten Ätiologie ist die Analyse der primären Arthrofibrose grundsätzlich schwierig [84, 103, 130–132]. Es ist zwar bekannt, dass eine anhaltende Inflammation stattfindet, jedoch nicht, wodurch sie aufrecht erhalten wird. Hierfür kommen grundsätzlich eine zelluläre Dysregulation sowie lokale Faktoren in der Gelenkflüssigkeit in Frage. Im Abschnitt 2.3.1 konnte erstmals die Beteiligung von BMP-2 in der Pathogenese der primären Arthrofibrose nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich erhöhte BMP-2 Konzentrationen in der Gelenkflüssigkeit von Patienten mit Arthrofibrose nach Knietotalendoprothese. Zusätzlich induzierte der Kontakt mit dieser Gelenkflüssigkeit eine Hochregulation der Genexpression von BMP-2 in Synoyialzellen in vitro. BMP-2 ist ebenfalls als potenter Induktor von HO bekannt [99–102]. Obwohl bei Arthrofibrose meist konventionell-radiologisch keine HO sichtbar sind, konnten histologisch und per μ-CT kleine HO nachgewiesen werden [103]. Damit könnte die klinisch dominierende Bewegungseinschränkung durch BMP-2 induzierte HO unterstützt werden. Im Abschnitt 2.3.2 konnte ein direkter Zusammenhang zwischen BMP-2 Konzentration in der Gelenkflüssigkeit und radiologischer Dichte der Gelenkkapsel bei Arthrofibrose nachgewiesen werden. Die genaue Ätiologie und Pathogenese der Arthrofibrose kann nicht vollumfänglich erklärt werden. BMP-2 konnte jedoch als beteiligter Faktor identifiziert werden. Es bleibt aber unbekannt, ob BMP-2 Ausgangspunkt oder Folge der anhaltenden Inflammation ist und wie es beeinflusst werden kann. Damit muss die Arthrofibrose zum gegenwärtigen Zeitpunkt als unvermeidbar eingeschätzt werden.

3.3 Präventionsstrategien der relevanten Komplikationen nach Knietotalendoprothese

Die Prävention dieser Komplikationen erscheint aktuell als der aussichtsreichste Ansatz zur Steigerung der Patientenzufriedenheit. Betrachtet man dies systematisch für die Knieendoprothetik, so kann eine solche Präventionsstrategie an zwei unterschiedlichen Stellen greifen. Entscheidend ist die Art des vorliegenden Fehlers. Beim systematischen Fehler sollte die Prävention durch die grundsätzliche Änderung des Prozesses und beim zufälligen Fehler durch die verbesserte Überprüfung des Prozesses erfolgen. Der limitierende Faktor in der Praxis bleibt dabei die Praktikabilität. Nur eine einfache, breit verfügbare, effiziente und verlässliche Präventionsmaßnahme hat Aussicht auf eine regelhafte und breite Anwendung. Anhand dieser Kriterien und den Ergebnissen der vorliegenden Arbeiten können Präventionsstrategien für die relevanten biologischen und mechanischen Komplikationen erarbeitet werden.

3.3.1 Die Vermeidung der Fehlpositionierung des Implantates

Die Prävention der Malpositionierung erfordert, aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweise, eine getrennte Betrachtung von konventioneller Operationstechnik und Patienten-spezifischen Schnittblöcken. In der konventionellen Technik erscheint die Planung anhand konventioneller Röntgenaufnahmen - wenn korrekt ausgeführt - hinreichend präzise [104]. Die beste Planung ist jedoch nutzlos, wenn sie nicht intraoperativ umgesetzt werden kann [108]. Da die gefundenen Abweichungen keinen systematischen Fehler zeigen, kann die Prävention nur aus der Überprüfung der Resektionen bestehen. Während die tibiale Resektion durch einen extramedullären Ausrichtstab optisch einfach durch den Operateur kontrolliert werden kann, gestaltet sich die Überprüfung der femoralen Resektion schwierig. Eine extramedulläre Überprüfung ist nur unter Zuhilfenahme des Röntgens möglich und fehleranfällig [133–136]. Eine Technik zur intramedullären Überprüfung der distalen Femurresektion ist bislang nicht beschrieben. Dies verwundert insbesondere deswegen, weil die femorale Ausrichtung weit überwiegend intramedullär erfolgt. Anhand der Fehleranlyse der konventionellen Instrumentation wurde eine neue Technik zur intramedullären Überprüfung der distalen Femurresektion entwickelt. Auch die intramedulläre Überprüfung hat potentielle Abweichungsmöglichkeiten, verursacht

durch die Länge und Durchmesser des intramedullären Stabes, die Markraumweite sowie den Eintrittspunkt [106, 137, 138]. Die Überprüfung und Korrektur der Resektionen mit dieser neuen Technik zeigte eine Verbesserung des koronaren Alignments im Vergleich zur Literatur [30, 33, 139–141]. Die Rate an Ausreißern > 3° konnte dadurch auf 6,8 % reduziert werden, was deutlich unter den für die konventionelle Technik publizierten Werten liegt [29, 30]. Neben der nachgewiesenen Verbesserung des Alignments liegt der Vorteil dieser Präventionsstrategie in der einfachen, effektiven, strahlungsfreien und kostenlosen Anwendbarkeit. Die Fehleranalyse der Patienten-spezifischen Schnittblöcke zeigte hingegen, dass die Präventionsstrategie sowohl die präoperative Planung (Wahl des bildgebenden Verfahrens), als auch die intraoperative Umsetzung betreffen sollte. In der koronaren Ebene zeigte sich für das MRT eine höhere Genauigkeit als für das CT. Durch diese systematische Überlegenheit ist das MRT bei der Wahl des bildgebenden Planungsverfahrens zu bevorzugen. Mit Patienten-spezifischen Schnittblöcken ist eine präoperative Planung der Rotationsausrichtung erstmals möglich [142]. Grundsätzlich zeigte sich eine höhere Genauigkeit beider Schnittblock-Systeme in allen drei Ebenen der Implantatpositionierung im Vergleich zur konventionellen Technik. Die Änderung der Handlungsweise durch Nutzung von Patienten-spezifischen Schnittblöcken könnte somit grundsätzlich als Präventionsmaßnahme der Malpositionierung angesehen werden. Die Überlegenheit im Vergleich zur konventionellen Technik war zwar signifikant, die Effektstärke jedoch gering. Eine klinische Überlegenheit ist daher zweifelhaft, was durch die publizierte Literatur untermauert wird [55, 56]. Darüber hinaus kann mit der aktuellen Technik der Patienten-spezifischen Schnittblöcke die potentielle zufällige Fehlerquelle der intraoperativen Umsetzung (Fehlpositionierung der Schnittblöcke) nicht sicher vermieden werden. Trotz der in der Theorie vermeintlich präzisen Passform bleibt unklar, ob diese auch intraoperativ so exakt umgesetzt werden kann. Damit ist letztlich auch hier eine Überprüfung der Resektionen obligat. Da konventionelle Instrumente bei Patienten-spezifischen Schnittblöcken in der Regel wegfallen, wird zur Überprüfung der Schnittblockposition häufig die intraoperative Navigation verwendet. Diese zeigte jedoch erstaunlich große Abweichungen zur Planung [88–92]. Der durchgeführte Vergleich der intraoperativen Navigation mit der endgültigen Implantatposition zeigte keine hinreichende Übereinstimmung. Offensichtliche Gründe sind, dass die Position des Blockes nicht automatisch der Resektion und die Resektion nicht automatisch der finalen Implantatposition

entspricht [108–110]. Daher muss die intraoperative, navigierte Überprüfung der Schnittblock-Position als Präventionsmaßnahme der Fehlpositionierung abgelehnt werden. Die Nutzung der Navigation (zur Überprüfung der tatsächlichen Resektionen bei Patienten-spezifischen Schnittblöcken) oder die zusätzliche Nutzung von konventionellen Instrumenten erscheinen als simple und kostengünstige Präventionsmaßnahme hingegen geeignet.

3.3.2 Die Prävention der frühzeitigen aseptischen und septischen Lockerung

Da die Lockerung nur die physikalische Endstrecke verschiedener Komplikationen ist, muss die Prävention auf die individuelle Ursache der Lockerung absgestimmt werden. Für die aseptische Lockerung aufgrund einer unzureichenden Implantatfixation muss gleichermaßen die präoperative Planung und intraoperative Umsetzung berücksichtigt werden. In der Planung der Fixation ist eine zementierte tibiale Verankerung allgmein empfohlen [59]. Diese Verankerung ist jedoch abhängig von der intraoperativen Zementiertechnik. Die sofortige Stabilität wird hierbei durch Interdigitation des Zementes in die spongiöse Trabekelstruktur des Knochens erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass die Dicke des erreichten Zementmantels einen Einfluss auf die Stabilität hat [119–123]. Daraus folgend kann die intraoperative Präventionsstrategie einer unzureichenden Zementierung, mit daraus resultierender möglicher Frühlockerung, abgeleitet werden. Blut und Fett in den Trabekeln bilden den größten Widerstand gegen den eindringenden Zement. Erstmals konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die Verwendung der Blutsperre diesen Widerstand reduziert und eine Erhöhung der Zementmanteldicke der tibialen Komponente ermöglicht. Zudem sollte der Zement sowohl auf Knochen, als auch auf das Implantat aufgetragen werden [122]. Auch wenn dazu bislang keine Langzeitergebnisse vorliegen, ist davon auszugehen, dass sich die Rate an Frühlockerungen durch schlechte Zementierung damit reduzieren läßt. Darüber hinaus hat die dauerhafte Anwendung der Blutsperre auch Nachteile. Neben einem erhöhten Blutverlust können Schmerz, Bewegungseinschränkung und neurologische Schäden auftreten [64, 67, 68, 71, 143]. Eine möglichst kurze Nutzung kann die Nachteile reduzieren oder verhindern [144–146]. Die Inflation der Blutsperre nur zur Zementierung scheint als Präventionsstrategie der unzureichenden Zementein-

dringtiefe und gleichzeitiger Vermeidung der Nachteile erfolgversprechend. Da die Blutsperre eine weite Verbreitung hat, ist auch diese Maßnahme als einfach, effektiv und kostengünstig durchführbar einzuschätzen.
Die größere Herausforderung stellt zweifelsohne die Prävention der Infektion dar. Die Benennung einer singulären Präventionsstrategie wird den multiplen Einflussfaktoren sicher nicht gerecht. Während das CrP ein etabilierter Parameter in der postoperativen Infektionsdiagnostik ist, fehlen Daten zur präoperativen Wertigkeit [128, 147, 148]. Die durchgeführte Analyse konnte erstmals das präoperativ erhöhte CrP als unabhängigen Risikofaktor der periprothetischen Infektion identifizieren. Dass eine Infektion mit CrP-Erhöhung ein Risiko für eine periprothetische Infektion bedeutet, erscheint wenig innovativ. Aufgrund des elektiven Charakters einer Knietotalendoprothesen-Implantation stellt eine klinisch manifeste Infektion mit Erhöhung der Entzündungsparamter eine Kontraindikation zur Durchführung des Eingriffes dar. Das diagnostische Problem ist jedoch, dass das CrP sehr unspezifisch ist. Neben Infektionen können auch zahlreiche andere Erkrankungen eine CrP-Erhöhung verursachen [126–129]. Ohne klinisch eindeutige Infektion bleibt die Ungewissheit über die Ursache der CrP-Erhöhung und deren Konsequenz für die Operation. In der vorliegenden Arbeit war die CrP-Erhöhung jedoch mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden, unabhängig von der Ursache . Inwieweit das CrP als Surrogatparameter einer klinisch stummen Infektion oder einer systemischen aseptischen Inflammation anzusehen ist, konnte hier nicht differenziert werden. Unabhängig davon kann die präoperative Präventionsstrategie eindeutig formuliert werden. Eine präoperatives CrP $>$ 0,5 mg/dl stellt unhabhängig von der Ursache einen Risikofaktor für eine Infektion dar und sollte daher zum Absetzen der Operation führen. Da auch das CrP zu den in fast allen Kliniken standardisiert präoperativ erhobenen Laborparametern gehört, ist diese Präventionsmaßnahme ebenfalls ohne weiteren medizinischen oder finanziellen Aufwand in der Klinik implementierbar. Die intraoperative Prävention der Infektion kann sich nur durch konsequente Einhaltung der Hygienestandards verbessern. Hier ist aufgrund der natürlichen Keimlast von Luft, Operateur und Patient jedoch eine natürliche Grenze gesetzt [149–151]. Die meisten Maßnahmen konnten dabei keine signifikante Reduktion der Infektionsraten zeigen [152, 153]. Als veränderbar durch den Operateur ist aktuell am ehesten die Operationszeit zu werten [75]. Daher sind Maßnahmen wie zum Beispiel Patienten-spezifische Schnittblöcke, die zu einer Verkürzung

der Operationszeit beitragen sollen, unter dem Aspekt der Infektionsprävention zu befürworten. Darüber hinausgehende Schlussfolgerungen zur intraoperativen Infektionsprävention lassen sich nicht ableiten.

3.3.3 Die Identifikation von Einflussfaktoren in der Pathogenese der Arthrofibrose

Die primäre Arthrofibrose ist, aufgrund der gegenwärtig weitestgehend unbekannten Ätiologie und Pathogenese, als unvermeidbar einzuschätzen [84, 87]. Damit ist die Ableitung einer Präventionsstrategie mit dem bisherigen Wissen unmöglich. Erstmals konnte das proinflammatorische Zytokin BMP-2 als Schlüsselfaktor in Gelenkflüssigkeit, zellulärer Regulation und möglicher Induktion HO in der Gelenkkapsel identifiziert werden. Dies könnte bedeuten, dass das Maß an Bewegungseinschränkung von der Konzentration des proinflammatorischen BMP-2 abhängig ist. Eine Beeinflussung des BMP-2 Signalweges könnte folglich in Zukunft neue Ansätze zur Therapie und Prävention der Arthrofibrose ermöglichen. Weitere Studien der Zusammenhänge sind hier erforderlich. Dabei wird vor allem die Frage zu beantworten sein, ob die erhöhte BMP-2 Konzentration selbst Ursache der Arthrofibrose oder nur Surrogatparameter eines weiter unbekannten genetischen oder zellulären Prozesses ist. Sollte BMP-2 als ursächlicher Faktor bestätigt werden können, so wäre eine Identifikation von Risikopatienten durch präoperative Bestimmung von BMP-2 in der Gelenkflüssigkeit vorstellbar. Da aktuell keine sinnvolle Prävention der primären Arthrofibrose möglich ist, bleibt nur die Therapie der Erkrankung nach deren Auftreten. Diese besteht aktuell aus physiotherapeutischen Maßnahmen, Mobilisation unter Narkose, arthroskopischer Arthrolyse, offener Arthrolyse oder Revision der einliegenden Endoprothese [87]. Unabhängig von der Art der Therapie bleibt das Ergebnis jedoch meist unbefriedigend [87].

4 Zusammenfassung und Ausblick

Der endoprothetische Ersatz des Kniegelenkes ist der Goldstandard in der Therapie der fortgeschrittenen Gonarthrose. Trotzdem ist im Vergleich zur Hüftendoprothetik eine deutlich höhere Rate an unzufriedenen Patienten dokumentiert. Diese ist zu einem relevanten Teil durch das Auftreten von postoperativen Komplikationen verursacht. Durch die steigenden Implantationszahlen und schlechteren Ergebnisse der Revisionsoperationen kommt die Behandlung der Komplikation medizinisch und ökonomisch betrachtet zu spät. Die Prävention hingegen kann sowohl die Patientenzufriedenheit steigern, als auch die Revisionslast senken, erfordert aber die genaue Analyse der Komplikation. Neben der Ursache ist die Einschätzung der Vermeidbarkeit von relevanter Bedeutung. Während für vermeidbare Komplikationen Präventionsstrategien entwickelt werden können, bleibt für unvermeidbare Komplikationen nur die Therapie. Ziel dieser Arbeit war es, die relevanten Komplikationen in der Knieendoprothetik bezüglich ihrer Entstehung und Vermeidbarkeit zu analysieren. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollten Strategien zur Prävention dieser Komplikationen und damit zur Steigerung der Patientenzufriedenheit entwickelt werden. Als relevante Komplikationen wurden die Fehlpositionierung der Implantate, die frühzeitige aseptische Lockerung, die Infektion und die Arthrofibrose identifiziert.

Die Analyse zeigte nachweisbare Ursachen und Einflussfaktoren der jeweiligen Komplikation. In der konventionellen Operationstechnik kann besonders die Instrumentation der distalen Femurresektion zu einer Fehlpositionierung führen. Ausrichtung und Durchführung der Resektionen ergeben teils erhebliche Abweichungen von der Planung. Im Vergleich zur konventionellen Technik ermöglichen Patientenspezifische Schnittblöcke zwar eine Verbesserung des Alignments, zeigen jedoch Abweichungen untereinander. Hier konnte gezeigt werden, dass das MRT dem CT in der Planung überlegen ist. Damit hat die Auswahl des Planungsverfahrens direkten Einfluss auf die Genauigkeit der Implantatausrichtung. Als weitere Möglichkeit für

eine Fehlpositionierung konnten die intraoperative Positionierung des Patienten-spezifischen Schittblocks und erneut die Ausführung der Resektionen herausgearbeitet werden. Dies geht daraus hervor, dass die mittels Navigation überprüfte Position der Patienten-spezifischen Schnittblöcke keine Übereinstimmung mit der späteren Implantatposition zeigte.
Eine frühzeitige Lockerung kann sowohl aseptisch, als auch septisch begründet sein. Die Versagensursache bei frühzeitiger aseptischer Lockerung ist nach Ausschluss einer Fehlpositionierung in der Fixation des Implantates zu suchen. Im Bereich der tibialen Komponente erfolgt diese überwiegend zementiert. Die Einflussfaktoren der Zementierqualität sind folglich mögliche Ursachen einer frühzeitigen aseptischen Lockerung. Die Benutzung der Blutsperre konnte hier erstmals eine Verbesserung der Zementierqualität nachweisen. Die Ursache der septischen Lockerung ist die periprothetische Infektion. Operations- und patientenbezogene Faktoren stellen die wichtigsten Modulatoren des Risikos dar. Die durchgeführte Analyse zielte auf die Bedeutung dieser Risikofaktoren für die periprothetische Infektion. Eine präoperative Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CrP) $> 0{,}5$ mg/dl war mit einem erhöhten postoperativen Infektionsrisiko verbunden.
Da die Ursachen der primären Arthrofibrose weitestgehend unbekannt sind, steht die Erforschung möglicher Einflussfaktoren und Regulationsmechanismen im Vordergrund. Aufgrund der bereits nachgewiesenen pathologischen Inflammation wurden Genexpressionsmuster und Zytokine der Inflammation bevorzugt betrachtet. Das proinflammatorische Zytokin Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) konnte als Einflussfaktor in der Gelenkflüssigkeit und der Genregulation von Synovialzellen bei Arthrofibrose identifiziert werden. Die Konzentration des BMP-2 in der Gelenkflüssigkeit zeigte darüber hinaus eine lineare Korrelation mit der Zunahme der Fibriosierung der Gelenkkapsel.
Eine effektive Präventionsstrategie kann nur bei grundsätzlicher Vermeidbarkeit einer Komplikation funktionieren. Als Resultat der Analyse können Fehlpositionierung, frühzeitige aseptische Lockerung durch unzureichende Fixation und periprothetische Infektion grundsätzlich als vermeidbar oder zumindest in der Anzahl verminderbar angesehen werden. Bei jeder vermeidbaren Komplikation ist die Zuordnung hilfreich, ob sie durch einen systematischen oder einen zufälligen Fehler verursacht wird. Während der systematische Fehler durch die grundlegende Änderung des Prozesses behoben wird, ist zur Vermeidung des zufälligen Fehlers eine

vermehrte Prozesskontrolle notwendig.
Der zufällige Fehler in der Positionierung der Femurkomponente in der konventionellen Technik erfordert die Intensivierung der Kontrolle als Präventionsstrategie. Hierfür wurde ein neues Verfahren zur intraoperativen Überprüfung der Resektion entwickelt. Die Effektivität der Präventionsstrategie zeigte sich in einer Verbesserung der Genauigkeit in der Koronarebene. Die Abweichung in der Planung der verschiedenen Patienten-spezifischen Schnittblöcke ist als systematischer Fehler zu werten. Da das MRT dem CT in der Darstellung überlegen ist, sollte dies bei der Auswahl des Planungsverfahrens bevorzugt werden. Fehler bei der Positionierung der Patienten-spezifischen Schnittblöcke sind zufällige Fehler und bedürfen der Kontrolle der Positionierung. Die dafür genutzte Überprüfung der Schnittblock-Position mittels Navigation zeigte jedoch keine Übereinstimmung mit der späteren Implantatposition. Daher ist die isolierte Navigation der Schnittblock-Position als Präventionsstrategie nicht ausreichend. Die Erweiterung der Prozesskontrolle muss hier aus der zusätzlichen Überprüfung der Resektionen und Implantatposition bestehen.
Die optimierte Zementiertechnik stellt die wichtigste Präventionsstrategie der unzureichenden Fixation und frühzeitigen aseptischen Lockerung dar. Durch Änderung des Zementierprozesses kann dieser systematische Fehler möglicherweise vermieden werden. Da die Blutsperre die Zementierqualität verbessert, ist das Zementieren unter Blutsperre als Prävention zu betrachten. Die Vermeidung der septischen Lockerung besteht in der Prävention der Infektion. Das als Surrogatparameter eines erhöhten Infektionsrisikos identifizierte CrP ist als systematische Fehlerursache einzuordnen. Die notwendige Änderung der Handlungsweise zur Prävention besteht eindeutig in der Verschiebung der elektiven Operation bei präoperativer CrP-Erhöhung $> 0{,}5$ mg/dl.
Im Gegensatz zu den vorherigen Komplikationen ist die Arthrofibrose mit dem gegenwärtigen Wissensstand als unvermeidbar anzusehen. Eine sinnvolle Präventionsstrategie der Arthrofibrose ist daher nicht vorhanden. Eine kausale Therapie lässt sich aus der vorliegenden Arbeit nicht ableiten. In der genetischen Regulation der Inflammation und in der Pathogenese der Kapselfibrosierung konnte BMP-2 nachgewiesen werden. Ein zukünftiger Therapieansatz könnte in der Modulation des BMP-2 Signalweges bestehen.
Ziel aller Präventionsmaßnahmen ist die Steigerung der Patientenzufriedenheit.

Dies ist das übergeordnete Kriterium, an dem sich jedes elektive Operationsverfahren messen lassen muss. Dabei sollten neben den Komplikationen auch die bestehenden Limitationen der Knietotalendoprothese als nicht biologischer Ersatz berücksichtigt werden. In Zukunft sind daher sowohl die Vermeidung von Komplikationen, als auch die Optimierung der Implantate und Operationstechniken zu beachten. Thematisch werden die Schwerpunkte in der *Individualisierung* und der *Biologisierung* der Knieendoprothetik liegen.

Die Individualisierung betrifft Design und Ausrichtung der Komponenten. Zukünftige Designs werden daran gemessen werden, ob sie die individuelle, natürliche Kinematik rekonstruieren können und dabei gleichzeitig eine ausreichende Sicherheit in der Anwendung ermöglichen. In der Ausrichtung wird die bislang apodiktisch geforderte Wiederherstellung einer geraden Beinachse zunehmend durch eine individuelle Ausrichtung ersetzt werden [154, 155]. Die Herausforderung wird in der Definition des zu erreichenden Ziels in einem degenerativ veränderten Gelenk bestehen. Dafür sind die aktuell ausschließlich statischen Betrachtungen allein ungeeignet, so dass ergänzende dynamische und funktionelle Untersuchungen zukünftig notwendig sein werden. Für die Umsetzung einer individuellen Planung können die Ergebnisse dieser Arbeit helfen, die richtige Technologie zu identifizieren.

Die biologischen Faktoren finden bei dieser überwiegend mechanischen Betrachtung keine ausreichende Berücksichtigung. Unter Biologisierung ist die Beachtung der relevanten biologischen Faktoren, die die Knieendoprothetik beeinflussen, zu verstehen. Ansatzpunkte können Modifikationen von Material und Oberfläche sein, die eine verbesserte Fixation oder ossäre Integration ermöglichen. Durch Oberflächenbeschichtungen könnten die aktuell bioinerten Implantate mit einer individuellen biologischen Funktion ausgestattet werden. Eine Verbesserung des Einwachsverhaltens durch Wachstumsfaktoren oder die Infektionsprophylaxe durch Antibiotika sind dabei denkbar. Neben den lokalen biologischen Wechselwirkungen wird das Verständnis der systemischen Risikofaktoren weiter an Bedeutung für Risikostratefizierung und Optimierung der Patientenvorbereitung gewinnen.

Neben der kontinuierlichen Verbesserung der Knieendoprothetik dürfen die zunehmenden Erwartungen der Patienten an Aktivität und Lebensqualität nicht außer acht gelassen werden. Deren Erfüllung ist eine wichtige Determinante der Zufriedenheit [156]. Um eine weitere Steigerung zu erreichen, wird die Anpassung dieser Erwartungen an die realen Ergebnisse des Operationsverfahrens notwendig sein.

Literatur

[1] Carr A, Robertsson O, Graves S, Price A, Arden N, Judge A, Beard D (2012) Knee replacement. *Lancet* 379(9823): 1331–40.

[2] Fibel KH, Hillstrom HJ, Halpern BC (2015) State-of-the-Art management of knee osteoarthritis. *World J Clin Cases* 3(2): 89–101.

[3] Hamel MB, Toth M, Legedza A, Rosen MP (2008) Joint replacement surgery in elderly patients with severe osteoarthritis of the hip or knee: decision making, postoperative recovery, and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 168(13): 1430–40.

[4] Argenson JNA, Parratte S, Ashour A, Saintmard B, Aubaniac JM (2012) The outcome of rotating-platform total knee arthroplasty with cement at a minimum of ten years of follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 94(7): 638–44.

[5] Bistolfi A, Lee GC, Deledda D, Rosso F, Berchialla P, Crova M, Massazza G (2014) NexGen® LPS mobile bearing total knee arthroplasty: 10-year results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(8): 1786–92.

[6] Victor J, Ghijselings S, Tajdar F, Van Damme G, Deprez P, Arnout N, Van Der Straeten C (2014) Total knee arthroplasty at 15-17 years: does implant design affect outcome? *Int Orthop* 38(2): 235–41.

[7] Fleming P (1926) Robert Liston, the first professor of clinical surgery at UCH. *University College Magazine* 1: 76–185.

[8] Brand RA, Mont MA, Manring MM (2011) Biographical sketch: Themistocles Gluck (1853-1942). *Clin Orthop Relat Res* 469(6): 1525–7.

[9] Bozic KJ, Grosso LM, Lin Z, Parzynski CS, Suter LG, Krumholz HM, Lieberman JR, Berry DJ, Bucholz R, Han L, Rapp MT, Bernheim S, Drye EE (2014) Variation in hospital-level risk-standardized complication rates following elective primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 96(8): 640–7.

[10] Pabinger C, Berghold A, Boehler N, Labek G (2013) Revision rates after knee replacement. Cumulative results from worldwide clinical studies versus joint registers. *Osteoarthritis Cartilage* 21(2): 263–8.

[11] Gandhi R, Santone D, Takahashi M, Dessouki O, Mahomed NN (2013) Inflammatory predictors of ongoing pain 2 years following knee replacement surgery. *Knee* 20(5): 316–8.

[12] Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, Mahomed NN, Charron KDJ (2010) Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res* 468(1): 57–63.

[13] Culliford D, Maskell J, Judge A, Cooper C, Prieto-Alhambra D, Arden NK, COASt Study Group (2015) Future projections of total hip and knee arthroplasty in the UK: results from the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoarthritis Cartilage* 23(4): 594–600.

[14] Hooper G, Lee AJJ, Rothwell A, Frampton C (2014) Current trends and projections in the utilisation rates of hip and knee replacement in New Zealand from 2001 to 2026. *N Z Med J* 127(1401): 82–93.

[15] Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 89(4): 780–5.

[16] McElroy MJ, Pivec R, Issa K, Harwin SF, Mont MA (2013) The effects of obesity and morbid obesity on outcomes in TKA. *J Knee Surg* 26(2): 83–8.

[17] Memtsoudis SG, González Della Valle A, Besculides MC, Gaber L, Sculco TP (2008) In-hospital complications and mortality of unilateral, bilateral, and revision TKA: based on an estimate of 4,159,661 discharges. *Clin Orthop Relat Res* 466(11): 2617–27.

[18] Sadoghi P, Liebensteiner M, Agreiter M, Leithner A, Böhler N, Labek G (2013) Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers. *J Arthroplasty* 28(8): 1329–32.

[19] Lavernia C, Lee DJ, Hernandez VH (2006) The increasing financial burden of knee revision surgery in the United States. *Clin Orthop Relat Res* 446: 221–6.

[20] Greidanus NV, Peterson RC, Masri BA, Garbuz DS (2011) Quality of life outcomes in revision versus primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 26(4): 615–20.

[21] Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, Shastri S, Jacoby SM (2002) Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today? *Clin Orthop Relat Res* (404): 7–13.

[22] Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, Tokarski AT, Parvizi J (2014) Why are total knee arthroplasties failing today–has anything changed after 10 years? *J Arthroplasty* 29(9): 1774–8.

[23] Gromov K, Korchi M, Thomsen MG, Husted H, Troelsen A (2014) What is the optimal alignment of the tibial and femoral components in knee arthroplasty? *Acta Orthop* 85(5): 480–7.

[24] Kim YH, Park JW, Kim JS, Park SD (2014) The relationship between the survival of total knee arthroplasty and postoperative coronal, sagittal and rotational alignment of knee prosthesis. *Int Orthop* 38(2): 379–85.

[25] Lombardi Jr AV, Berend KR, Ng VY (2011) Neutral mechanical alignment: a requirement for successful TKA: affirms. *Orthopedics* 34(9): 504–6.

[26] Abdel MP, Oussedik S, Parratte S, Lustig S, Haddad FS (2014) Coronal alignment in total knee replacement: historical review, contemporary analysis, and future direction. *Bone Joint J* 96-B(7): 857–62.

[27] Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Ohashi H, Takaoka K (2009) TKA sagittal alignment with navigation systems and conventional techniques vary only a few degrees. *Clin Orthop Relat Res* 467(4): 1000–6.

[28] Bell SW, Young P, Drury C, Smith J, Anthony I, Jones B, Blyth M, McLean A (2014) Component rotational alignment in unexplained painful primary total knee arthroplasty. *Knee* 21(1): 272–7.

[29] Brin YS, Nikolaou VS, Joseph L, Zukor DJ, Antoniou J (2011) Imageless computer assisted versus conventional total knee replacement. A Bayesian meta-analysis of 23 comparative studies. *Int Orthop* 35(3): 331–9.

[30] Mason JB, Fehring TK, Estok R, Banel D, Fahrbach K (2007) Meta-analysis of alignment outcomes in computer-assisted total knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 22(8): 1097–106.

[31] Bäthis H, Perlick L, Tingart M, Lüring C, Zurakowski D, Grifka J (2004) Alignment in total knee arthroplasty. A comparison of computer-assisted surgery with the conventional technique. *J Bone Joint Surg Br* 86(5): 682–7.

[32] Hasegawa M, Yoshida K, Wakabayashi H, Sudo A (2011) Minimally invasive total knee arthroplasty: comparison of jig-based technique versus computer navigation for clinical and alignment outcome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19(6): 904–10.

[33] Tingart M, Lüring C, Bäthis H, Beckmann J, Grifka J, Perlick L (2008) Computer-assisted total knee arthroplasty versus the conventional technique: how precise is navigation in clinical routine? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 16(1): 44–50.

[34] Cheng T, Zhang G, Zhang X (2011) Imageless navigation system does not improve component rotational alignment in total knee arthroplasty. *J Surg Res* 171(2): 590–600.

[35] Cheng T, Zhao S, Peng X, Zhang X (2012) Does computer-assisted surgery improve postoperative leg alignment and implant positioning following total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized controlled trials? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(7): 1307–22.

[36] Han HS, Seong SC, Lee S, Lee MC (2006) Rotational alignment of femoral components in total knee arthroplasty: nonimage-based navigation system versus conventional technique. *Orthopedics* 29(10 Suppl): 148–51.

[37] Matziolis G, Pfitzner T, Thiele K, Matziolis D, Perka C (2011) Influence of the position of the fibular head after implantation of a total knee prosthesis on femorotibial rotation. *Orthopedics* 34(10): 610–4.

[38] Cip J, Widemschek M, Luegmair M, Sheinkop MB, Benesch T, Martin A (2014) Conventional versus computer-assisted technique for total knee arthroplasty: a minimum of 5-year follow-up of 200 patients in a prospective randomized comparative trial. *J Arthroplasty* 29(9): 1795–802.

[39] Clayton AW, Cherian JJ, Banerjee S, Kapadia BH, Jauregui JJ, Harwin SF, Mont MA (2014) Does the use of navigation in total knee arthroplasty affect outcomes? *J Knee Surg* 27(3): 171–5.

[40] Kamat YD, Aurakzai KM, Adhikari AR, Matthews D, Kalairajah Y, Field RE (2009) Does computer navigation in total knee arthroplasty improve patient outcome at midterm follow-up? *Int Orthop* 33(6): 1567–70.

[41] Tibesku CO, Hofer P, Portegies W, Ruys CJM, Fennema P (2013) Benefits of using customized instrumentation in total knee arthroplasty: results from an activity-based costing model. *Arch Orthop Trauma Surg* 133(3): 405–11.

[42] Barrett W, Hoeffel D, Dalury D, Mason JB, Murphy J, Himden S (2014) In-vivo alignment comparing patient specific instrumentation with both conventional and computer assisted surgery (CAS) instrumentation in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 29(2): 343–7.

[43] Chen JY, Yeo SJ, Yew AKS, Tay DKJ, Chia SL, Lo NN, Chin PL (2014) The radiological outcomes of patient-specific instrumentation versus conventional total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(3): 630–5.

[44] Daniilidis K, Tibesku CO (2013) Frontal plane alignment after total knee arthroplasty using patient-specific instruments. *Int Orthop* 37(1): 45–50.

[45] MacDessi SJ, Jang B, Harris IA, Wheatley E, Bryant C, Chen DB (2014) A comparison of alignment using patient specific guides, computer navigation and conventional instrumentation in total knee arthroplasty. *Knee* 21(2): 406–9.

[46] Ng VY, DeClaire JH, Berend KR, Gulick BC, Lombardi Jr AV (2012) Improved accuracy of alignment with patient-specific positioning guides compared with manual instrumentation in TKA. *Clin Orthop Relat Res* 470(1): 99–107.

[47] Noble Jr JW, Moore CA, Liu N (2012) The value of patient-matched instrumentation in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 27(1): 153–5.

[48] Nunley RM, Ellison BS, Zhu J, Ruh EL, Howell SM, Barrack RL (2012) Do patient-specific guides improve coronal alignment in total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* 470(3): 895–902.

[49] Parratte S, Pagnano MW, Trousdale RT, Berry DJ (2010) Effect of postoperative mechanical axis alignment on the fifteen-year survival of modern, cemented total knee replacements. *J Bone Joint Surg Am* 92(12): 2143–9.

[50] Ast MP, Nam D, Haas SB (2012) Patient-specific instrumentation for total knee arthroplasty: a review. *Orthop Clin North Am* 43(5): 17–22.

[51] Mannan A, Smith TO, Sagar C, London NJ, Molitor PJA (2015) No demonstrable benefit for coronal alignment outcomes in PSI knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015 [Epub Mar 19]: doi:10.1016/j.otsr.2014.12.018.

[52] Victor J, Dujardin J, Vandenneucker H, Arnout N, Bellemans J (2014) Patient-specific guides do not improve accuracy in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Clin Orthop Relat Res* 472(1): 263–71.

[53] Tibesku CO, Innocenti B, Wong P, Salehi A, Labey L (2012) Can CT-based patient-matched instrumentation achieve consistent rotational alignment in knee arthroplasty? *Arch Orthop Trauma Surg* 132(2): 171–7.

[54] Thienpont E, Schwab PE, Fennema P (2014) A systematic review and meta-analysis of patient-specific instrumentation for improving alignment of the components in total knee replacement. *Bone Joint J* 96-B(8): 1052–61.

[55] Anderl W, Pauzenberger L, Kölblinger R, Kiesselbach G, Brandl G, Laky B, Kriegleder B, Heuberer P, Schwameis E (2014) Patient-specific instrumentation improved mechanical alignment, while early clinical outcome was comparable to conventional instrumentation in TKA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014 [Epub Oct 19]: doi:10.1007/s00167–014–3345–2.

[56] Nam D, Park A, Stambough JB, Johnson SR, Nunley RM, Barrack RL (2015) The Mark Coventry Award: Custom Cutting Guides Do Not Improve Total Knee Arthroplasty Clinical Outcomes at 2 Years Followup. *Clin Orthop Relat Res* 2015 [Epub Feb 25]: doi:10.1007/s11999–015–4216–y.

[57] Kretzer JP, Reinders J, Sonntag R, Hagmann S, Streit M, Jeager S, Moradi B (2014) Wear in total knee arthroplasty–just a question of polyethylene?: Metal ion release in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 38(2): 335–40.

[58] Schwiesau J, Fritz B, Kutzner I, Bergmann G, Grupp TM (2014) CR TKA UHMWPE wear tested after artificial aging of the vitamin E treated gliding component by simulating daily patient activities. *Biomed Res Int* 2014 [Epub Nov 20]: doi:10.1155/2014/567374.

[59] Lombardi Jr AV, Berasi CC, Berend KR (2007) Evolution of tibial fixation in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 22(4 Suppl 1): 25–9.

[60] Nakama GY, Peccin MS, Almeida GJM, Lira Neto OdA, Queiroz AAB, Navarro RD (2012) Cemented, cementless or hybrid fixation options in total knee arthroplasty for osteoarthritis and other non-traumatic diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD006193.

[61] Sierra RJ, Timperley JA, Gie GA (2009) Contemporary cementing technique and mortality during and after Exeter total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 24(3): 325–32.

[62] Friedman RJ, Friedrich LV, White RL, Kays MB, Brundage DM, Graham J (1990) Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* (260): 17–23.

[63] Alcelik I, Pollock RD, Sukeik M, Bettany-Saltikov J, Armstrong PM, Fismer P (2012) A comparison of outcomes with and without a tourniquet in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty* 27(3): 331–40.

[64] Li B, Wen Y, Wu H, Qian Q, Lin X, Zhao H (2009) The effect of tourniquet use on hidden blood loss in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 33(5): 1263–8.

[65] Tai TW, Lin CJ, Jou IM, Chang CW, Lai KA, Yang CY (2011) Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19(7): 1121–30.

[66] Tetro AM, Rudan JF (2001) The effects of a pneumatic tourniquet on blood loss in total knee arthroplasty. *Can J Surg* 44(1): 33–8.

[67] Abdel-Salam A, Eyres KS (1995) Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomised study. *J Bone Joint Surg Br* 77(2): 250–3.

[68] Ledin H, Aspenberg P, Good L (2012) Tourniquet use in total knee replacement does not improve fixation, but appears to reduce final range of motion. *Acta Orthop* 83(5): 499–503.

[69] Marson BM, Tokish JT (1999) The effect of a tourniquet on intraoperative patellofemoral tracking during total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 14(2): 197–9.

[70] Parmet JL, Berman AT, Horrow JC, Harding S, Rosenberg H (1993) Thromboembolism coincident with tourniquet deflation during total knee arthroplasty. *Lancet* 341(8852): 1057–8.

[71] Vandenbussche E, Duranthon LD, Couturier M, Pidhorz L, Augereau B (2002) The effect of tourniquet use in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 26(5): 306–9.

[72] Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ (2006) The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br* 88(7): 943–8.

[73] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J (2008) Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 466(7): 1710–5.

[74] Trampuz A, Zimmerli W (2005) Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 135(17-18): 243–51.

[75] Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, Mabry T, Steckelberg J, Thompson R (2012) The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33(8): 774–81.

[76] Mejia E, Williams A, Long M (2015) Decreasing prosthetic joint surgical site infections: an interdisciplinary approach. *AORN J* 101(2): 213–22.

[77] Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW (2013) Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am* 95(9): 775–82.

[78] Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, Frommelt L, Burdelski C, Wurster S, Scherpe S, Davies AP, Harris LG, Horstkotte MA, Knobloch JKM, Ragunath C, Kaplan JB, Mack D (2007) Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus aureus isolated from prosthetic hip and knee joint infections. *Biomaterials* 28(9): 1711–20.

[79] McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirtliff M, Kathju S, Stoodley P (2014) Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiol* 9(8): 987–1007.

[80] Lister JL, Horswill AR (2014) Staphylococcus aureus biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Front Cell Infect Microbiol* 4: 178.

[81] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351(16): 1645–54.

[82] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S (2015) Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res* 473(1): 8–14.

[83] Barrack RL, Engh G, Rorabeck C, Sawhney J, Woolfrey M (2000) Patient satisfaction and outcome after septic versus aseptic revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 15(8): 990–3.

[84] Freeman TA, Parvizi J, Della Valle CJ, Steinbeck MJ (2009) Reactive oxygen and nitrogen species induce protein and DNA modifications driving arthrofibrosis following total knee arthroplasty. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2(1): 5.

[85] Yercan HS, Sugun TS, Bussiere C, Ait Si Selmi T, Davies A, Neyret P (2006) Stiffness after total knee arthroplasty: prevalence, management and outcomes. *Knee* 13(2): 111–7.

[86] Scuderi GR (2005) The stiff total knee arthroplasty: causality and solution. *J Arthroplasty* 20(4 Suppl 2): 23–6.

[87] Fitzsimmons SE, Vazquez EA, Bronson MJ (2010) How to treat the stiff total knee arthroplasty?: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 468(4): 1096–106.

[88] Conteduca F, Iorio R, Mazza D, Ferretti A (2014) Patient-specific instruments in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 38(2): 259–65.

[89] Ensini A, Timoncini A, Cenni F, Belvedere C, Fusai F, Leardini A, Giannini S (2014) Intra- and post-operative accuracy assessments of two different patient-specific instrumentation systems for total knee replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(3): 621–9.

[90] Klatt BA, Goyal N, Austin MS, Hozack WJ (2008) Custom-fit total knee arthroplasty (OtisKnee) results in malalignment. *J Arthroplasty* 23(1): 26–9.

[91] Lustig S, Scholes CJ, Oussedik SI, Kinzel V, Coolican MRJ, Parker DA (2013) Unsatisfactory accuracy as determined by computer navigation of VISIONAIRE patient-specific instrumentation for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(3): 469–73.

[92] Scholes C, Sahni V, Lustig S, Parker DA, Coolican MRJ (2014) Patient-specific instrumentation for total knee arthroplasty does not match the pre-operative plan as assessed by intra-operative computer-assisted navigation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(3): 660–5.

[93] Maistrelli GL, Antonelli L, Fornasier V, Mahomed N (1995) Cement penetration with pulsed lavage versus syringe irrigation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* (312): 261–5.

[94] Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, Windhagen H, Lukasz A (2015) Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection And High-Grade Septic Failure. *Clin Infect Dis* 2015 [Epub Apr 13]: doi:10.1093/cid/civ286.

[95] Pepys MB, Hirschfield GM (2003) C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111(12): 1805–12.

[96] Esler CN, Lock K, Harper WM, Gregg PJ (1999) Manipulation of total knee replacements. Is the flexion gained retained? *J Bone Joint Surg Br* 81(1): 27–9.

[97] Bieger R, Kappe T, Fraitzl CR, Reichel H (2013) The aetiology of total knee arthroplasty failure influences the improvement in knee function. *Arch Orthop Trauma Surg* 133(2): 237–41.

[98] Kim GK, Mortazavi SMJ, Parvizi J, Purtill JJ (2012) Revision for stiffness following TKA: a predictable procedure? *Knee* 19(4): 332–4.

[99] Klammert U, Nickel J, Würzler K, Klingelhöffer C, Sebald W, Kübler AC, Reuther T (2009) Biological activity of a genetically modified BMP-2 variant with inhibitory activity. *Head Face Med* 5: 6.

[100] Toom A, Arend A, Gunnarsson D, Ulfsparre R, Suutre S, Haviko T, Selstam G (2007) Bone formation zones in heterotopic ossifications: histologic findings and increased expression of bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factors beta2 and beta3. *Calcif Tissue Int* 80(4): 259–67.

[101] Yoshikawa H, Yoshioka K, Nakase T, Itoh K (2009) Stimulation of ectopic bone formation in response to BMP-2 by Rho kinase inhibitor: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 467(12): 3087–95.

[102] Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, Krettek C (2011) Heterotopic ossifications following implant surgery–epidemiology, therapeutical approaches and current concepts. *Semin Immunopathol* 33(3): 273–86.

[103] Freeman TA, Parvizi J, Dela Valle CJ, Steinbeck MJ (2010) Mast cells and hypoxia drive tissue metaplasia and heterotopic ossification in idiopathic arthrofibrosis after total knee arthroplasty. *Fibrogenesis Tissue Repair* 3: 17.

[104] Dexel J, Kirschner S, Günther KP, Lützner J (2014) Agreement between radiological and computer navigation measurement of lower limb alignment. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 22(11): 2721–7.

[105] Hauschild O, Konstantinidis L, Baumann T, Niemeyer P, Suedkamp NP, Helwig P (2010) Correlation of radiographic and navigated measurements of TKA limb alignment: a matter of time? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18(10): 1317–22.

[106] Nuño-Siebrecht N, Tanzer M, Bobyn JD (2000) Potential errors in axial alignment using intramedullary instrumentation for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 15(2): 228–30.

[107] Reed SC, Gollish J (1997) The accuracy of femoral intramedullary guides in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 12(6): 677–82.

[108] Belvedere C, Ensini A, Leardini A, Bianchi L, Catani F, Giannini S (2007) Alignment of resection planes in total knee replacement obtained with the conventional technique, as assessed by a modern computer-based navigation system. *Int J Med Robot* 3(2): 117–24.

[109] Kim TK, Chang CB, Kang YG, Chung BJ, Cho HJ, Seong SC (2010) Execution accuracy of bone resection and implant fixation in computer assisted minimally invasive total knee arthroplasty. *Knee* 17(1): 23–8.

[110] Yau WP, Chiu KY (2008) Cutting errors in total knee replacement: assessment by computer assisted surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 16(7): 670–3.

[111] Nam D, McArthur BA, Cross MB, Pearle AD, Mayman DJ, Haas SB (2012) Patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty: a review. *J Knee Surg* 25(3): 213–9.

[112] Koch PP, Müller D, Pisan M, Fucentese SF (2013) Radiographic accuracy in TKA with a CT-based patient-specific cutting block technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21(10): 2200–5.

[113] Bousson V, Lowitz T, Laouisset L, Engelke K, Laredo JD (2012) CT imaging for the investigation of subchondral bone in knee osteoarthritis. *Osteoporos Int* 23 Suppl 8: 861–5.

[114] Chan WP, Lang P, Stevens MP, Sack K, Majumdar S, Stoller DW, Basch C, Genant HK (1991) Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity. *AJR Am J Roentgenol* 157(4): 799–806.

[115] Kalke RJ, Di Primio GA, Schweitzer ME (2012) MR and CT arthrography of the knee. *Semin Musculoskelet Radiol* 16(1): 57–68.

[116] Roemer FW, Crema MD, Trattnig S, Guermazi A (2011) Advances in imaging of osteoarthritis and cartilage. *Radiology* 260(2): 332–54.

[117] Smith TO, Drew BT, Toms AP, Donell ST, Hing CB (2012) Accuracy of magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and computed tomography for the detection of chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(12): 2367–79.

[118] Cherian JJ, Jauregui JJ, Banerjee S, Pierce T, Mont MA (2015) What Host Factors Affect Aseptic Loosening After THA and TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2015 [Epub Feb 26]: doi:10.1007/s11999–015–4220–2.

[119] Bert JM, McShane M (1998) Is it necessary to cement the tibial stem in cemented total knee arthroplasty? *Clin Orthop Relat Res* (356): 73–8.

[120] Peters CL, Craig MA, Mohr RA, Bachus KN (2003) Tibial component fixation with cement: full- versus surface-cementation techniques. *Clin Orthop Relat Res* (409): 158–68.

[121] Schlegel UJ, Bishop NE, Püschel K, Morlock MM, Nagel K (2015) Comparison of different cement application techniques for tibial component fixation in TKA. *Int Orthop* 39(1): 47–54.

[122] Vanlommel J, Luyckx JP, Labey L, Innocenti B, De Corte R, Bellemans J (2011) Cementing the tibial component in total knee arthroplasty: which technique is the best? *J Arthroplasty* 26(3): 492–6.

[123] Walker PS, Soudry M, Ewald FC, McVickar H (1984) Control of cement penetration in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* (185): 155–64.

[124] Clarius M, Hauck C, Seeger JB, James A, Murray DW, Aldinger PR (2009) Pulsed lavage reduces the incidence of radiolucent lines under the tibial tray of Oxford unicompartmental knee arthroplasty: pulsed lavage versus syringe lavage. *Int Orthop* 33(6): 1585–90.

[125] Krause WR, Krug W, Miller J (1982) Strength of the cement-bone interface. *Clin Orthop Relat Res* (163): 290–9.

[126] Buchbinder S, Kratzsch J, Fiedler GM, Yar V, Brügel M, Leichtle A, Weber W, Alexander H, Matthes G, Thiery J (2008) Body weight and oral contraceptives are the most important modulators of serum CRP levels. *Scand J Clin Lab Invest* 68(2): 140–4.

[127] Buess T, Ludwig C (1995) Diagnostic value of C-reactive protein in comparison with erythrocyte sedimentation as routine admission diagnostic test. *Schweiz Med Wochenschr* 125(4): 120–4.

[128] Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP (2007) Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 89(7): 1409–16.

[129] Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S, Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group (2006) Plasma C-reactive protein and risk of colorectal cancer in a nested case-control study: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15(4): 690–5.

[130] Jackson G, Waldman BJ, Schaftel EA (2008) Complications following quadriceps-sparing total knee arthroplasty. *Orthopedics* 31(6): 547.

[131] Lavernia C, Cardona D, Rossi MD, Lee D (2008) Multimodal pain management and arthrofibrosis. *J Arthroplasty* 23(6 Suppl 1): 74–9.

[132] Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M, Tartarone M (2009) Stiffness in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol* 10(3): 111–8.

[133] Callaghan JJ, Liu SS, Warth LC (2006) Computer-assisted surgery: a wine before its time: in the affirmative. *J Arthroplasty* 21(4 Suppl 1): 27–8.

[134] Engh GA, Petersen TL (1990) Comparative experience with intramedullary and extramedullary alignment in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 5(1): 1–8.

[135] Laskin RS (1984) Alignment of total knee components. *Orthopedics* 7(1): 62–72.

[136] Teter KE, Bregman D, Colwell Jr CW (1995) The efficacy of intramedullary femoral alignment in total knee replacement. *Clin Orthop Relat Res* (321): 117–21.

[137] Baldini A, Adravanti P (2008) Less invasive TKA: extramedullary femoral reference without navigation. *Clin Orthop Relat Res* 466(11): 2694–700.

[138] Ma B, Rudan J, Chakravertty R, Grant H (2009) Computer-assisted Fluoro-Guide navigation of unicompartmental knee arthroplasty. *Can J Surg* 52(5): 379–85.

[139] Blakeney WG, Khan RJK, Wall SJ (2011) Computer-assisted techniques versus conventional guides for component alignment in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 93(15): 1377–84.

[140] Matziolis G, Krocker D, Weiss U, Tohtz S, Perka C (2007) A prospective, randomized study of computer-assisted and conventional total knee arthroplasty. Three-dimensional evaluation of implant alignment and rotation. *J Bone Joint Surg Am* 89(2): 236–43.

[141] Yau WP, Chiu KY, Zuo JL, Tang WM, Ng TP (2008) Computer navigation did not improve alignment in a lower-volume total knee practice. *Clin Orthop Relat Res* 466(4): 935–45.

[142] Heyse TJ, Tibesku CO (2014) Improved femoral component rotation in TKA using patient-specific instrumentation. *Knee* 21(1): 268–71.

[143] Zhang Y, Li L, Wang J, Li ZH, Shi ZJ (2013) Do patients benefit from tourniquet in arthroscopic surgeries of the knee? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21(5): 1125–30.

[144] Barwell J, Anderson G, Hassan A, Rawlings I, Barwell NJ (1997) The effects of early tourniquet release during total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind study. *J Bone Joint Surg Br* 79(2): 265–8.

[145] Manén Berga F, Novellas Canosa M, Anglès Crespo F, Bernal Dzekonski J (2002) Effect of ischemic tourniquet pressure on the intensity of postoperative pain. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 49(3): 131–5.

[146] Worland RL, Arredondo J, Angles F, Lopez-Jimenez F, Jessup DE (1997) Thigh pain following tourniquet application in simultaneous bilateral total knee replacement arthroplasty. *J Arthroplasty* 12(8): 848–52.

[147] Nilsdotter-Augustinsson A, Briheim G, Herder A, Ljunghusen O, Wahlström O, Ohman L (2007) Inflammatory response in 85 patients with loosened hip prostheses: a prospective study comparing inflammatory markers in patients with aseptic and septic prosthetic loosening. *Acta Orthop* 78(5): 629–39.

[148] Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP (1999) Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 81(5): 672–83.

[149] Meding JB, Klay M, Healy A, Ritter MA, Keating EM, Berend ME (2007) The prescreening history and physical in elective total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 22(6 Suppl 2): 21–3.

[150] Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R (2005) Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 87(6): 844–50.

[151] Ritter MA (1989) Intraoperative controls for bacterial contamination during total knee replacement. *Orthop Clin North Am* 20(1): 49–53.

[152] Der Tavitian J, Ong SM, Taub NA, Taylor GJS (2003) Body-exhaust suit versus occlusive clothing. A randomised, prospective trial using air and wound bacterial counts. *J Bone Joint Surg Br* 85(4): 490–4.

[153] Farber NJ, Chen AF, Bartsch SM, Feigel JL, Klatt BA (2013) No infection reduction using chlorhexidine wipes in total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 471(10): 3120–5.

[154] Bellemans J (2011) Neutral mechanical alignment: a requirement for successful TKA: opposes. *Orthopedics* 34(9): 507–9.

[155] Bellemans J, Colyn W, Vandenneucker H, Victor J (2012) The Chitranjan Ranawat award: is neutral mechanical alignment normal for all patients? The concept of constitutional varus. *Clin Orthop Relat Res* 470(1): 45–53.

[156] Noble PC, Fuller-Lafreniere S, Meftah M, Dwyer MK (2013) Challenges in outcome measurement: discrepancies between patient and provider definitions of success. *Clin Orthop Relat Res* 471(11): 3437–45.

Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. N.P. Haas, Geschäftsführender Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité, für meine berufliche Ausbildung und umfassende Unterstützung dieser Arbeit. Die von ihm geschaffenen Strukturen und gelebten Konzepte des CMSC waren und sind der Motor meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit.

Meinem Mentor und Lehrer Herrn Univ.-Prof. Dr. C. Perka, Ärztlicher Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité, gilt ebenfalls mein außerordentlicher Dank. Er trägt maßgeblichen Anteil an meiner beruflichen und auch persönlichen Entwicklung. Die Vermittlung der stets kritischen Auseinandersetzung mit dem eigenen Handeln und Denken ist mir stets Vorbild gewesen und hat die Durchführung der vorliegenden Arbeiten erst möglich gemacht. Besonderer Dank gilt ihm für das stets im Voraus investierte Vertrauen in meine Person.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. G.N. Duda, Leiter des Julius Wolff Instituts der Charité, für die wissenschaftlichen Denkanstöße und den stets fruchtbaren Austausch in der Diskussion.

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Matziolis, Ärztlicher Direktor des Waldkrankenhaus Rudolf Elle in Eisenberg, bedanken. Er hat mein wissenschaftliches Interesse geweckt.

Ich danke Dipl.-Inf. S. Mangat, Dr. P. von Roth, PD Dr. B. Preininger, Dr. A. Hoburg und Dr. S. Geissler für ihre Freundschaft und die Begleitung dieses Weges.

Mein persönlichster Dank gilt meiner Frau Dr. Berit Pfitzner. Sie hat mich immer bedingungslos unterstützt und mir den notwendigen Rückhalt gegeben.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- 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,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum	Unterschrift