

**Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik,
Universitätsmedizin Rostock
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. Wolfram Mittelmeier)**

Habilitationsschrift

**Präklinische und klinische Testung einer bikondylären
Knieendoprothese mit einer neuartigen keramischen
Femurkomponente**

zur Erlangung des akademischen Grades des
doctor medicinae habilitatus (Dr. med. habil.)
an der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von: Dr. med. Philipp Bergschmidt
geb. am 08. Juni 1977 in Bernau
aus 18055 Rostock

Rostock, den 20. Juli 2013

Gutachter:

Prof. Dr. med. Wolfram Mittelmeier
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Universitätsmedizin Rostock
Doberaner Strasse 142
18057 Rostock

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson
Direktor der Klinik
Campus Grosshadern
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Marchioninstr. 15
81377 München

Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka
Klinik für Orthopädie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Chariteplatz 1
10117 Berlin

Datum der Verteidigung: 16. Dezember 2013

	Seite
1. Einleitung	
1.1 Klinische Bedeutung der Knieendoprothetik	1
1.2 Historischer Überblick über die Knieendoprothetik	2
1.3 Werkstoffe	4
1.4 Allergien gegen Implantatmaterialien	6
1.5 Biomechanik des gesunden und endoprothetisch versorgten Kniegelenkes	8
1.6 Abrieb, Implantatfixation und aseptische Lockerung	11
1.7. Problemstellung und Zielsetzung	12
2. Material und Methoden	
2.1 Keramisches Knieendoprothesensystem	16
2.2 Präklinische Testung	17
2.2.1 Finite-Elemente-Analyse	18
2.2.2 Weiterentwicklung der Operationsinstrumentarien	22
2.2.3 Abriebtestung	23
2.2.4 Testung des Adhäsionsverhalten des Knochenzement-Implantat-Interfaces unter worst case Bedingungen	25
2.3 Klinische Testung	31
2.3.1 Prospektive klinische Multicenter Studie der keramischen Knieendoprothese	31
2.3.2 Prospektive vergleichende Studie mit metallischen Implantaten	33
2.3.3 Operationstechnik	35
2.3.4 Nachbehandlung	36
2.3.5 Klinische Evaluation	36
2.3.6 Radiologische Evaluation	38
2.3.7 Statistische Auswertung der klinischen Studien	39

	Seite
3. Ergebnisse	
3.1 Präklinische Ergebnisse des Implantatsystems	41
3.1.1 Ergebnisse der Finite-Elemente-Analyse	41
3.1.2 Modifikation der Operationstechnik und des Instrumentariums	44
3.1.3 Abrieb von keramischen Femurkomponenten unter Drittkörperverschleiß	48
3.1.4 Knochenzement-Implantat-Adhäsion unter worst case Bedingungen	52
3.2 Klinische Ergebnisse des Implantatsystems	58
3.2.1 Klinische Ergebnisse der Multicenter Studie	58
3.2.2 Radiologische Ergebnisse der Multicenter Studie	62
3.2.3 Klinische Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten	64
3.2.4 Radiologische Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten	68
3.2.5 Klinische Ergebnisse bei Allergien gegen Implantatmaterialien	71
4. Diskussion	
4.1 Eigenschaften des keramischen Implantatwerkstoffes - Bedeutung für das Operationsverfahren und in vivo Belastung	75
4.2 Bedeutung des Abrieb und Drittkörperverschleiß	80
4.3 Materialbedingte Besonderheiten des Knochenzement-Implantat-Interfaces und Einfluss von worst case Bedingungen	85
4.4 Beurteilungskriterien der klinischen Ergebnisse	91
4.5 Klinische und radiologische Ergebnisse im Vergleich zu metallischen Implantaten	94
4.6 Ausblick	100

	Seite
5. Zusammenfassung	103
6. Literaturverzeichnis	106
7. Anhang	
Auflistung der eigenen Originalarbeiten zur Thematik der Habilitationsschrift	119
Abkürzungsverzeichnis	121
Danksagung	123

1. Einleitung

1.1 Klinische Bedeutung der Knieendoprothetik

Die Häufigkeit von Kniegelenksarthrosen nimmt durch erhöhte Prävalenzraten im Alter und die stetig steigende Lebenserwartung der Bevölkerung zu. In einer Erhebung des Robert Koch-Institutes konnte nach Auswertung von 6205 Datensätzen eine Prävalenz der Arthrose in mindestens einer Gelenkregion von insgesamt 28 Prozent bestimmt werden. Von den unter 30-Jährigen ist dabei nur jeder zwanzigste an Arthrose erkrankt, bei den über 60-Jährigen jedoch jeder zweite [129].

Neben den persönlichen Beschwerden des Patienten mit zunehmender Schmerzsymptomatik, Instabilität und Steifigkeit des betroffenen Gelenkes, besitzt die Arthrose auch eine hohe sozioökonomische Bedeutung mit enormen Kosten für das Gesundheitswesen.

Nach Ausschöpfung aller konservativen und operativen Maßnahmen bleibt der endoprothetische Kniegelenkersatz häufig die einzige Möglichkeit, Schmerzfreiheit und Gelenkfunktion wieder herzustellen sowie vorhandene Deformitäten zu korrigieren. Die Wiederaufnahme der Selbstversorgung sowie der individuellen Alltagsaktivitäten sind dabei primäres Ziel für den Patienten.

Statistische Erhebungen bei Versicherten der Gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zeigen eine Zunahme von Primärimplantation von Knieendoprothesen zwischen 2003 und 2009 um 53%. Nach Hochrechnungen der Daten auf die bundesdeutsche Bevölkerung ist jährlich von 175 tausend Implantationen von Knieendoprothesen in Krankenhäusern auszugehen [14].

Die Knieendoprothetik hat mit den stetig steigenden Implantationszahlen ein hohes Maß an Sicherheit erlangt, dennoch bleiben implantatassoziierte und perioperative Risiken bestehen [12,21,71]. Hauptursache für limitierte Standzeiten von Knieendoprothesen ist neben Malpositionierung und –dimensionierung, Infektionen und Hypersensitivitätsreaktionen gegen Implantatbestandteile, die Partikel-induzierte aseptische Implantatlockerung [11,12,71,130,137]. Ein weiteres

Problem stellen die begrenzten Standzeiten von Knieendoprothesen bei jüngeren Patienten dar. In der Erfassung des schwedischen Endoprothesenregisters zeigte sich eine signifikant höhere kumulative Revisionsrate für Patienten unter 65 Jahren [8]. Gründe hierfür liegen möglicherweise in einem erhöhten Aktivitätslevel, einem höheren Anspruch auf Schmerzfreiheit, aber auch in einem Gesundheitsstatus, der eine erhöhte Anzahl von Revisionsoperationen zulässt.

Unter Beachtung dieser Aspekte ist vor jeder endoprothetischen Versorgung eine Nutzen-Risiko-Abschätzung des operativen Eingriffes durch den Arzt, aber auch durch den Patienten unerlässlich. Funktionelle und subjektive Beschwerden des Patienten müssen neben der eindeutigen radiologischen Diagnose einer Kniegelenkarthrose für die Indikationsstellung zur endoprothetischen Versorgung berücksichtigt werden.

Stetige Verbesserungen der Implantatfixierung, der Gleitpaarungen sowie des Implantatdesigns einschließlich der Kinematik führten zu einem Anstieg der Implantationszahlen künstlicher Kniegelenke [8,14]. Der Endpunkt der Entwicklung ist aber noch keineswegs erreicht, zumal die Gleitpaarung Metall-Polyethylen bisher in der Knieendoprothetik unangefochten als Standard gilt, während sie in der Hüftendoprothetik bereits weitgehend durch Keramik-Kombinationen abgelöst wurde [160].

1.2 Historischer Überblick über die Knieendoprothetik

Im 19. Jahrhundert waren Amputationen und Resektionsinterpositionsarthroplastiken (Fascia lata) die einzigen Möglichkeiten schwere Gelenkdestruktionen unterschiedlicher Ätiologie operativ zu behandeln [104,144]. Versuche mit einer xenogenen Transplantation von Kniegelenken (Schweine) brachten nur unzufriedenstellende Ergebnisse [85].

Der erste künstliche Kniegelenkersatz aus Elfenbein wurde 1890 durch Themistokles Gluck in Berlin bei einem Patienten mit Kniegelenktuberkulose implantiert und scheiterte aufgrund einer perioperativen Infektion [51,52].

Ende der 1930er Jahre konnte mit Vitallium (Kobalt-Chrom-Molybdänlegierung) als verträgliches Material ein großer Fortschritt beim künstlichen Kniegelenkersatz erzielt werden [143]. Ab 1950 konnten erste Annäherungen an eine normale Kniegelenkkinematik durch Implantation von Scharnier-, Oberflächen- und Schlittenendoprothesen erreicht werden [9,92,156].

Mit der Einführung von Polymethylmetacrylat (PMMA) als Knochenzement zur Verankerung der Prothesenkomponenten 1959 und dem „low-friction“ Prinzip mit einer Gleitpaarung Metall und Polyethylen 1972 durch Charnley wurde der Weg zur „modernen“ Kniegelenkendoprothese gebahnt [33,34,158].

Das bikondyläre Oberflächenersatzsystem von Walker, Ranawat und Insall 1979 zeichnete sich nun durch eine geringe Knochenresektion, hohe Kongruenz, Erhalt des physiologischen Bewegungsumfanges und eine Stabilität des Kniegelenkes in Abhängigkeit der anatomischen Bandverhältnisse aus [64,122].

H. Mittelmeier publizierte erfolgsversprechende Langzeitergebnisse mit Keramik-Keramik-Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik [95]. Parallel wurde von Langer 1972 der erste tibiale Oberflächenersatz aus Keramik implantiert, welche aber keine Verbreitung fand (Abb. 1.2.1) [82].



Abb. 1.2.1: Radiologisches Bild (Kniegelenk in 2 Ebenen) des ersten tibialen Oberflächenersatzes aus Keramik [82].

Die positiven Ergebnisse mit modularen bikondylären Oberflächenersatzsystemen Ende der 1970er Jahre führten zum ersten Oberflächenersatz mit keramischer Tibia- und Femurkomponente in Kombination mit einem Polyethyleninlay durch Oonishi Anfang der 1980er Jahre [108,109]. Die hohen Raten an Lockerungssäumen insbesondere um die tibiale Komponente und frühzeitiges Implantatversagen bei zementfreier Implantation waren jedoch nicht befriedigend [108]. Nachfolgende Konzepte mit Keramiken in der Knieendoprothetik nutzten vorwiegend keramische Femurkomponenten und waren limitiert durch hohe Produktionskosten, Schwierigkeiten bei der Implantatfixation an den Knochen und die Brüchigkeit des Materials [5,87].

1.3 Werkstoffe

Im Gegensatz zu Hüftendoprothesen ist die Werkstoffauswahl bei Knieendoprothesen deutlich eingeschränkt [117]. Als Goldstandard gelten heutzutage Kobalt-Chrom-Legierungen (Co28Cr6Mo) für die femorale Komponente, ultrahochmolekulares Standard-Polyethylen (UHMWPE) für das Inlay und Kobalt-Chrom- oder Titanlegierungen für die tibiale Komponente. Einen Kompromiss zwischen kleinster möglicher Baugröße sowie Funktionalität und Bauteilsicherheit zu finden, stellt die Weiterentwicklung von Knieendoprothesen bei der reduzierten Werkstoffauswahl vor eine Herausforderung [117]. Hohe mechanischen Belastungen am Kniegelenk führen auch heute noch zu Materialbrüchen der tibialen und femoralen Komponente, insbesondere wenn eine knöchernerne Abstützung des Implantates fehlt [2,145].

Mit der zunehmenden Bedeutung der Hypersensibilitätsreaktionen gegenüber metallischen Bestandteilen stehen bei der Implantation oder Revision von künstlichen Kniegelenken folgende Lösungsmöglichkeiten zur Verfügung [11,137]:

- Verwendung von nicht-sensitiven metallischen Implantatmaterialien (z.B. Zirkon-Niob (ZrNb) -Legierungen)
- metallische Werkstoffe nach Maskierung der Implantatoberfläche mittels geeigneter anti-allergischer Beschichtung (z.B. mit TiN)
- Implantatkomponenten ohne metallische Bestandteile (z.B. Keramik und Voll-Polyethylen)

Titanlegierungen besitzen eine sehr gute Biokompatibilität [11]. Aufgrund der Anfälligkeit gegenüber Reibkorrosion und der vergleichsweise geringen Verschleißbeständigkeit können „unbehandelte“ Titanwerkstoffe in tribologisch stark beanspruchten Arealen des künstlichen Kniegelenkes, z.B. der femoralen Gleitfläche, nicht eingesetzt werden [117]. Jedoch stehen unterschiedliche Verfahren zur Oberflächenmodifikation und somit zur Erhöhung der Verschleißbeständigkeit zur Verfügung [49,138].

Als Oberflächenbeschichtung für Implantate aus Titan- oder Kobalt-Chrom-Legierungen kommen keramische Ti(Nb)N-Beschichtungen zur Anwendung [49,138]. Gekennzeichnet durch eine Schichtdicke im μm -Bereich wurde im klinischen Einsatz von einem partiellen Schichtversagen unter dem Einwirken von Drittkörpern (Partikeln) bei TiN- beschichteten Hüftköpfen berichtet [120]. Hüftköpfe aus Oxinium[®] zeigten ebenso ein partielles Oberflächenversagen [76] (Abb.1.3.1). In Verschleißuntersuchungen am Kniesimulator zeigen sich im Vergleich zu unbeschichteten Komponenten jedoch deutliche geringere Verschleißraten an TiN-beschichteten Femur- und Polyethylen-komponenten [11].

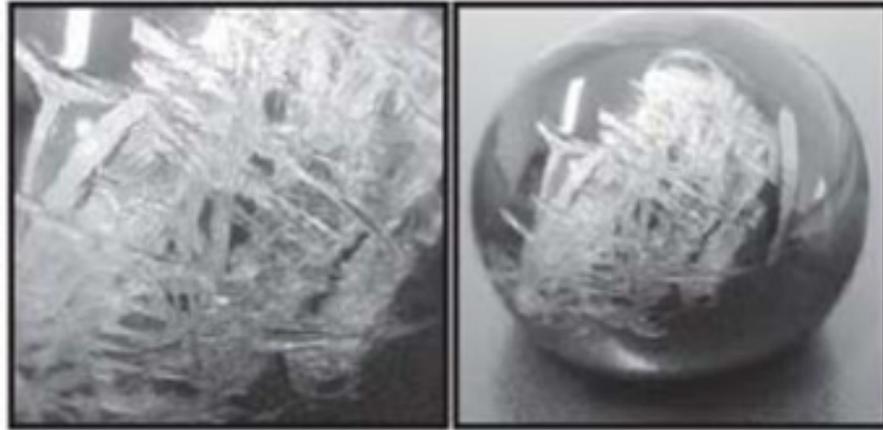


Abb. 1.3.1: Partielles Versagen der keramischen Oberfläche von Hüftköpfen aus Oxinium® nach Hüftendoprothesenluxation [76].

Die mittlerweile weltweite Verwendung von keramischen Implantaten in der Hüftendoprothetik ist durch eine hohe chemische und mechanische Stabilität, der extremen Abrieb- und Korrosionsbeständigkeit aufgrund fehlender elektrochemischer Reaktionsfähigkeit und der sehr guten tribologischen Eigenschaften begründet [154]. Als negatives Charakteristikum ist die hohe Sprödigkeit und geringe Schadenstoleranz der Oxidkeramiken zu nennen [101,139]. Die Knieendoprothetik erfordert geometrische Formen, insbesondere die femorale Komponente, welche zu ungünstigen Kontaktbedingungen und hohen Spannungskonzentrationen in der Nähe der Resektionskanten, mit der Gefahr des Implantatbruches, führen kann. Neue Mischkeramiken für die Knieendoprothetik wie Biolox® Delta mit verbesserten Materialeigenschaften oder Oxinium®-Implantate mit keramischer ZrO₂-Oberfläche werden derzeit in klinischen Verlaufsbeobachtungen evaluiert [11,25].

1.4 Allergien gegen Implantatmaterialien

Der biologische Effekt von Abriebpartikeln ist abhängig vom Material selbst, der Oberfläche und von der Menge des Abriebs [71]. Alleine schon durch die in das Gewebe abgegebenen Metallionen sowie Partikel werden Gewebereaktionen bis zur Ausbildung von Granulomen und Osteolysen mit der Folge aseptischer Implantatlockerungen induziert [94,153].

Zusätzlich können aber auch allergische Reaktionen das körpereigene Gewebe beeinträchtigen.

Die Inzidenz allergischer Reaktionen an der Haut beträgt vor allem bei Chrom-Kobalt-Nickel Legierungen bis zu 20% [137]. Die Kontaktallergierate in der Allgemeinbevölkerung liegt im Mittel bei 13,1% für Nickel (Frauen 20,4%, Männer 5,8%) sowie 3% gegenüber Kobalt und 1% gegenüber Chrom [44]. In einer groß angelegten Studie des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken zeigt sich zudem eine ausgeprägte Alters- und Geschlechterabhängigkeit bei allergischen Reaktionen gegenüber Nickel und Kobalt. Demnach beträgt die Häufigkeit einer Metallunverträglichkeit gegenüber Nickel beim weiblichen Geschlecht unter 40 Jahren 32,5% und älter als 40 Jahre 13,2%. Männliche Patienten weisen hingegen lediglich 6,2% (<40Jahre) bzw. 4,6% (>40 Jahre) Kontaktallergien gegenüber Nickel auf [124]. Zusätzlich werden Allergien gegenüber Knochenzementbestandteile (Acrylate und auch bei deren Polymerisation verwendete Additiva, wie N,N-Dimethyl-p-Toluidin, Benzoylperoxid und Hydrochinon, sowie antibiotische Zusätze, Farbstoffe und Röntgenkontrastmittel) beschrieben [135].

Das Einbringen von Fremdmaterialien z.B. im Rahmen des künstlichen Gelenkersatzes induziert eine Immunantwort, welche von den Materialeigenschaften und der Sensitivität des Patienten abhängt [136]. Im Falle einer spezifischen Sensibilisierung gegenüber Implantatbestandteilen können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von lokalisierten und generalisierten Exanthenen, Urtikaria und Schwellungen bis hin zur aseptischen Implantatlockerung und aseptischen Osteomyelitis auftreten [124,135,137].

Es handelt es sich hierbei um eine Hypersensibilitätsreaktion vom Spättyp nach Coombs und Gell (Typ-IV-Reaktion) [136]. Obwohl noch nicht hinreichend geklärt, wird histologisch, gemäß der Konsensusklassifikation, von einer exzessiven lymphozytären/plasmazellulären Infiltration in einer Typ I oder IV Neosynovialitis, ähnlich der partikelinduzierten aseptischen Lockerung, ausgegangen [78]. Die Zuordnung zum Typ I oder IV ist dabei abhängig von der Anzahl der Abriebpartikel (Abb. 3.2.5.3).

Eine weitere Beziehung konnte zwischen Abriebpartikeln bei Metall-Metall-Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik und dem Vorhandensein von einer Pseudotumor ähnlichen Gewebereaktionen nachgewiesen werden [151]. Diese werden histologisch als “aseptic lymphocyte-dominated-vasculitis-associated lesion” (ALVAL) oder “lymphocyte-dominated-immunological answer“ (LYDIA) beschrieben [151]. Im Gegensatz zur Typ IV Hypersensitivitätsreaktion zeigt das histologische Bild einer ALVAL eine reduzierte Quantität von Abriebpartikeln und Makrophagen sowie eine erhöhte Anzahl von Lymphozyten. Auch klinisch zeigte sich bei Patienten mit ALVAL nach Wechsel der Gleitpartner auf eine Keramik-Polyethylen-Kombination eine Verbesserung der initial bestehenden Symptome (Belastungsschmerz, Gelenkerguss), wohingegen bei Patienten nach Revisionsoperation auf eine erneute Metall-Metall-Gleitpaarung keine Reduzierung der Symptome nachweisbar war [151]. Revisionsoperationen mit Implantatwechsel auf anti-allergische Komponenten in der Knieendoprothetik bei Patienten mit positiver Epikutantestung auf Implantatbestandteile zeigen ebenfalls gute klinische Ergebnisse [24].

1.5 Biomechanik des gesunden und endoprothetisch versorgten Kniegelenkes

Die Kinematik beschreibt die Bewegungen von Körpern im Raum. Bewegungen in der kinematischen Funktionseinheit des Kniegelenkes laufen nach mathematischen und geometrischen Gesetzmäßigkeiten ab und sind nicht ein zufälliges Zusammenspiel anatomischer Strukturen [91,99].

Bereits 1836 beschrieb Weber erstmals die Biomechanik eines Kniegelenkes als Roll-Gleitbewegung [99,149]. In Abhängigkeit des Flexionsgrades ändert sich das Verhältnis zwischen Rollen und Gleiten von 1:2 bei Beginn auf 1:4 im Maximum der Flexion. Zusätzlich tritt eine Rotation auf. Dabei wandern die Rotationszentren vor allem am lateralen Tibiaplateau nach posterior (sog. negatives Roll-back), d.h. in der Transversalebene verschiebt sich der laterale Kontaktpunkt bei einer Flexion von 0° auf 120° um ca. 20 mm nach dorsal, während der mediale nahezu konstant bleibt [50,116]. In voller Extension kommt es schließlich

zur Schlussrotation (10°), bedingt durch die Verlängerung der medialen Kondyle um einen Kreisringsektor (50°) nach ventral und das radiär dazu angeordnete hintere Kreuzband [91]. Diese Schlussrotation ist Voraussetzung für eine vollständige Streckbarkeit des Kniegelenkes und vergrößert zudem die Auflagefläche zwischen Femur und Tibia [99]. Erst durch ein exaktes Zusammenspiel des vorderen und hinteren Kreuzbandes sowie der Seitenbänder in Kombination mit der anatomischen Formgebung des Tibiaplateaus, den Menisci und der Femurkondylen kann die Verschmelzung zwischen Abrollen und Drehgleiten zum sog. Rollgleiten stattfinden [67]. Aus mechanischer Sicht liegen im Kniegelenk somit 6 Freiheitsgrade vor [62]:

1. Rotation um eine medio-laterale Achse (Extension/Flexion)
2. Rotation um eine anterior-posteriorer Achse (Varus-Valgus-Verkipfung)
3. Rotation um eine kranio-kaudale Achse (Drehung)
4. Translation zwischen Femur und Tibia in sagittaler Ebene
5. Translation zwischen Femur und Tibia in transversaler Ebene
6. Distraction und Kompression in kranio-kaudaler Richtung

Unter Berücksichtigung der Komplexität der Kinematik am gesunden Kniegelenk entsteht durch die Implantation einer Knieendoprothese eine spezielle und veränderte Belastungs- und Bewegungssituation. Dieses kann abhängig vom jeweiligen Design der Knieendoprothese und individuellen Voraussetzungen des natürlichen Kniegelenkes zu veränderten Freiheitsgraden und Bewegungsachsen führen. Die Anpassung der Kinematik durch Einstellung der dreidimensionalen Orientierung des Gelenkes im Knochenlager stellt intraoperativ hohe Anforderungen an den Operateur. Dabei spielen vor allem die Berücksichtigung der Weichteilverhältnisse, propriozeptive sowie biomechanische Aspekte eine wesentliche Rolle [96].

Die Nachbildung der natürlichen Kinematik nach endoprothetischen Kniegelenkersatz steht seit Jahrzehnten im Fokus der Implantatentwicklung. Aus geometrischen Gründen konnte das natürliche individuelle Roll-Gleitverhalten bisher nicht nachgebildet werden. Daher

verschieben sich die Gelenkkontakte bei Knieendoprothesen nur geringfügig und ein Rollgleiten bzw. negatives Roll-back findet nicht statt [96]. Zusätzlich konnte bei numerischen Simulationen und Messungen mit instrumentierten Knieendoprothesen eine in der Frontalebene in Richtung des medialen Tibiaplateaus verschobene Lastaufteilung nachgewiesen werden [43,86].

Bei der Implantation eines bikondylären Oberflächenersatzes wird das vordere Kreuzband reseziert. Die Stabilität des Kniegelenkes muss daher vom verbleibenden Bandapparat sichergestellt werden. Bestimmte konstruktive Merkmale an den Oberflächenendoprothesen können zusätzlich stabilisierend wirken. Auch im Hinblick auf eine Kontaktflächenanpassung und Druckverteilung werden bei Oberflächenendoprothesen im allgemeinen kongruente Designs mit aneinander angepassten Krümmungsradien zwischen Femurkomponente und Polyethyleninlay (Single-Kurve bzw. Single-Radius) und weniger kongruente Designs (Multi-Radius) verwendet [96].

Die Kongruenz der Gleitpartner bewirkt:

1. homogen belastete Kontaktflächen zur Verringerung der Materialbeanspruchungen und des daraus resultierenden Abriebs.
2. Stabilisierung über den gesamten Bewegungsumfang, aber dadurch eine Einschränkung der Bewegungsfreiheit und Reduzierung des negativen Roll-back.

Oberflächendesigns mit weniger kongruenten Kontaktflächen können somit den physiologischen Bewegungsumfang besser reproduzieren, gehen aber gleichzeitig mit erhöhten Kontaktdrücken, Polyethylenverschleiß und verminderter Stabilität einher [96].

Einen Kompromiss stellen Endoprothesen nach dem „mobile-bearing“ Konzept dar. Bei diesen Implantaten werden kongruente Inlays beweglich auf dem Tibiaplateau gelagert, um die natürliche Roll-Gleit-Bewegung bestmöglich anzunähern. Jedoch konnten in klinischen Nach-

untersuchungen zum Teil keine Unterschiede im Bewegungsumfang beobachtet werden [80].

1.6 Abrieb, Implantatfixation und aseptische Lockerung

Die Knieendoprothetik hat sich zu einer erfolgreichen und sicheren Operationsmethode mit guten Langzeitergebnissen entwickelt [11,21,25,71,96,160]. Folglich stieg die Anzahl der Knieendoprothesenimplantationen in den letzten Dekaden konstant an. Das schwedische Endoprothesenregister zeigt eine generelle Verdoppelung der Implantationszahlen und sogar eine Verdreifachung für junge Patienten (45-65 Jahre) seit 1998 [8]. Dieses zeigt ein erhöhtes Vertrauen in Knieendoprothetik, auch für jüngere Patienten [8].

Dennoch bleibt die Partikel-induzierte aseptische Lockerung Hauptursache für ein Implantatversagen [11,12,21,22,71,160]. Der Abrieb des Polyethylens und die frei werdenden Partikel triggern eine Kaskade mit konsekutiver Osteolyse und Implantatlockerung [7,15,153]. Makrophagen und proinflammatorische Zytokine, u.a. Tumor Nekrose Faktor (TNF-) α , Interleukin (IL-) 1 und IL-6, besitzen dabei durch Aktivierung knochenabbauender Osteoklasten die größte Bedeutung [7,105,146].

Neue sogenannte cross-linked Polyethylene in der Hüft- und Knieendoprothetik haben das Potential Abrieb zu reduzieren. Metallische Oberflächen von femoralen Komponenten können dennoch einen zusätzlichen Abriebprozess aufrecht erhalten [18]. Ein keramischer Gleitpartner in der Artikulation mit einem Polyethylen zeigt bei einer bis zu fünffach reduzierten Oberflächenrauheit im Vergleich zur metallischen Femurkomponenten einen zwei- bis fünffach reduzierten Polyethylenabrieb [3,110,140,141,142].

Ein weiterer Faktor stellt die Fixierung des Implantates dar. Über 90% der metallischen Femurkomponenten werden heute mit Knochenzement fixiert [8]. Bei keramischen Femurkomponenten ist aktuell eine zementfreie Implantation nicht empfohlen [25]. Ergebnisse mit zementfreien keramischen Femurkomponenten zeigten hohe Raten aseptischer Lockerungen mit Implantatdislokation zwischen 5 und 8 Jahren

postoperativ [108]. Eine neuere Studie widerlegte die Hypothese, dass zementierte keramische Femurkomponenten ebenfalls anfälliger für eine Lockerung sind [37], dennoch werden zumindest bei der Verwendung von zementierten keramischen Hüftpfannen mehrere Fälle einer spontanen Implantatablösung beschrieben [55,57]. Als wesentliche Ursache werden eine insuffiziente chemische Verbindung zwischen dem Knochenzement und der Implantatoberfläche, welche einer hydrolytischen Abspaltung unterliegen kann, angesehen [88,100]. Die anschließend entstehenden Mikrobewegungen im Implantat-Knochenzement-Interface führen zur konsekutiven Zementzerrüttung und unterstützen die biologische Kaskade der Implantatlockerung [100].

Des Weiteren werden weitere Einflussfaktoren, die möglicherweise eine Implantatlockerung begünstigen können, diskutiert. Insbesondere Belastungen in großen Flexionswinkeln induzieren Zugkräfte, die im Falle einer inadäquaten Implantatfixierung ein Implantatversagen herbeiführen [157]. Finite-Elemente (FE) Analysen zeigen, dass bei Fehlanpassungen zwischen den knöchernen Resektionsflächen und der Femurkomponente sowie Malpositionierungen größere Steifheitsgradienten zwischen den Kontaktflächen entstehen. Breitere Zementschichten bis 2 mm können Fehlanpassungen ausgleichen und Belastungen auf Knochen, Zement und Implantat reduzieren [130].

1.7 Problemstellung und Zielsetzung

Die Anforderungen an einen bikondylären Oberflächenersatz in der Knieendoprothetik hinsichtlich mechanischer Belastbarkeit und Funktion steigen. D.h. optimale Kinematik, maximaler Bewegungsumfang und zugleich hohe Gelenkstabilität erlangen immer größere Bedeutung bei steigender Lebenserwartung der Patienten und erhöhtem Anspruch an eine selbständige Mobilität im Alter.

Die biologische Antwort des Knochens auf Abriebpartikel mit Entstehung von Osteolysen und folglich der Implantatlockerung stellt den Hauptgrund für begrenzte Standzeiten von künstlichen Gelenkimplantaten dar [7,12,15,21,22,71,111,153,160]. Der biologische Effekt von Abriebpartikeln ist dabei maßgeblich vom Material und Abriebvolumen abhängig [71].

Neben Abriebpartikeln sind bereits unmittelbar nach primärer Implantation einer Knieendoprothese Partikel in einem Kniegelenk nachweisbar. De Baets et al. konnte bis zu 42 % der Partikel als Knochenzementpartikel mit einer Quantität von bis zu 75.8 mg in einem Liter Spülflüssigkeit identifizieren [41]. Diese Drittkörper, d.h. frei im Gelenk schwebende, kleine Materialteile (z.B. Knochenzement oder Metall), können zusätzlich einen gesteigerten Abrieb generieren und die Implantatoberfläche schädigen.

Das Einbringen von Fremdmaterialien im Rahmen einer Knieendoprothesenimplantation kann eine Immunantwort, welche von den Materialeigenschaften und der Sensitivität des Patienten abhängt, auslösen [136]. Spezifische Sensibilisierung gegenüber Implantatbestandteilen, insbesondere Kobalt, Chrom und Nickel, können zu Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von lokalisierten und generalisierten Exanthenen, Urtikaria und Schwellungen bis hin zur aseptischen Implantatlockerung führen [124,135,137].

Die Einführung von Keramiken als Gleitpartner in der Hüftendoprothetik führte zu guten klinischen Ergebnissen und verlängerten Standzeiten [41,95]. Keramik als antiallergener und härterer Werkstoff im Vergleich zu Metall mit exzellenten tribologischen Eigenschaften, insbesondere vermindertem Abrieb, besitzt möglicherweise das Potential einen positiven Effekt auf die genannten Aspekte auszuüben.

Die bisher untersuchten keramischen Werkstoffe in der Knieendoprothetik (Zirkonoxid (ZrO_2) und Aluminiumoxid (Al_2O_3)) konnten unter Standardbedingungen in vitro und in vivo bereits einen reduzierten Abrieb nachweisen [110,140,141,142]. Bei den klinisch eingeführten keramischen Knieendoprothesen wurde jedoch über Problematiken hinsichtlich der Verankerung und eines Materialversagens berichtet und klinische Langzeitergebnisse liegen aktuell nicht vor [5,13,87,108,109].

Mit der Weiterentwicklung von keramischen Werkstoffen zeigen neuere Mischkeramiken im Vergleich zu den o.g. verbesserte Materialeigenschaften und hohe Abriebbeständigkeit, chemische und hydrothermale Stabilität sowie eine erhöhte Bruchfestigkeit

[3,11,110,140,141,142,160]. Dies ermöglicht die Herstellung komplexer geometrischer Formen wie einer keramische Femurkomponente [11,154]. Die Motivation der vorliegenden Arbeit war es, diese Vorteile der Mischkeramiken in der Knieendoprothetik zu nutzen. Der Implantatsicherheit für die klinische Anwendung wurde dabei Priorität zugeschrieben. Hierzu mussten neue Testmethoden in Hinblick auf Abriebeigenschaften, Bruchsicherheit und Verankerung entwickelt werden. Diese sollten, nicht wie üblich, einen neuen Werkstoff lediglich unter Standard-ISO-Bedingungen testen [65,88,113,140,141,142], sondern auch Faktoren wie die Geometrie eines neuen keramischen Implantates und von Standardbedingungen abweichende sog. worst case Bedingungen berücksichtigen. Unter der Voraussetzung einer ausreichenden Implantatsicherheit war die Einführung in die Klinik geplant, um die Möglichkeit einer Langzeitevaluierung zu initiieren.

Nach Entwicklung eines bikondylären Oberflächenersatzsystems mit neuartiger keramischer Femurkomponente ist das Ziel der vorliegenden Arbeit:

1. Die Sicherheit der Implantat-Knochenzement-Adhäsion der keramischen Femurkomponente auch unter worst case Bedingungen nachzuweisen. Des Weiteren soll geprüft werden ob eine neuartige PVD-Silikatbeschichtung möglicherweise die Implantat-Knochenzement-Adhäsion verbessert.
2. Es soll aufgezeigt werden, ob ein keramisches Implantat, insbesondere beim Vorhandensein von Drittkörpern, einen verminderten Abrieb aufweist und das Potential für verlängerte Standzeiten besitzt.
3. Die Bruchfestigkeit der keramischen Femurkomponente im Hinblick auf spezielle operationstechnische Anforderungen ist zu untersuchen und entsprechende Modifikationen der standardisierten Operationstechnik zu definieren.

4. Die Sicherheit des keramischen Implantates soll in-vivo im Rahmen einer internationalen Multicenter Studie mit Evaluierung der klinischen und radiologischen Ergebnisse innerhalb der ersten zwei Jahre überprüft werden.

5. Der Nachweis über vergleichbare oder verbesserte klinische und radiologische in-vivo Ergebnisse im Vergleich zu bisher erfolgreich implantierten metallischen Implantaten ist zu erbringen.

6. Das keramische Implantat soll als Alternativlösung bei Patienten mit Allergien gegen Implantatbestandteile evaluiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Keramisches Knieendoprothesensystem

Das keramische Multigen Plus Knieesystem (Lima Corporate, Villanova di San Daniele, Udine, Italien) entspricht einem zementierten unconstrained Oberflächenersatz, bestehend aus einer symmetrischen, Kreuzband erhaltenden femoralen Komponente aus Biolo^x® Delta Keramik (CeramTec AG, Plochingen, Deutschland) und einer metallischen tibialen Komponente aus TiAl6V4 (Abb. 2.1.1). Das fixed-bearing Inlay aus UHMW-Polyethylen (Ultra High Molecular Weight Polyethylen / Typ CR) steht in verschiedenen Höhen (10mm, 12mm, 14mm, 17mm, 20mm) zur Verfügung.



Abb. 2.1.1: Multigen Plus Knee mit einer symmetrischen Biolo^x® Delta Keramik Femurkondyle (links) und einer asymmetrischen Femurkondyle aus Co28Cr6Mo (rechts). Das Polyethyleninlay und die metallische tibiale Komponente aus TiAl6V4 sind jeweils identisch.

Das keramische Femurkondyle entspricht im wesentlichen in seiner Gestaltung dem seit 1997 auf dem Markt verfügbaren Multigen Plus Knee aus der Legierung Co28Cr6Mo. Lediglich der ventrale Anteil der

metallischen Komponente besitzt eine asymmetrische Form mit nach proximal-lateral ausgezogenem und proximal-medial reduziertem Femurschild.

Die keramische Femurkomponente ist aus Kostengründen – bei wesentlich höheren Produktionskosten als bei der metallischen Femurkondyle – symmetrisch gestaltet worden. Ein symmetrisches metallisches Modell des Multigen Plus Knie wurde bis 2010 produziert, aber aus marktpolitischen Gründen (Trend zu mehr individuelleren Implantaten/Nachfrage) nicht weiter vertrieben.

Ganz wesentlich ist bei der Neuentwicklung, dass die neuartige keramische Femurkondyle auf der Basis des Werkstoffes BioloX[®] Delta Keramik in ihrem Design vollständig der Form und Dicke der metallischen Komponente nachempfunden wurde.

Es konnte auf das etablierte Operationsinstrumentarium zurückgegriffen werden, die intraoperative Möglichkeit einer alternativen Implantatwerkstoffauswahl blieb erhalten und die Vergleichbarkeit für die klinische Überprüfung war verbessert.

BioloX[®] Delta Keramik besteht als Mischkeramik (Komposit) aus 82% Aluminiumoxid (Al₂O₃) und 17% Zirkonoxid (ZrO₂) und geringen Mengen an Strontiumoxid (SrO) und Chromoxid (Cr₂O₃). Die Kombination der o.g. Oxide resultiert in verbesserten Materialeigenschaften und hoher Abriebbeständigkeit, einem niedrigen Reibungskoeffizienten, chemischer und hydrothormaler Stabilität sowie erhöhter Bruchfestigkeit.

2.2 Präklinische Testung

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens des hier behandelten Medizinproduktes wurden die regulär geforderten Voraussetzungen nach ISO 7207-1 und ISO 7207-2 für Knieendoprothesen bestätigt. Die Vorlage der Prüfunterlagen und Demonstration der Prüfbedingungen erfolgte durch die herstellenden Firmen CeramTec AG und Lima Corporate. Unter Berücksichtigung der spezifischen hohen Anforderungen an einen derartigen Kniegelenkersatz aus einem keramischen Werkstoff mit einem komplexen Design wurden die dringende Verantwortung für

weiterführende präklinische Untersuchungen zur Beurteilung von Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit abgeleitet.

2.2.1 Finite-Elemente-Analyse

Einen wesentlichen Ansatz zur Analyse biomechanischer Fragestellungen in der Orthopädischen Chirurgie bietet vermehrt die Finite-Elemente-Analyse (FEA). Diese bietet die Möglichkeit zur Implementierung von bestimmten Belastungssituationen außerhalb der Standard-Normtests und kann folgend intra- und postoperative Situationen näherungsweise simulieren. Insbesondere bei der Verwendung einer keramischen Femurkomponente mit erhöhter Bruchgefahr im Vergleich zu metallischen Implantaten ist es daher essentiell, Risikofaktoren für ein Materialversagen zu definieren. Das Einschlagen der Femurkomponente stellt ein gesondertes Problem dar. Ein solcher Lastfall muss die zeitabhängigen Dämpfungs- und Trägheitskräfte während des Einschlagimpulses berücksichtigen und könnte zusätzlich von geometrischen Faktoren der Resektionsgrenzen abhängig sein.

Ein Finite-Elemente-Model (FEM) des distalen Femur inklusive den Kontaktbedingungen wurde entwickelt und erlaubte die Kalkulation von grundsätzlichen Belastungen während des Einschlagens einer Femurkomponente. Im Rahmen einer inadäquaten Knochenpräparation, z.B. bei der Deflektion der Sägeblätter beim Sägen eines sklerotischen Knochens, kann sich insbesondere der anteriore und posteriore Resektionswinkel verändern. Um den Einfluss des distalen Resektionswinkels als geometrischer Faktor zu bestimmen, wurde dieser im Model zusätzlich variiert und Belastungen auf die keramische Femurkomponente berechnet.

Die Geometrie des Femur wurde aus Computertomographie (CT) - Daten rekonstruiert werden. Hierzu konnte auf Daten aus einer früheren Studie über in-vivo Belastungssituationen bei einliegenden Knieendoprothesen zurückgegriffen werden [130]. Die CAD-Daten (computer-aided-design) des Implantates (keramische Femurkomponente) wurden ebenfalls aus einer vorangegangenen Untersuchung übernommen [75].

Der Öffnungswinkel α der keramischen Femurkomponente beträgt $9,0^\circ$ (Abb. 2.2.1.1). Unter Berücksichtigung der Hypothese, dass eine Deflektion der Sägeblätter auftritt, wurde der distale Resektionswinkel β schrittweise ($0,5^\circ$) erhöht. Bei unterschiedlicher anteriorer und posteriorer Deflektion wurde der Resektionswinkel gemäß Tabelle 2.2.1.1 als eine Summe aus β_1 und β_2 variiert. Im Maximum betrug sowohl die anteriore als auch die posteriore Deflektion 3° , so dass ein totaler distaler Resektionswinkel von 15° resultierte. Die virtuelle Resektion des Knochens wurde mittels Boolean Subtraktion in ABAQUS/CAE V.6.10 (Dassault Systèmes Simulia Corp. 2010, Providence, RI, USA) durchgeführt.

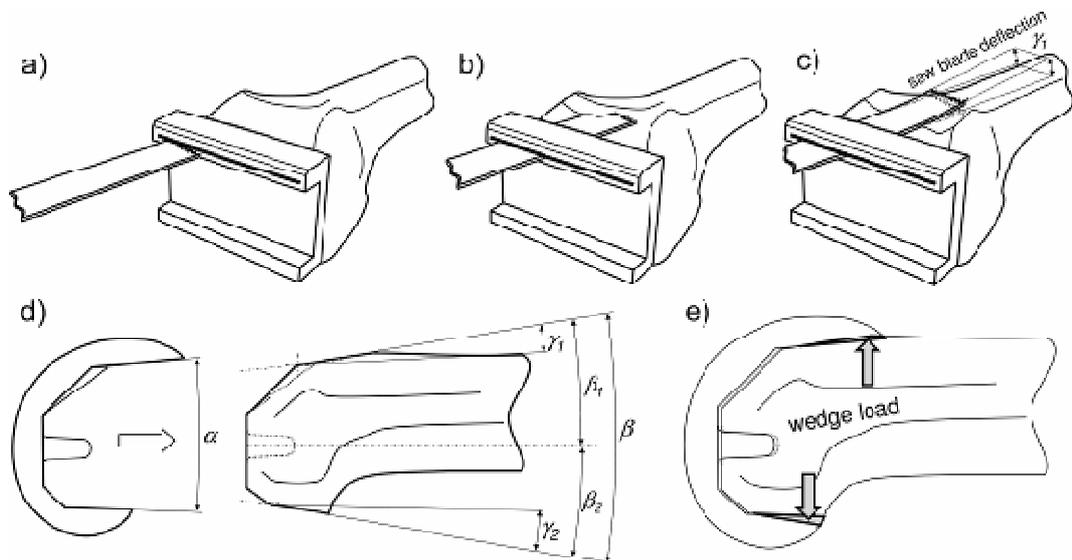


Abb. 2.2.1.1: a) - b) Intraoperative Präparation des distalen Femur. c) Deflektion des Sägeblattes im Bereich der anterioren und posterioren Resektion (γ_1 bzw. γ_2). d) Resektionswinkel des distalen Femur ($\beta = \beta_1 + \beta_2$) im Vergleich zum Winkel des Implantates (α). e) Deflektion des Sägeblattes führt zu $\beta > \alpha$ und folglich zum Aufbiegen des Implantates während des Einschlagens, sog. wedge load. [73]

Tabelle 2.2.1.1: Variation des anterioren (β_1) und posterioren (β_2) Resektionswinkels in Abhängigkeit der Sägeblattdeflektion. Fettgedruckte Zeilen entsprechen einer symmetrischen Deflektion.

	Totaler Resektionswinkel β	Anteriorer Deflektionswinkel γ_1	Anteriorer Resektionswinkel β_1	Posteriorer Deflektionswinkel γ_2	Posteriorer Resektionswinkel β_2
neutral	9.0°	-	5.0°	-	-4.0°
1	10.0°	0.5°	5.5°	-0.5°	-4.5°
2	11.0°	1.0°	6.0°	-1.0°	-5.0°
3	11.0°	0.0°	5.0°	-2.0°	-6.0°
4	11.0°	2.0°	7.0°	0.0°	-4.0°
5	12.0°	1.5°	6.5°	-1.5°	-5.5°
6	12.0°	0.0°	5.0°	-3.0°	-7.0°
7	12.0°	1.0°	6.0°	-2.0°	-6.0°
8	12.0°	2.0°	7.0°	-1.0°	-5.0°
9	12.0°	3.0°	8.0°	0.0°	-4.0°
10	13.0°	2.0°	7.0°	-2.0°	-6.0°
11	13.0°	1.0°	6.0°	-3.0°	-7.0°
12	13.0°	3.0°	8.0°	-1.0°	-5.0°
13	14.0°	2.5°	7.5°	-2.5°	-6.5°
14	14.0°	2.0°	7.0°	-3.0°	-7.0°
15	14.0°	3.0°	8.0°	-2.0°	-6.0°
16	15.0°	3.0°	8.0°	-3.0°	-7.0°

Die auftretenden Spannungskräfte (wedge load), welche beim Aufbiegen des Implantates durch einen erhöhten femoralen Resektionswinkel auftreten, wirken vorwiegend in anterior-posteriorer Richtung. Die Materialeigenschaften des Knochens unter Kompressionstestung in anterior-posteriorer Ebene und des Implantates stehen in der Literatur zur Verfügung. Hierbei werden Elastizitätsmodule von 17.000 MPa für kortikalen und 660 MPa für spongiösen Knochen angegeben [32]. Das keramische Implantat weist hingegen ein Elastizitätsmodul von 314.500 MPa auf [75]. Um den ungünstigsten Fall für das keramische Implantat zu

simulieren, wurden im Model konstante Elastizitätsmodule im Sinne des kortikalen Knochens (17.000 MPa) berücksichtigt [125].

Für eine realistische Interaktion zwischen Knochen und Implantat mussten Kontaktbedingungen definiert werden. Zur Vermeidung von Spannungsspitzen durch eine punktuelle Kraftübertragung wurde eine „soft contact formulation“ gewählt. Im Gegensatz zum „hard contact“ werden hierbei die Kräfte bereits in die Kontaktpunkte übertragen, auch wenn die Clearance zwischen den Punkten Null ist. In Abhängigkeit der spezifischen Clearance kann so der Kontaktdruck zwischen den einzelnen Kontaktpaaren reguliert werden. Kim et al. benutzten diese Technik bereits für die Darstellung von Knochenzement [68].

Die gleichen Randbedingungen wurden für alle in Tabelle 2.2.1.1 definierten Variationen der Resektionswinkel benutzt. Hierzu wurde das Implantat in einer Entfernung von 6 mm zum Knochen positioniert und anschließend dynamisch bis zum exakten Sitz auf den Resektionsflächen um +6 mm in longitudinaler Richtung (y-Achse) versetzt (Abb.2.2.1.2).

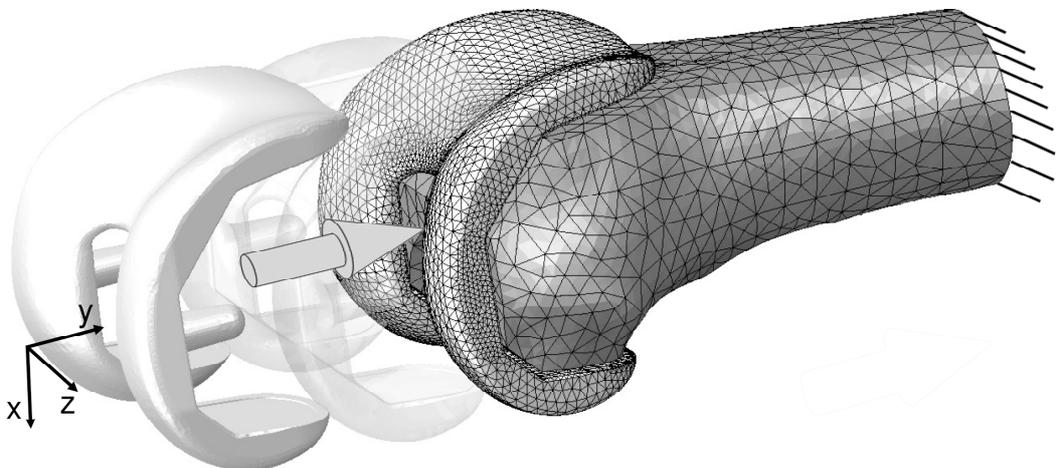


Abb. 2.2.1.2: Darstellung der femoralen Komponente und des Knochens, welcher in einer proximalen Transversalebene fixiert ist [73].

Während der Implantatversetzung wurde das Femur in einer Transversalebene 100 mm proximal fixiert. Die Transversalebene wurde mit einem fixierten Referenzpunkt verbunden, welcher sechs Freiheitsgrade zulässt. Zusätzlich wurde ein in x-Richtung und Rotation um die z-Achse ungezwungener Referenzpunkt an die distale äußere Gleitfläche des Implantates gelegt, so dass Zwangs- und Torsionskräfte

minimiert und eine Translation und Rotation des Implantates in die exakte Position möglich war.

Alle Analysen wurden mit einem Standardrechner ABAQUS V6.10 (Dassault Systèmes, SIMULIA, Providence, RI, USA) durchgeführt.

Zur Validierung des Finite-Elemente-Modells wurde ein experimenteller Aufbau, der sog. Wedge Test, verwendet. Dieser mechanische Test wurde durch den Hersteller der keramischen Femurkomponente (CeramTec AG) entwickelt und wird als Sicherheitstest im Rahmen der Implantatproduktion verwendet [114]. Während des Testes ist der anteriore Anteil des Implantates fixiert und eine Zugkraft in 100 N Schritten bis zu einem Maximum von 1000 N wird in einer Universal Test Maschine (Z050, Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) an den posterioren Kondylen angelegt. Je zwei Dehnungsmessstreifen (HBM, Darmstadt, Deutschland) wurden posterior und gegenüberliegend auf dem anterioren Teil des Implantates platziert und die Lokalisation der Dehnungsmessstreifen über ein dreidimensionales System (Microscribe G2, CNC Services, Inc. Amherst, VA, USA) digitalisiert. Auf diese Weise konnte das FEM unter Berücksichtigung der gleichen Randbedingungen generiert und experimentelle und numerische Spannungen exakt verglichen werden. Insgesamt wurden drei Messungen durchgeführt.

2.2.2 Weiterentwicklung der Operationsinstrumentarien

Basierend auf den FEM Daten wurden Modifikationen des Originalinstrumentariums zur Gewährleistung einer sicheren Handhabung der keramischen Femurkomponente aus BioloX[®] Delta Keramik vorgenommen. Hierbei ist eine präzise intraoperative Präparation des Knochens notwendig. Aufbauend auf dem bestehenden Instrumentarium für das metallische Multigen Plus Knee wurden in Kooperation mit der Firma Lima Corporate Änderungen und Erweiterungen am Instrumentenset speziell für die keramische Femurkomponente durchgeführt.

2.2.3 Abriebtestung

Zur Untersuchung des Abriebs unter Anwesenheit von Drittkörpern (Polymethylmetacrylat (PMMA) und Zirconium (ZrO₂)) wurde eine experimentelle Kniesimulatorstudie durchgeführt.

Drei metallische (Co₂₈Cr₆Mo) und drei keramische (BioloX[®] Delta) Femurkomponenten des Multigen Plus Knee wurden mit einem Standard-Inlay aus UHMWPE, fixiert auf einem metallischen Tibiaplateau, untersucht. Eine vierte Femurkomponente jedes Materials wurde als Kontrolle zur Einbeziehung der Flüssigkeitsabsorption des PE in Flüssigkeit gelagert.

Die Untersuchung wurde gemäß ISO 14243 (2002) auf einem servohydraulischem Multi-Stations-Knie-Simulator (EndoLab GmbH, Rosenheim, Deutschland) durchgeführt. Die Abriebtests erfolgten in Temperatur- (37 ± 2 °C) und Flüssigkeitslevel- kontrollierten Testkammern.

Alle getesteten Komponenten wurden für 5 Millionen Zyklen bei einer Frequenz von 1 Hz belastet. Gemäß der Kinematik des normalen Gangzyklus (ISO 14243-1) erfolgte die Belastung in axialer- und anterior-posteriorer Richtung sowie unter einer Rotationskraft und einem Flexionswinkel (8°). In periodischen Abständen wurden die Komponenten zwischen den einzelnen Testkammern ausgetauscht.

Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Österreich) mit einer Proteinkonzentration von 30g/l wurde für die Tests verwendet. Der Zusatz von Natriumazid (NaN₃) und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) diente der Prävention von mikrobiologischer Kontamination und Kalziumphosphat Ausfällung. Alle 0,5 Millionen Zyklen erfolgte ein Flüssigkeitswechsel.

Zur Gewinnung der Drittkörperpartikel wurde Knochenzement (Palacos R[®], Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) in einer oszillierenden Mühle (MM2, Retsch GmbH, Haan, Deutschland) zerkleinert. Anschließend erfolgte die Größenregulation durch Filtration durch ein Nylonnetzfilter (Millipore Corporation, Billerica, USA) mit einer Porengröße von 30 µm. Die Größenverteilung der gewonnenen Partikel wurde mit einer elektronenmikroskopischen Aufnahme (REM) bei einer Vergrößerung von 500 analysiert. Dabei enthielten 1mg Knochenzement

17,270,888 \pm 2,518,671 Partikel und mehr als 90 % der Partikel zeigten eine Porengröße kleiner als 9 μm . Gemäß De Baets et al. [41], welche 75,8 mg Knochenzementpartikel in einem Liter Spülflüssigkeit im Rahmen von primären Knieendoprothesenimplantationen fanden, wurden pro Testkammer 14mg Partikel/250ml Flüssigkeit zugefügt. Alle 0,5 Millionen Zyklen erfolgte der weitere Zusatz von 7 mg Knochenzementpartikel auf die Gleitfläche des Inlays. Zur Vermeidung eines Auswaschens wurden jeweils die ersten 50 Zyklen Belastung ohne Flüssigkeit durchgeführt (Abb. 2.2.3.1).



Abb. 2.2.3.1: Zugabe der Knochenzementpartikel auf die Gleitfläche des Inlays.

Die Bestimmung des Abriebs erfolgte nach der ISO 14243-2. Hierzu wurden die Inlays alle 0,5 Millionen Belastungszyklen von den Tibiplateaus entfernt und der Gewichtsverlust mittels einer Hochpräzisionswaage (Sartorius ME235S, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) gemessen.

Die Oberfläche der Inlays wurde nach 5 Millionen Belastungszyklen mit einem Field Emission Scanning Mikroskop (FESEM) vor und nach einem Reinigungsprozess, welcher zur gravimetrischen Messung notwendig ist, analysiert. Des Weiteren wurde die Rauheit (Mittenrauwert (R_a) und durchschnittliche Rautiefe (R_z)) der Inlays sowohl in der Belastungszone

als auch in der nicht belasteten Region mit einem Rauheitsmeßgerät (Turbo Wave V7.20, Jenoptik AG, Jena, Deutschland) bestimmt.

Zum Vergleich des Abriebs unter Drittkörperverschleiß und Standard-ISO-Bedingungen sowohl für die metallischen als auch für die keramischen Femurkomponenten konnte auf Ergebnisse aus der Literatur zurückgegriffen werden [3,134]. In beiden Studien wurden die Femurkomponenten ebenfalls unter Standard ISO 14243 Bedingungen getestet. Signifikante statistische Unterschiede wurden mit ONEWAY ANOVA (Post Hoc LSD) in SPSS 15.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) berechnet. Alle Daten werden in Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben und Werte von $p < 0.05$ wurden als signifikant gewertet.

2.2.4 Testung des Adhäsionsverhalten des Knochenzement-Implantat-Interfaces unter worst case Bedingungen

Für Testung des Adhäsionsverhalten des Knochenzement-Implantat-Interfaces wurden zementierbare metallische (Co28Cr6Mo) und keramische (BioloX[®] Delta) Femurkomponenten der Größe 4 des Multigen Plus Knee verwendet. Komposit-Knochen des Femurs der Größe large (4. Generation Sawbones, Malmö, Schweden), bestehend aus einer festen Außenschicht und einer Polyurethanschaumfüllung, die jeweils die Kortikalis bzw. die Spongiosa des humanen Knochen nachbilden, wurden mit den entsprechenden Operationsinstrumenten gemäß der Operationsanleitung präpariert. Da die Komposit-Knochen eine geringere Kapillarwirkung als natürliche Spongiosa aufweisen und der Fokus der Untersuchung auf dem Knochenzement-Implantat-Interface lag, wurden zusätzlich 24 Löcher mit einem Durchmesser von 3 mm und einer Tiefe von $3,5 \text{ mm} \pm 0,5 \text{ mm}$ in die einzelnen Schnittflächen eingebracht. Nach Druckluftreinigung der Schnittflächen erfolgte die Fixierung aller Femurkomponenten mit Knochenzement (Palacos R[®], Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland). Bis zur vollständigen Aushärtung des Zementes wurden die zementierten Femurkomponenten in PBS-Lösung (phosphate buffered saline, Sigma Aldrich, St. Louis, USA) in einem Wärmeschrank bei $37^\circ \pm 0,5^\circ$ für 48 ± 12 Stunden gelagert und anschließend dynamisch belastet.

Die dynamischen Belastungen der Femurkomponenten wurden mit einer biaxialen servohydraulischen Prüfmaschine (Instron Fast Track 8874, 100 Nm torsion/25 kN axial, Instron Structural Testing Systems GmbH, Deutschland) durchgeführt. Hierzu wurden die Komposit-Knochen nach Kürzung auf 160 mm und die korrespondierenden Tibiakomponenten mit Zweikomponenten-Polyurethan-Schnellgießharz (Rencast®FC52 A/B, Gößl und Pfaff, Karlskron/Brautlach, Deutschland) in Töpfe eingebettet. Die Einbettung der Tibiakomponente erfolgte dabei direkt ohne knöcherne Fixierung. Nach Aufsetzen des Polyethyleninlays gemäß Operationsanleitung wurden die Komponenten gekoppelt und in die Prüfmaschine eingespannt.

Gemäß ISO 14243 treten im Gangzyklus des normalen Gehens Beanspruchungsmaxima bei Flexionswinkeln von 8° und 15° auf. Das Kraftmaximum liegt dabei bei 2.400 N bzw. 2.600 N. Daten für Belastungen in tiefer Flexion sind in der ISO 14243 nicht enthalten. Hierzu konnten Telemetriedaten, welche aus implantierten Knieendoprothesen generiert wurden, herangezogen werden (www.orhoload.com). Beim Aufrichten aus tiefer Flexion zeigen sich deutlich erhöhte Belastungsmaxima (2,8 fache Körpergewicht) und bedingt durch die Geometrie des Kniegelenkes ist es möglich, dass neben Druck- auch Zugbelastungen auf die Femurkondyle wirken. In FE-Analysen konnten maximale Zugbelastungen bei einem Flexionsgrad von 110° nachgewiesen werden [157]. Daher wurden neben Belastungen in Flexionswinkeln von 8° und 15° nach ISO 14243 auch Belastungen bei tiefer Flexion (110°) als „worst case Szenario“ durchgeführt.

Die dynamische Belastung der Komponenten erfolgte bei einem Flexionswinkel von 8° über den Aktuator mit einer kraftgesteuerten Sinusschwingung und maximalen Druckbelastungen von 2,4 kN für 0,5 Millionen Zyklen bei 5 Hz. Das Druckbelastungsminimum lag bei 0,168 kN. Zusätzlich zur Belastung in axialer Richtung wurden die Komponenten mit einer rotationsgesteuerten Sinusschwingung mit einer Amplitude von 1,55° bei gleicher Frequenz belastet (Abb. 2.2.4.1).

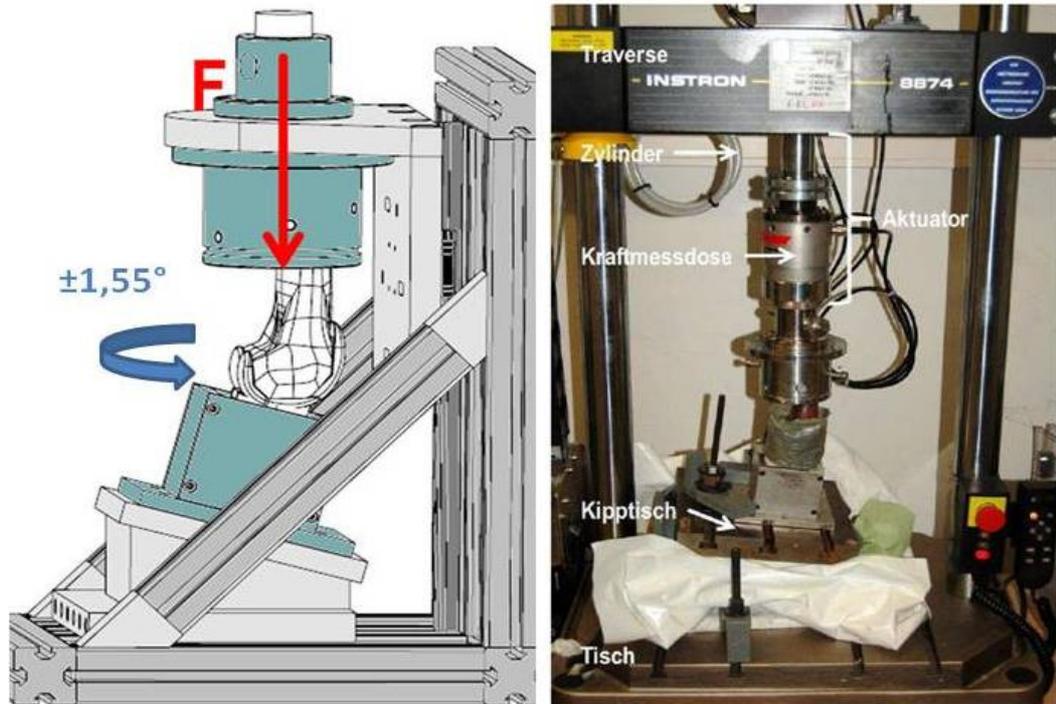


Abb. 2.2.4.1: Versuchsaufbau bei der dynamischen Belastung unter 8° Flexionswinkel.

Die Belastung bei einem Flexionswinkel von 15° erfolgte gemäß ISO 14243 analog zur Belastung mit 8° Flexionswinkel bei 2,6 kN (Druckbelastungsminimum 0,168 kN) für 0,5 Millionen Zyklen bei 5 Hz, jedoch ohne das Aufbringen einer Drehbewegung. Dieses ist bedingt durch die Verwendung einer Linearführung und Querkraftaufnahme. Hierdurch werden schädliche Querkräfte für die Prüfmaschine neutralisiert, indem ein Abgleiten der Femurkomponente vom Inlay verhindert wird (Abb. 2.2.4.2).

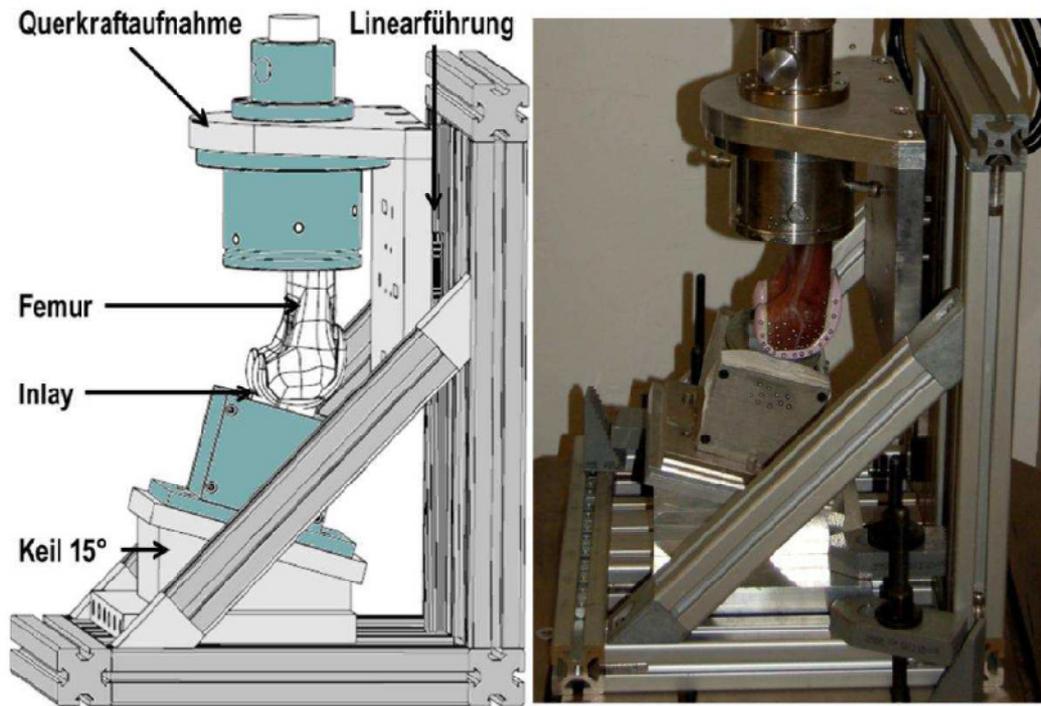


Abb. 2.2.4.2: Versuchsaufbau bei der dynamischen Belastung unter 15° Flexionswinkel.

Bei einem Flexionswinkel von 110° wurde durch die Benutzung von Federn bei einem 180° gedrehtem Versuchsaufbau eine Kontaktkraft zwischen Femurkomponente und Inlay von 2,5 kN appliziert. Die dynamische Belastung erfolgte über eine weggesteuerte Sinusschwingung der Tibiakomponente mit einer Amplitude von 2 mm für 0,5 Millionen Zyklen. Eine Querkraftaufbringung wurde auch bei 110° Flexion über eine Linearführung verhindert (Abb. 2.2.4.3).

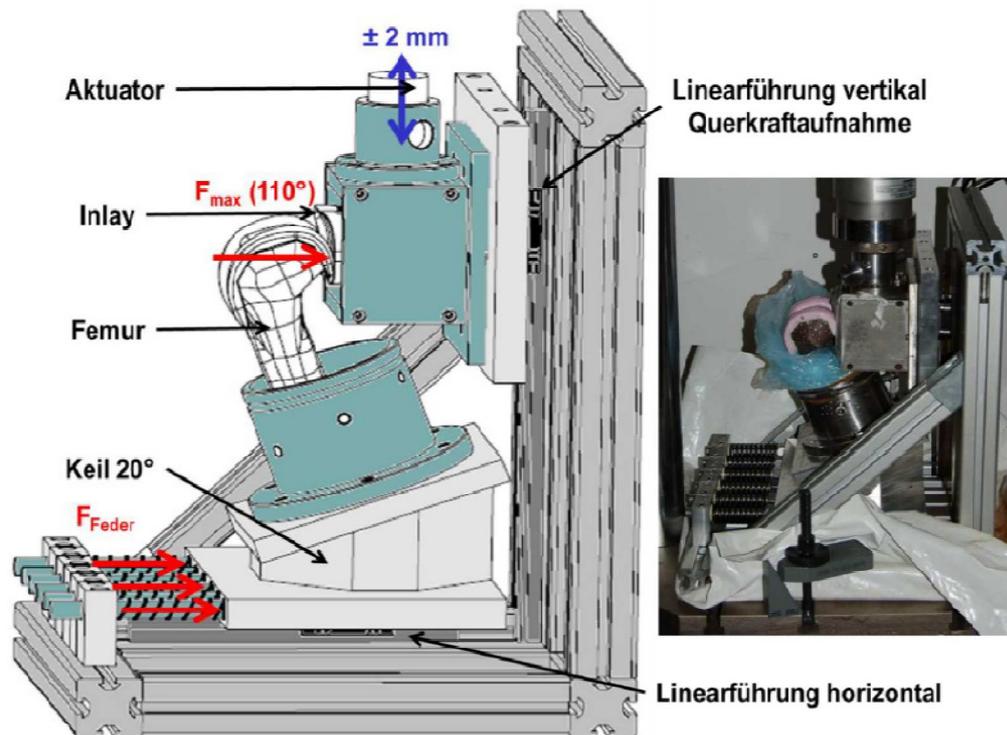


Abb. 2.2.4.3: Versuchsaufbau bei der dynamischen Belastung unter 110° Flexionswinkel.

Die Belastungen bei 8° und 15° wurden zur Verhinderung eines Austrocknens des Knochenzementes und zur Reduktion der Reibung zwischen Femurkomponente und Inlay in PBS-Medium durchgeführt. Aufgrund des Versuchsaufbaus bei 110° Flexion war dies nicht möglich. Hier erfolgte lediglich die Zugabe von Flüssigkeit zwischen Femurkomponente und Inlay über zwei Infusionssysteme (medial und lateral) mit je einem Tropfen pro Sekunde.

Nach dynamischer Belastung der einzelnen Komponenten erfolgte der Abzugversuch mit einer Universalprüfmaschine (Zwick/Roell Z050 (50kn), Zwick GmbH & Co.KG, Ulm, Germany). Nach Einspannen des Komposit-Knochen in die Maschine wurde über Spannbacken an den dorsalen und ventralen Kondylen die axiale weggesteuerte (5 mm/min) Zugkraft bis zum Lösen der Komponente angelegt und gemessen (Abb.2.2.4.4).

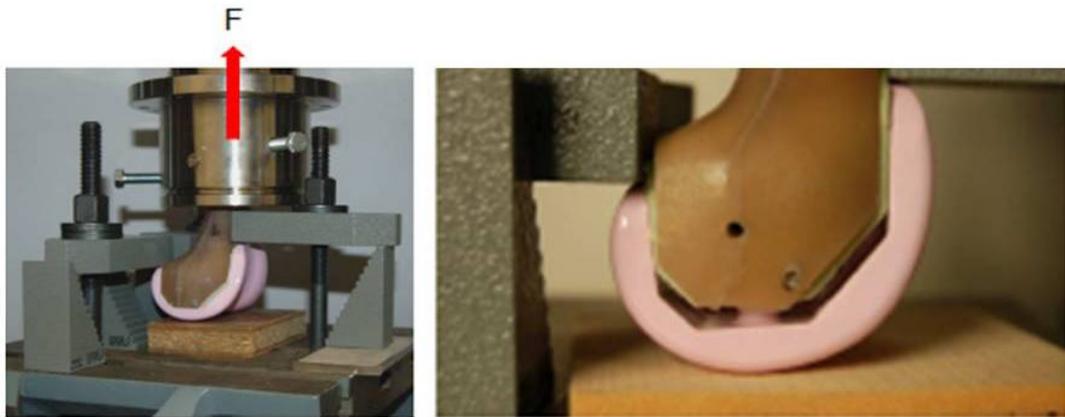


Abb. 2.2.4.4: Aufbau des axialen Abzugversuches.

Zur Testung des Adhäsionsverhaltens wurden je 3 Femurkomponenten aus Co28Cr6Mo, sowie Biolox[®] Delta ohne und mit Silikatbeschichtung zementiert. Die Silikatbeschichtung ist eine silanbasierte Beschichtung. Als Grundlage dient eine im PVD-Verfahren (Physical-Vapour-Deposition) aufgetragene Silikatschicht, welche anschließend mit einer Silan und einer PMMA-Schicht abgedeckt wird [88,100]. Zur Aktivierung der Schicht wird vor dem Zementiervorgang die Startersubstanz des Knochenzementes auf die Komponente aufgestrichen.

Insgesamt wurden 4 Gruppen gebildet. Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe mit einer standardisierten Zementierung und einer Zementschichtdicke von 1-2 mm. Alle Komponenten der Gruppe 1 wurden für 3 x 0,5 Millionen Zyklen bei einer Flexion von 8° belastet.

In Gruppe 2 bis 4 wurden worst case Szenarios untersucht. Als erstes worst case Szenario wurde eine Belastung unter 110° Flexion getestet, als zweites eine Zementschichtdicke von 5 mm und eine Belastung unter 110° Flexion und als drittes neben einer Zementschichtdicke von 5 mm und einer Belastung unter 110° Flexion, eine zusätzliche Verunreinigung der Komponentenrückfläche vor der Zementierung mit Kälberserum (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Österreich). Die einzelnen Gruppen sind in Tabelle 2.2.4.1 dargestellt.

Tab. 2.2.4.1: Darstellung der vier Gruppen zur Testung der Adhäsion unter worst case Bedingungen. Es wurden pro Gruppe je 3 Femurkomponenten aus Co28Cr6Mo, sowie Biolox® Delta ohne und mit Silikatbeschichtung untersucht. Gruppe 1 diente als Kontrollgruppe.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
worst case Szenario	-	110° Flexion	110° Flexion + 5mm Zementschicht	110° Flexion + 5mm Zementschicht + Kälberserum
Dynamische Belastung	3 x 0,5 Millionen Zyklen unter 8° Flexion	Je 0,5 Millionen Zyklen unter 8°, 15° und 110° Flexion	Je 0,5 Millionen Zyklen unter 8°, 15° und 110° Flexion	Je 0,5 Millionen Zyklen unter 8°, 15° und 110° Flexion

Signifikante statistische Unterschiede wurden mit ONEWAY ANOVA (Post Hoc und Bonferroni Korrektur) in SPSS 15.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) berechnet. Alle Daten werden in Mittelwerten angegeben und Werte von $p < 0.05$ wurden als signifikant gewertet.

2.3 Klinische Testung

2.3.1 Prospektive klinische Multicenter Studie der keramischen Knieendoprothese

Nach Entwicklung einer Femurkomponente des Multigen Plus Knee aus Biolox® Delta Keramik, Prüfung der Konformität (CE-Kennzeichen) und präklinischer Testung wurde zur Implementierung in die Klinik eine Multicenter Studie entwickelt. Ziel war die Evaluierung der Sicherheit und implantatbedingten Besonderheiten, sowie der funktionellen und radiologischen Ergebnisse. Die Studie wurde als einarmige klinische Verlaufsbeobachtung mit einer EBM- (Evidence Based Medicine) Level 4 angelegt. Insgesamt nahmen sieben orthopädische Zentren (je drei in Deutschland und Italien und ein Zentrum in Spanien) an der Durchführung der klinischen Verlaufsbeobachtung teil.

1. Orthopädische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock, Deutschland
2. Klinik und Poliklinik für Orthopädie der Universität Hamburg-Eppendorf, Deutschland
3. Klinik für Orthopädie des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum, Standort Altentreptow, Deutschland
4. Istituto Ortopedici Rizzoli, Bologna, Italien
5. Clinica Ortopedica e Traumatologica, I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo Università di Pavia, Italien
6. Clinica Ortopedica e Traumatologica, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negra, Italien
7. Hospital General Universitario de Elche, Alicante, Spanien

Die Studie wurde jeweils bei den lokalen Ethikkommissionen angezeigt. Da die Evaluierung der Produktsicherheit im Vordergrund stand, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien der rekrutierten Patienten eng geformt. Einschlusskriterien in die Verlaufsbeobachtung waren die Indikation zur endoprothetischen Versorgung bei primären oder sekundären Kniegelenkarthrosen auf der Basis einer rheumatoiden Arthritis. Ausschlusskriterien waren neben floriden Infektionen, eine fehlende Patientencompliance, Alter >75 Jahre, BMI >33kg/m², Vorliegen einer manifesten Osteoporose und Tumoren in der Patientenvorgeschichte. Des Weiteren wurden Patienten mit Hämophilie und Defiziten im neurosensorischen Bereich, welche die Evaluierung der Produktsicherheit beeinflussen könnten, nicht eingeschlossen. Manifeste Bandinstabilitäten mit fehlender Möglichkeit einer adäquaten Oberflächenersatzversorgung und ein kontralateraler Kniegelenkersatz oder eine ipsilaterale endoprothetische Versorgung innerhalb eines Jahres galten ebenfalls als Ausschlusskriterien.

Insgesamt wurden 108 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden zwei Patienten in einem Zeitintervall von mehr als einem Jahr bilateral mit dem keramischen bikondylären Oberflächenersatz versorgt. Zwei weitere Patienten erhielten eine Knieendoprothese am kontralateralen Bein außerhalb des definierten Zeitrahmens.

Somit beinhaltet die Studiengruppe 81 (73,6%) Knieendoprothesen in weiblichen und 29 (26,4%) in männlichen Patienten. Die Operation wurde an 48 (43,6%) linken und 62 (56,4%) rechten Kniegelenken durchgeführt. Die durchschnittliche Größe und Gewicht der Patienten liegt bei $165,9 \pm 7,7$ (150-185) cm bzw. $79,0 \pm 11,7$ (52-103) kg. Der durchschnittliche BMI der Studiengruppe ist $28,7 \pm 3,5$ (19,1-33,6). Die postoperativen Evaluationen wurden wie geplant nach $3 \pm 0,5$, 12 ± 1 und 24 ± 3 Monaten durchgeführt.

2.3.2 Prospektive vergleichende Studie mit metallischen Implantaten

Zusätzlich führten wir an unserer Klinik eine prospektive vergleichende Studie mit etablierten metallischen Knieendoprothesensystemen durch. Hierzu wurden alle, auch außerhalb der Ein- und Ausschlusskriterien der Multicenter Studie, an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock implantierten Multigen Plus Knieendoprothesen mit keramischer Femurkomponente im Zeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2007 einbezogen. Auf diese Weise konnte eine Selektionsbias reduziert werden. Die Vergleichsgruppen wurden aus Patienten gebildet, die mit dem metallischen Multigen Plus Knee und dem metallischen Genia[®] Knie-System (Orhodynamics GmbH, Lübeck, Deutschland) endoprothetisch versorgt wurden. Insgesamt wurden 59 Patienten in die prospektive Studie zwischen 2006 und 2008 eingeschlossen. Drei Patienten erhielten eine bilaterale Implantation. Somit konnten 62 Knieendoprothesen in den Nachuntersuchungen nach 3, 12 und 24 Monaten evaluiert werden. Die Studie besitzt eine EBM-Level 3 und wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Abhängig vom implantierten Knieendoprothesensystem wurden 3 Gruppen gebildet:

Gruppe 1: Als bikondyläres Oberflächenersatzsystem wurde bei 20 Patienten jeweils das Genia[®] Knie (Orhodynamics GmbH, Lübeck, Deutschland) mit einem rotierenden Inlay aus UHMWE-Polyethylen verwendet. Im Unterschied zum Multigen Plus Knee ist dieses ein

„posterior stabilized“ System mit ultrakongruentem mobilem Inlay und toleriert den teilweisen oder vollständigen Verlust des hinteren Kreuzbandes. Sowohl die femorale als auch die tibiale Komponente bestehen aus einer Kobalt-Chrom-Molybdän (Co28Cr6Mo) Legierung und werden mit Knochenzement verankert. Ein Patient der Gruppe 1 wurde ein Jahr postoperativ mit einem Implantat der Gruppe 3 am kontralateralen Kniegelenk versorgt.

Gruppe 2: In 15 Patienten (17 Knieendoprothesen) wurde das Multigen Plus Knee (Lima Corporate, Villanova di San Daniele, Udine, Italien) mit metallischer Femurkomponente implantiert. Lediglich der asymmetrische ventrale Anteil der Femurkomponente und das verwendete Material (Co28Cr6Mo) unterscheidet das Implantat zum keramischen Multigen Plus Knee (Abb. 2.1.1). Demnach ist dieses System ebenfalls ein zementierter Oberflächenersatz mit einer Kreuzband erhaltenden femoralen Komponente und einer metallischen tibialen Komponente aus TiAl6V4. Das fixed-bearing Inlay aus UHMW-Polyethylen steht analog zur keramischen Version in verschiedenen Höhen (10mm, 12mm, 14mm, 17mm, 20mm) zur Verfügung. Zwei Patienten in dieser Gruppe erhielten jeweils eine Knieendoprothesenimplantation im kontralateralen Kniegelenk nach 18 bzw. 6 Monaten.

Gruppe 3: In 25 Patienten wurde das in Kapitel 2.1 vorgestellte Multigen Plus Knee mit einer Femurkomponente aus BioloX® Delta Keramik implantiert.

Die demographischen Daten der einzelnen Gruppen sind in Tabelle 2.3.2.1 dargestellt.

Tabelle 2.3.2.1: Demographische Daten der drei Studiengruppen, dargestellt in Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Minimum-Maximum. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen nicht ($p < 0.05$).

Gruppen	I	II	III	p-Wert
Patienten (n)	20	15	25	
Knieendoprothesen (n)	20	17	25	
Geschlecht (m/w)	12/8	8/9	15/10	0,657
Alter (Jahre)	68,7 SD 8,2 (51-82)	64,5 SD 11,4 (38-78)	68,0 SD 7,1 (52-79)	0,547
Größe (cm)	169,2 SD 10,8 (153-192)	171,7 SD 11,8 (150-190)	168,7 SD 6,3 (153-192)	0,649
Gewicht (kg)	84,5 SD 11,6 (64-107)	89,2 SD 17,9 (56-126)	83,1 SD 12,5 (52-105)	0,517
BMI	29,3 SD 2,5 (26-35)	29,8 SD 3,0 (25-37)	29,1 SD 3,8 (19-35)	0,838
follow-up I (Monate)	3,0 (2,0-3,5)	3,2 (3,0-4,0)	3,4 (3-5)	
follow-up II (Monate)	12,0 (11-13)	12,1 (12-13)	12,8 (11-16)	
follow-up III (Monate)	24,4 (23-26)	24,6 (23-28)	24,5 (16-28)	

2.3.3 Operationstechnik

Die endoprothetische Versorgung wurde bei allen Patienten der Multicenter- und der prospektiven vergleichenden Studie standardisiert durchgeführt. Alle Implantationen erfolgten durch zwei erfahrene Operateure in jedem Studienzentrum. Eine ausreichende Erfahrung der Operateure mit dem metallischen Multigen Plus Knee war Voraussetzung und reduzierte die Lernkurve mit dem neuartigen keramischen Implantat. Präoperativ wurden Implantatgröße, Valgitätswinkel des Femurs und die anatomische Achse des Beines anhand standardisierter radiologischer Diagnostik bestimmt. Alle Patienten erhielten intraoperativ vor Anlage einer Blutleere Cefuroxim 1,5g intravenös als perioperative Antibiotikaphylaxe. Nach standardisiertem Abwaschen und Abdecken erfolgte die Präparation des Kniegelenkes über einen Payr-Zugang. Unter Einsatz der entsprechenden Sägeschablonen wurde eine schrittweise Präparation des knöchernen Implantatlagers durchgeführt. Dabei wurde die intramedullären Führung, am Femur unter Berücksichtigung des

präoperativ bestehenden Femurvalgitätswinkels zwischen 5° bis 9° verwendet. Tibial erfolgte standardisiert die Nutzung einer 5° Slope Sägeschablone beim Genia® System bzw. 0° beim Multigen Plus Knee, da dieses bereits einen implantatintegrierten Slope von 7° aufweist. Alle Osteophyten wurden sorgfältig entfernt. Nach Glättung der lateralen Patellafacette und Denervation erfolgte ein intensives Weichteilbalancing bis zum konturgerechten und mechanisch einwandfreien Sitz der Probeteile und anschließend die Implantation der definitiven Implantate mit PMMA-Zement. Nach erneuter Funktionsprüfung erfolgten die Einlage einer Redondrainage, der Wundverschluss und die radiologische Kontrolle des Implantatsitzes mittels Bildwandler.

2.3.4 Nachbehandlung

Postoperativ erhielten alle Patienten eine bedarfsgerechte Stufenanalgesie und risikoadaptierte Thromboembolieprophylaxe. Die Entfernung der Drainagen erfolgte am zweiten postoperativen Tag. Die Mobilisation wurde in allen Fällen im Vierpunktegang unter Vollbelastung an zwei Unterarmgehstützen ab dem zweiten postoperativen Tag begonnen. Bereits ab dem ersten postoperativen Tag wurden isometrische Spannungsübungen, sowie Beuge- und Streckübungen im Schwebegang bis zur Entlassung durchgeführt. Eine Kryotherapie erfolgte dreimal täglich für 10 Minuten. Nach dem stationären Aufenthalt in der Akutklinik wurden alle Patienten in eine stationäre/ambulante Anschlussheilbehandlung für ca. 3 Wochen entlassen.

2.3.5 Klinische Evaluation

Alle Patienten der Multicenter- und der prospektiven vergleichenden Studie wurden standardisiert präoperativ und postoperativ nach endoprothetischer Versorgung evaluiert. Die mittleren postoperativen Evaluierungszeitpunkte der Multicenter Studie lagen bei $3,1 \pm 0,5$, $12,1 \pm 1,1$ und $25,3 \pm 3,6$ Monaten. Die mittleren postoperativen Evaluierungszeitpunkte der prospektiven vergleichenden Studie sind in Tabelle 2.3.2.1 dargestellt.

Neben einer ausführlichen Anamnese mit Erfassung möglicher postoperativer Komplikationen, Gehstrecke, Nutzung von Hilfsmitteln und Analgetikabedarf erfolgte eine standardisierte klinische Nachuntersuchung. Dieses basierte auf dem „Hospital for Special Surgery (HSS)–Score“ nach Ranawat und Shine 1973 [123]. Der speziell für die klinische Verlaufsbeobachtung von Knieendoprothesen entwickelte Score berücksichtigt neben subjektiven funktionellen Kriterien (62%) auch objektive Untersuchungsbefunde (38%). Der Score lässt sich in 6 Beurteilungsaspekte: Schmerz (30%), Funktion (22%), Muskelkraft (10%), Bewegungsumfang (18%), Fehlstellung (10%) und Instabilität (10%) bei maximal erreichbaren 100 Punkten unterteilen. Ranawat und Shine [123] definierten für den HSS-Score folgenden Bewertungsmaßstab: 85 - 100 Punkte = „sehr gut“, 70 - 84 Punkte = „gut“, 60 - 69 Punkte = „befriedigend“, < 60 Punkte = „schlecht“.

Eine umfassende Beurteilung von Patienten beinhaltet zusätzlich die Evaluierung der Symptome und physischen Funktionseinschränkungen im Alltag. Bei Gon- und Coxarthrosen ist der WOMAC-Arthroseindex (Western Ontario and McMaster Universities) der am weitesten verbreitete Fragebogen zur Erfassung von arthrosespezifischen Krankheitsauswirkungen aus Sicht des Patienten [16,17,132]. Der Index wird in 3 Skalen (Schmerz (5 Fragen), Steifigkeit (2 Fragen) und Funktion (17 Fragen)) gegliedert und ist nicht nur ein arthrosespezifischer, sondern auch ein gelenkspezifischer Evaluierungsscore.

Zur globalen Beurteilung der psychischen Funktionsfähigkeit wird zusätzlich ein nicht krankheitsspezifischer Fragebogen für klinische Studien empfohlen. Neben der Beurteilung mittels HSS-Score und WOMAC-Arthroseindex erfolgte somit eine Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den SF-36 (short-form-36) Score [147]. Der SF-36 erfasst 8 Konzepte der Gesundheit: körperliche Funktionsfähigkeit (10 Fragen), körperliche Rollenfunktion (4 Fragen), emotionale Rollenfunktion (3 Fragen), soziale Funktion (2 Fragen), Schmerz (2 Fragen), Vitalität (4 Fragen), psychisches Wohlbefinden (5 Fragen), allgemeine Gesundheitswahrnehmung (5 Fragen).

Mit den erhobenen klinischen Daten erfolgte eine umfassende Analyse aller funktionellen, physischen und psychischen Aspekte einer klinischen Verlaufsbeobachtung nach endoprothetischem Oberflächenersatz des Kniegelenkes.

2.3.6 Radiologische Evaluation

Standardisierte anterior-posterior (a.p.), lateral und Patella tangential Röntgenaufnahmen wurden präoperativ und an allen Evaluierungszeitpunkten in beiden klinischen Studien durchgeführt. Die radiologischen Bilder wurden in der Multicenter Studie durch drei unabhängige Untersucher und in der vergleichenden Studie mit metallischen Implantaten durch einen Untersucher ausgewertet.

Aufhellungslinien und Osteolysen des femoralen und tibialen Knochenlagers wurden registriert. Dabei wird die Lokalisation der Aufhellungslinien durch Zonen gemäß dem „Knee Society Roentgenographic Evaluation and Scoring System“ bestimmt (Abb. 2.3.6.1) [48]. Die Breite der Aufhellungslinien wird in Millimetern gemessen. Es wurde zwischen Aufhellungslinien als Lockerungszeichen und Spalten, welche durch diskrete Achsabweichungen oder eine unzureichende Zementschicht auftraten, differenziert.

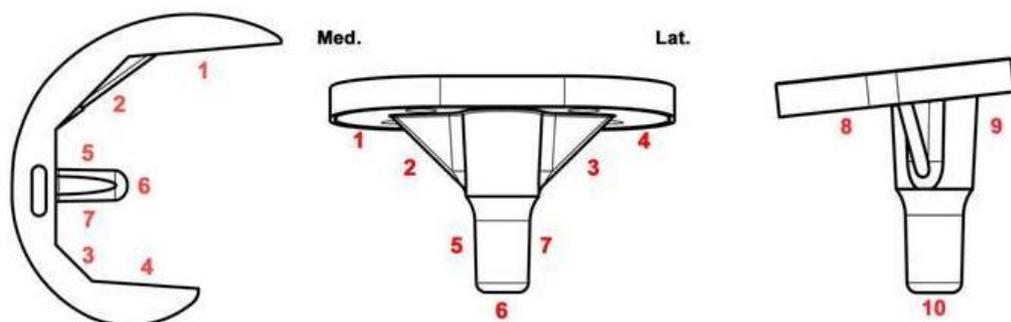


Abb. 2.3.6.1: Zoneneinteilung zur Bestimmung der Aufhellungslinien in Anlehnung an das „Knee Society Roentgenographic Evaluation and Scoring System“ [48].

Die Beurteilung der Implantatposition erfolgte durch Bestimmung des medialen distalen Femurwinkel α (MDFA), medialen proximalen

Tibiawinkel β (MPTA), posterioren distalen Femurwinkel γ (PDFA) und posterioren proximalen Tibiawinkel δ (PPTA) (Abb. 2.3.6.2).

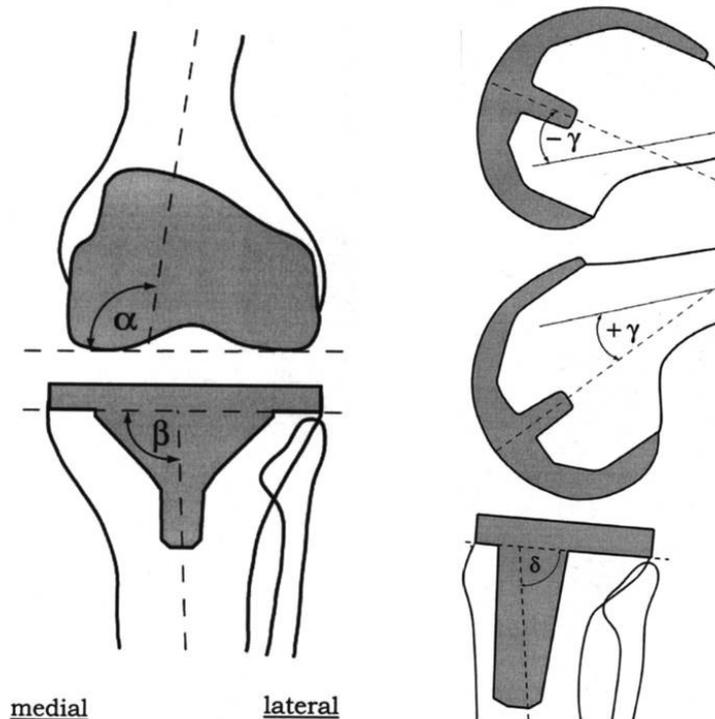


Abb. 2.3.6.2: Darstellung der radiographischen Messmethode zur Bestimmung der Implantatposition.

2.3.7 Statistische Auswertung der klinischen Studien

Eine deskriptive Analyse der klinischen und radiologischen Daten erfolgte mittels SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Für alle quantitativen Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet und die Darstellung erfolgt durch Mittelwert \pm Standardabweichung. Zur Überprüfung einer Normalverteilung wurde der Kolmogoroff-Smirnoff-Test angewendet.

Zwischen den Zeitpunkten der klinischen Evaluierung in der Multicenter Studie und innerhalb der Gruppen der vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten wurden Vergleiche mittels des Friedman-Tests (FR) bzw. des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen (WI) vorgenommen.

Zur Bestimmung signifikanter Unterschiede in den Scores zwischen den verschiedenen Patientengruppen in vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten wurde der Kruskal-Wallis Test (KW) bzw. der U-

Test nach Mann-Whitney (MW) als nicht-parametrischer Tests zum Vergleich unverbundener Stichproben verwendet.

In allen Fällen wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Wenn notwendig wurde die alpha Level durch Bonferroni Korrektur angepasst. Dementsprechend wurde das Signifikanzniveau auf $0.05/3=0.017$ (für paarweise Vergleiche zwischen den 3 Gruppen) bzw. auf $0.05/6=0.008$ (für paarweise Vergleiche zwischen den 4 Zeitpunkten) erniedrigt.

3. Ergebnisse

3.1 Präklinische Ergebnisse des Implantatsystems

3.1.1 Ergebnisse der Finite-Elemente-Analyse

Keramik ist ein Material, welches nahezu keine Plastizität aufweist. Daher wurde das linear plastische Verhalten anhand der maximalen Hauptspannungen evaluiert. Im Unterschied zur Validierung des Finite-Elemente-Modells mit der Analyse der minimalen Hauptspannungen in der distalen Gleitfläche, lag nun der Fokus in der klinisch mehr relevanten proximalen Fläche der keramischen Femurkondyle.

Die durch farbliche Punkte visualisierte Spannungsverteilung zeigte Regionen in der femoralen Komponente, welche prinzipiell eine hohe Gefahr für ein Materialversagen aufweisen. Anschließend konnten in diesen Regionen zwei Pfade (A und B) von Knotenpunkten definiert werden (Abb. 3.1.1.1). Maximale Hauptspannungswerte entlang realistischer Wegstrecken der Hauptspannungsregionen konnten somit evaluiert werden. Pfad A beginnt an der lateralen proximalen Gleitfläche der Femurkondyle, zieht über die Region des anterioren Winkels der Streckspaltresektionsfläche und endet in der Notch am Ansatzpunkt des vorderen Kreuzbandes. Pfad B umläuft U-förmig die Notch von lateral nach medial.

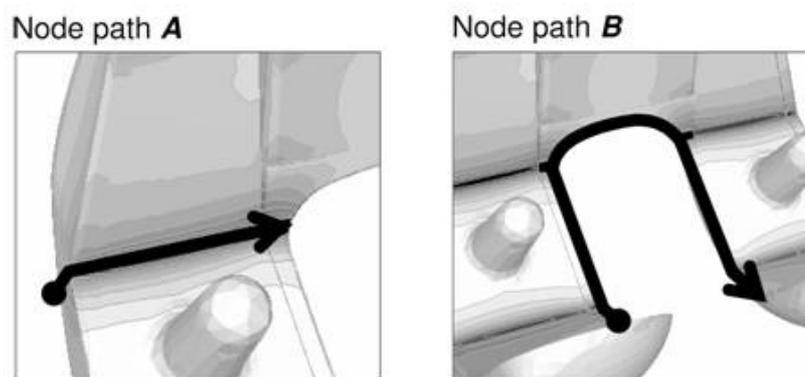


Abb. 3.1.1.1: Nach Visualisierung der Hauptspannungen, welche bei der Implantation einer keramischen Femurkomponente aus BioloX[®] Delta auftreten, konnten Pfade von Knotenpunkten (A und B) in den Regionen mit kritischen Hauptspannungen zur weiteren Analyse definiert werden [73].

Die Auswertung der maximalen Hauptspannungen entlang der Pfade zeigte ein Erreichen des kritischen Spannungslimit für Biolox[®] Delta Keramik bereits bei einem femoralen Resektionswinkel von $\beta = 13^\circ$. Dies entspricht einer Abweichung der Sägeblätter um lediglich je 2° im anterioren und posterioren Sägeschnitt ($\gamma_1 = 2^\circ$ und $\gamma_2 = -2^\circ$) bei einem implantatbedingten femoralen Öffnungswinkel von 9° (Abb.3.1.1.2). Als kritisches Spannungslimit wurden Werte gemäß Literatur zwischen 1150 MPa bis 1400 MPa definiert. Diese wurden in einem Vier-Punkt-Biegeversuchen bestimmt [79,113,119].

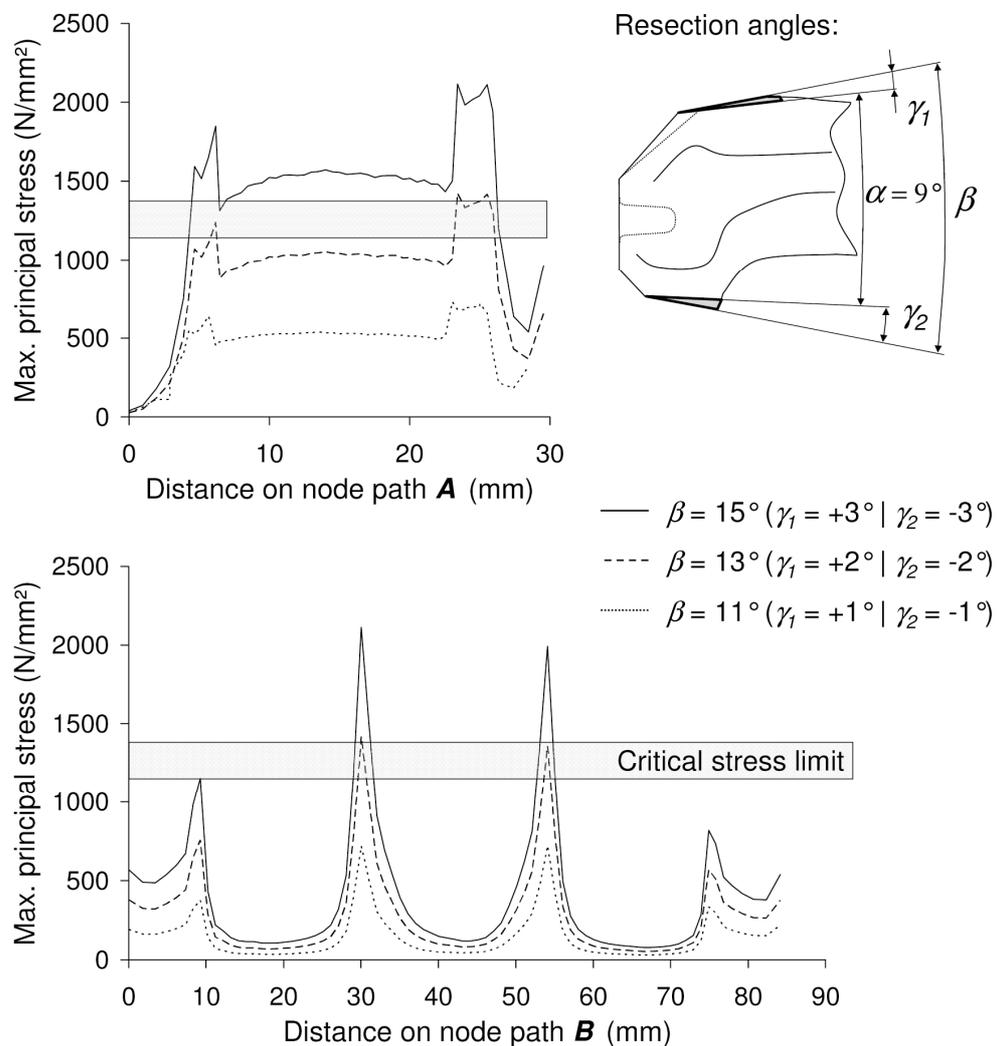


Abb. 3.1.1.2: Maximale Hauptspannungen entlang der Pfade A und B bei einem femoralen Resektionswinkel von $\beta = 11^\circ$, 13° und 15° . Bei einem femoralen Resektionswinkel von $\beta = 13^\circ$, welches einer Abweichung der Sägeblätter um je 2° im anterioren und posterioren Sägeschnitt ($\gamma_1 = 2^\circ$ und $\gamma_2 = -2^\circ$) entspricht, ist das kritische Spannungslimit für Biolox[®] Delta Keramik im Pfad A und B erreicht [73].

Für den Vergleich aller Variationen der Sägeschnittabweichung wurden maximale Hauptspannungen entlang des Pfades A berechnet. Des Weiteren wurde der Pfad A auf die mediale Kondyle gespiegelt, um Berechnungen für beide Kondylen zu generieren. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.1.1.3 dargestellt. Dabei wird deutlich, dass mit einem größeren femoralen Resektionswinkel die maximalen Hauptspannungen zunehmen. Abweichungen der Sägeblätter im anterioren Schnitt ($\gamma_1 > \gamma_2$) weisen einen größeren Einfluss auf die Spannungsentstehung auf. Die alleinige Abweichung im anterioren Schnitt um $\gamma_1 = 3^\circ$ führt zu einem Erreichen des kritischen Spannungslimit bei einem femoralen Öffnungswinkel von $\beta = 12^\circ$. Femorale Resektionswinkel zwischen $\beta=13^\circ$ bis $\beta=15^\circ$ führen immer zu Hauptspannungen über dem kritischen Spannungslimit der BioloX[®] Delta Keramik.

Der Vergleich zwischen der medialen und lateralen Kondyle zeigt in allen Fällen größere Spannung in der lateralen Kondyle.

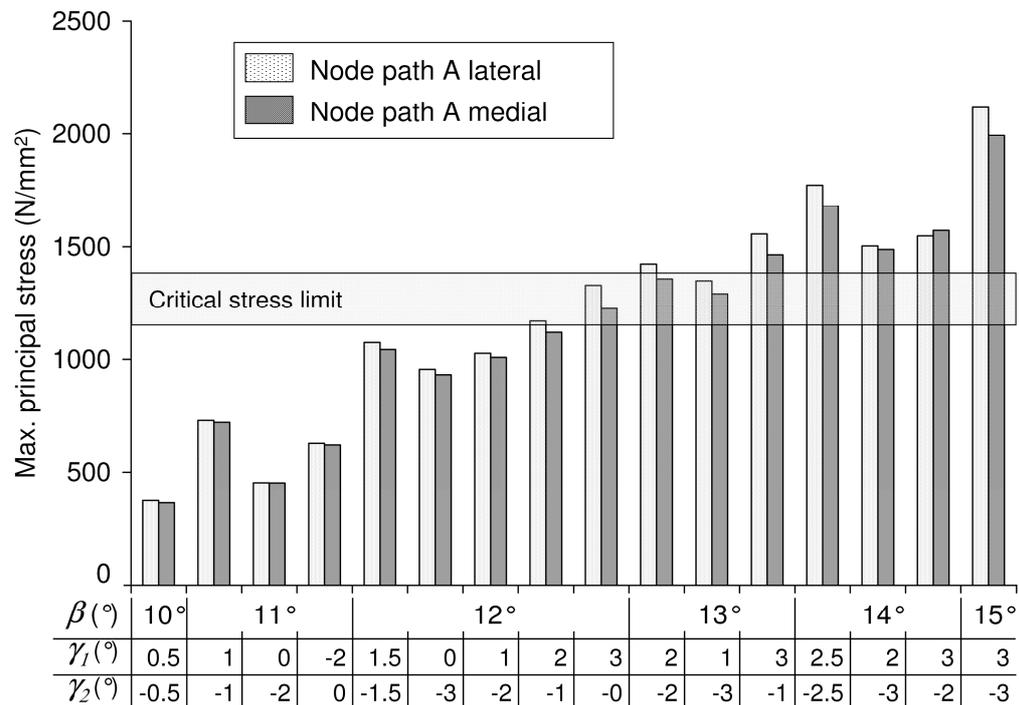


Abb. 3.1.1.3: Vergleich der Hauptspannungen entlang Pfad A an der medialen und lateralen Kondyle bei Abweichungen der Sägeschnitte anterior (γ_1) und posterior (γ_2). An der medialen Kondyle sind die maximalen Spannungen generell niedriger [73].

Bei der Validierung des Finite-Elemente-Modells wurde das arithmetische Mittel aller drei Messungen von den gegenüberliegenden (medial und lateral) Dehnungsmessstreifen berechnet. Auf diese Weise konnte im Wedge Test der Einfluss der Implantatfixation kompensiert werden. Die Berechnung der externen Konsistenz wurde separat für die anterior und posterior gemessenen Spannungen durchgeführt. Die Spannungsrichtungen im Finite-Elemente-Model wurden überprüft und stimmten mit der an die Dehnungsmessstreifen angelegten Spannungsrichtung überein. Der Vergleich der gemessenen Spannungen und der Spannungen in der Finite-Elemente-Analyse zeigten eine sehr gute Übereinstimmung im gesamten Bereich der Belastung mit $R^2=0.999$ (Abb. 3.1.1.4).

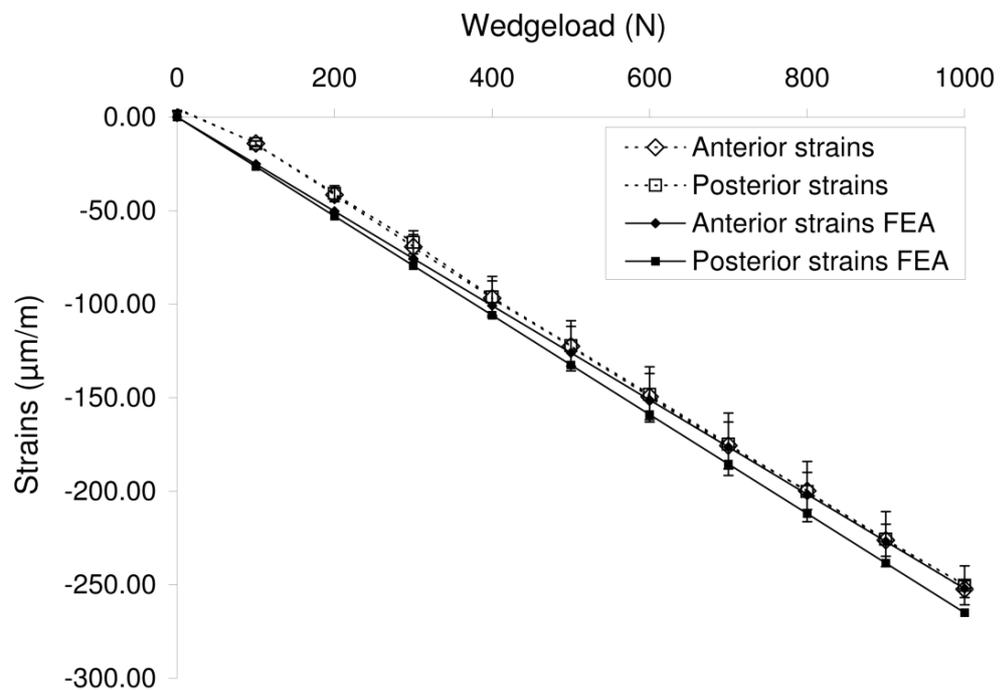


Abb. 3.1.1.4: Der Vergleich der minimalen Hauptspannungen in der distalen Gleitfläche der Femurkondyle zeigt im Wedge Test und in der Finite-Elemente-Analyse eine hoch signifikante Korrelation ($R^2 = 0.999$) [73].

3.1.2 Modifikation der Operationstechnik und des Instrumentariums

Basierend auf den FEA-Daten (siehe 3.1.1) ist eine präzise intraoperative Präparation des Knochenlagers notwendig. Aufbauend auf dem Original-Instrumentarium für die metallische Femurkomponente des Multigen Plus

Knee wurden zur Optimierung der Knochenpräparation neue Pins zur Fixation der Resektionsschablonen entwickelt. Diese besitzen neben einem Gewinde zur besseren Verankerung im Knochen zusätzlich einen Kopf, welcher einen gewissen Anpressdruck auf die Schablone ausübt. Eine Verbesserung der intraoperativen Resektionsschablonenfixation konnte somit erreicht werden.

Neben den FEA Daten, welche ein Erreichen des kritischen Spannungslimit der Biolox[®] Delta Keramik bei einer Abweichung des femoralen Resektionswinkels $>4^\circ$ nachweisen konnten, zeigte sich auch klinisch bei der Verwendung des Instrumentariums für die metallische Femurkomponente ein hohes press-fit. Dieses führt zwangsläufig zu einem Aufbiegen (wedge loading) der Femurkomponente (Abb. 3.1.2.1). Daher wurde eine neue Resektionsschablone für eine zusätzliche anteriore und posteriore knöcherner Resektion von 1 mm entwickelt.

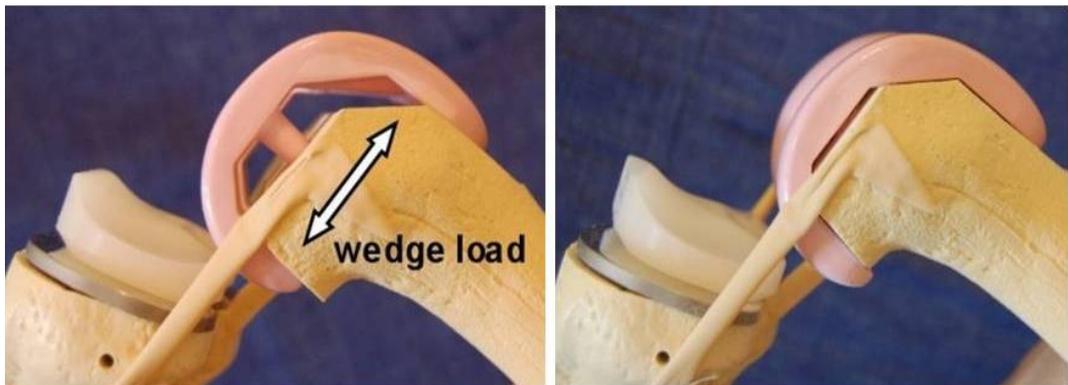


Abb. 3.1.2.1: Darstellung des press-fit Verhaltens der keramischen Femurkomponente ohne (links) und mit (rechts) zusätzliche anteriore und posteriore Resektion von 1 mm.

In einem zweiten Schritt konnte zur Minimierung der Operationszeit die Resektionsschablone für die anteriore Antirrotationsrinne in die zusätzliche Resektionsschablone integriert werden (Abb. 3.1.2.2).

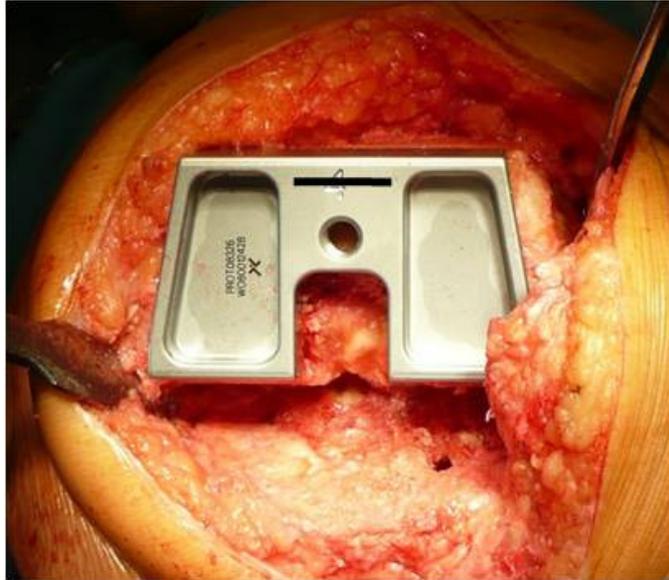


Abb. 3.1.2.2: Resektionsschablone mit integriertem Führungsschlitz für die knöcherne Resektion der anterioren Antirotationsrinne.

Ein weiterer Risikofaktor für ein Materialversagen und speziell für keramische Werkstoffe ist das Einschlagen. Beim üblichen Einschlagen einer Femurkondyle wirken, abhängig von Geschwindigkeit und Gewicht des Hammers, hohe Impulse auf die Oberfläche des Implantates. Dynamische Finite-Elemente-Analysen wiesen beim Einschlagen von keramischen Femurkomponenten des Multigen Plus Knee höhere Beanspruchungen als in baugleichen metallischen Komponenten nach. Kritische Spannungen in der keramischen Femurkomponente wurden jedoch nicht erreicht (Abb. 3.1.2.3) [75]. Die beim geraden Einschlagen maximal gemessenen Spannungen lagen bei 592 MPa für die keramische Femurkomponente.

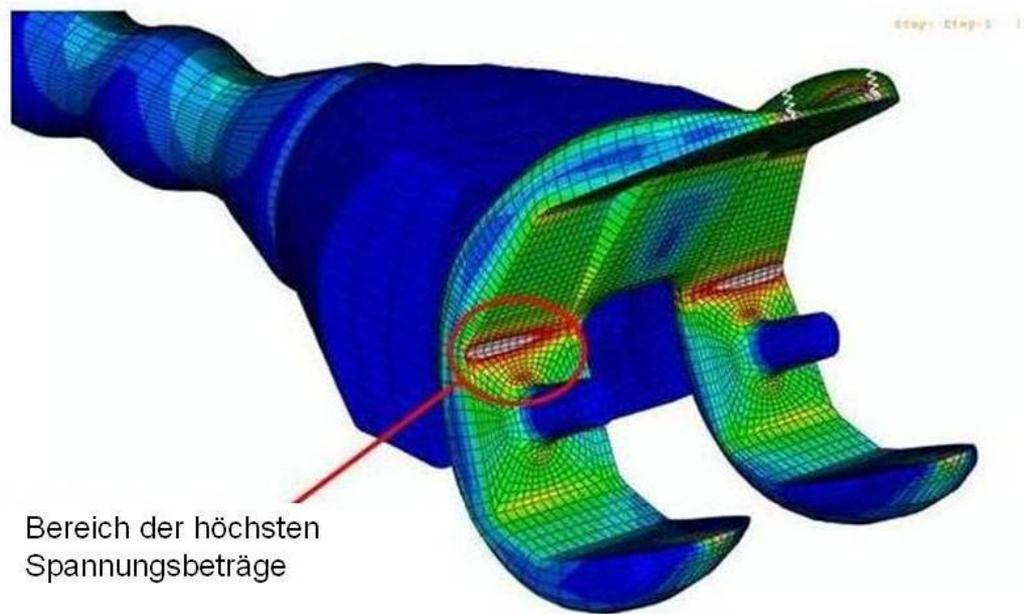


Abb. 3.1.2.3: Die dynamische Finite-Elemente-Analyse zeigt die Regionen in der keramischen Femurkomponente des Multigen Plus Knie mit den höchsten Spannungsbeträgen beim Einschlagen mit einem Hammer. Kritische Belastungsgrenzen der keramischen Femurkomponente werden jedoch nicht erreicht [75].

Das Einschlagen der keramischen Femurkomponente mit einem Hammer sollte analog zum Umgang mit keramischen Köpfen in der Hüftendoprothetik dennoch nicht empfohlen werden. Daher wurde das Instrumentarium um ein neues Führungsinstrument aus deformierbarem Kunststoff zum manuellen Einbringen der keramischen Femurkomponente erweitert (Abb. 3.1.2.4). Des Weiteren führt die Abdeckung des Aufschlaginstrumentes mit einem zusätzlichen Silikonblock zur Reduzierung des Impulses beim Einschlagen mit der Hand. Das Einbringen der keramischen Femurkondyle kann somit unter Verwendung von Schnittschablonen und Führungsinstrument ohne Hammerschläge, d.h. unter Verbesserung der Implantatsicherheit, erfolgen.



Abb. 3.1.2.4: Führungsinstrument aus Kunststoff zum manuellen Einbringen der keramischen Femurkomponente (oben) und zusätzlicher Silikonblock zur Reduzierung des Einschlagimpulses (unten).

3.1.3 Abrieb von keramischen Femurkomponenten unter Drittkörperverschleiß

Der durchschnittliche gravimetrische Abrieb der Polyethyleninlays bei der Anwesenheit von Drittkörpern ist im Vergleich bei einer Co28Cr6Mo-PE Gleitpaarung signifikant höher ($p=0,003$) als bei einer BioloX[®] Delta-PE Gleitpaarung (Abb. 3.1.3.1). Nach Berücksichtigung der Flüssigkeitsabsorption der PE-Inlays durch die in Flüssigkeit gelagerte Kontrollkomponente ergibt sich ein Gewichtsverlust (gravimetrischer Abrieb am PE-Inlay) von $31,88 \pm 4,53$ mg bei Kombination mit der metallischen und $13,06 \pm 1,88$ mg mit der keramischen Komponente nach einer Belastung über 5 Millionen Zyklen. Dabei zeigt die Metall-PE- und die Keramik-PE

Gleitpaarung bis zu 0,5 Millionen Belastungszyklen ein ähnliches Abriebverhalten. Erst im weiteren Verlauf der Belastungssimulation steigern sich die Abriebraten der Metall-PE Gleitpaarung signifikant, während die Keramik-PE Gleitpaarung einen konstant niedrigen Abrieb aufweist.

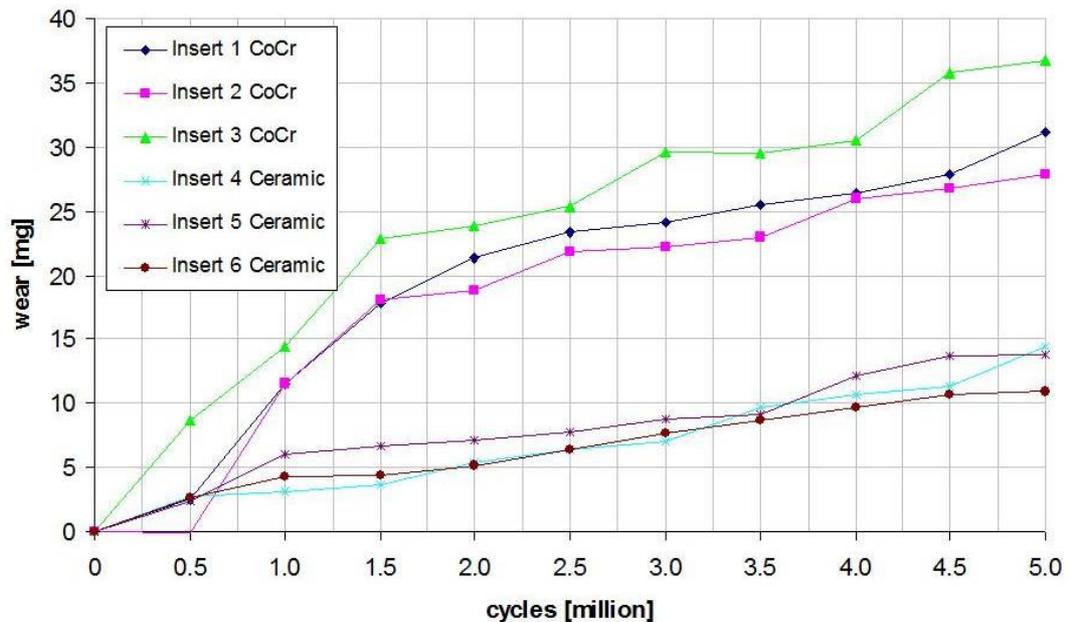


Abb. 3.1.3.1: Gravimetrischer Abrieb der UHMWPE-Inlays in Kombination mit einer Co28Cr6Mo bzw. BioloX[®] Delta Keramik Femurkomponente unter Drittkörperbedingungen über 5 Millionen Belastungszyklen nach ISO 14243.

Im Vergleich zu Abriebversuchen mit dem metallischen und keramischen Multigen Plus Knee nach 5 Millionen Belastungszyklen unter ISO Bedingungen ohne die Anwesenheit von Drittkörpern sind die Abriebraten in der aktuellen Untersuchung mit Drittkörpern insbesondere bei der metallischen Komponente deutlich erhöht. Der gravimetrische Abrieb der PE-Inlays nach Belastung mit einer metallischen Komponente und 5 Millionen Zyklen ohne Drittkörper beträgt durchschnittlich $14,50 \pm 0,08$ mg [3]. Die keramische Komponente des Multigen Plus Knee führt unter ISO Belastungsbedingungen zu einem PE-Inlayabrieb von $8,80 \pm 2,00$ mg [134]. Dementsprechend ist die Abriebrate der metallischen Komponente unter Standardbedingungen höher als die der keramischen Komponente unter der Anwesenheit von Drittkörpern.

Die makroskopische Untersuchung der PE-Inlays zeigte analoge Kontakt- und Abriebregionen, verursacht durch die Femurkondylen, mit beiden Materialien nach 5 Millionen Belastungszyklen (Abb. 3.1.3.2).

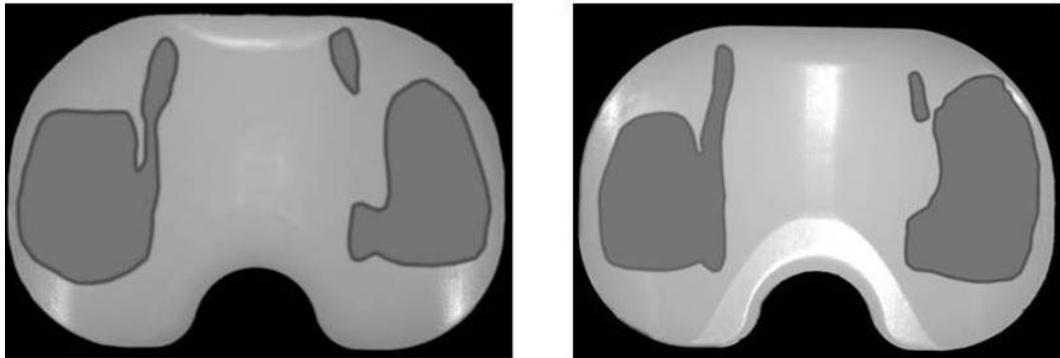


Abb. 3.1.3.2: Vergleich der Abriebregionen auf der PE-Inlay Gleitfläche nach 5 Millionen Belastungszyklen mit einer keramischen (links) und einer metallischen Femurkomponente (rechts) unter Drittkörperbedingungen [161].

Die Analyse der PE-Inlays mittels Field Emission Scanning Mikroskop (FESEM) nach 5 Millionen Belastungszyklen vor dem Reinigungsprozess zeigte neben Knochenzementpartikeln auf und innerhalb der Gleitfläche, polierte Oberflächenanteile mit Kratzern in Flexionsrichtung (Abb. 3.1.3.3).

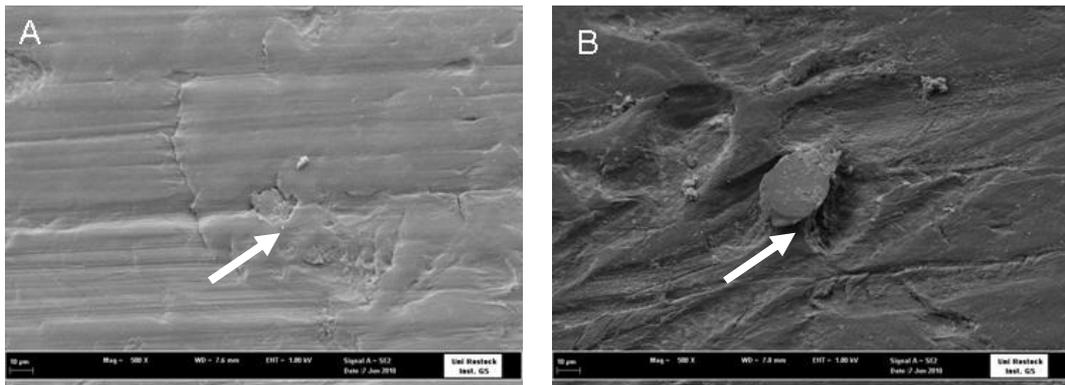


Abb. 3.1.3.3: FESEM Analyse der PE-Inlay Gleitfläche nach 5 Millionen Belastungszyklen mit einer keramischen- (A) und einer metallischen (B) Femurkomponente mit Nachweis von eingeriebenen Knochenzementpartikeln (Pfeile). Vergrößerungsfaktor 500 [161].

Im Anschluss an den Reinigungsprozess konnten in den FESEM Bildern keine Knochenzementpartikel nachgewiesen werden. Dieses war Voraussetzung für die gravimetrischen Messungen gemäß ISO 14243

[65]. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch verbliebene Knochenzementpartikel konnte somit ausgeschlossen werden. Delaminierungen und Mikrofrakturen konnten in allen PE-Inlays unabhängig vom Material der Femurkomponenten beobachtet werden (Abb. 3.1.3.4).

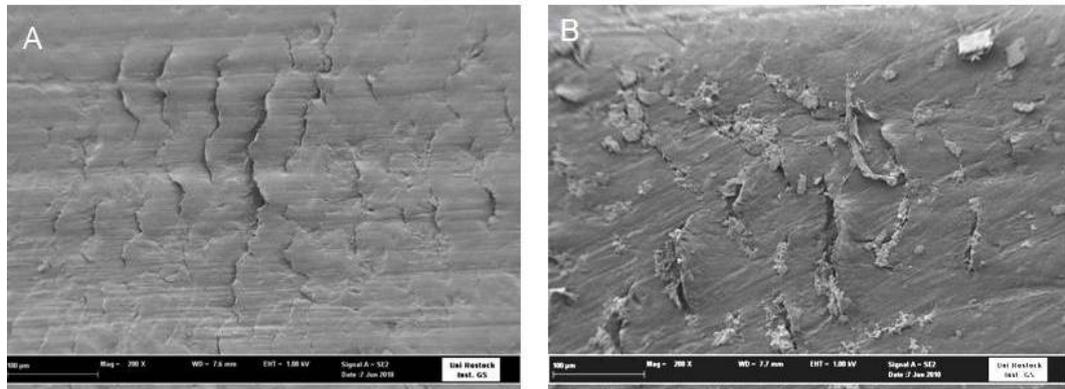


Abb. 3.1.3.4: Mikrofrakturen und Delaminationen auf der PE-Inlay Gleitfläche nach 5 Millionen Belastungszyklen mit einer keramischen- (A) und einer metallischen (B) Femurkomponente. Vergrößerungsfaktor 200 [161].

Die beanspruchten Oberflächen der PE-Inlays zeigten polierte Abschnitte mit Kratzer in einer anterior-posterioren Ausrichtung. Diese korrespondierten mit der Bewegungsrichtung der femoralen Komponenten während des Gangzyklus. Die weiterführende Analyse der Oberflächenrauheit mittels Rauheitsmeßgerät konnte Kratzer, verursacht durch Knochenzementpartikel, mit einer Tiefe bis zu 30 µm unabhängig vom Material der Femurkomponenten nachweisen.

Die Rauheitsmessung (Mittenrauwert (R_a) und durchschnittliche Rautiefe (R_z)) der belasteten und nicht belasteten Oberfläche der PE-Inlays ist in Tabelle 3.1.3.1 dargestellt. Die belastete Fläche der PE-Inlays nach Artikulation mit einer metallischen Femurkomponente weist eine verminderte Rauheit im Vergleich zum nicht belasteten Areal auf. Die Belastung mit einer keramischen Femurkomponente führt dagegen zu keiner wesentlichen Änderung der Rauheit.

Tab. 3.1.3.1: Rauheitsmessung (Mittenrauwert (R_a) und durchschnittliche Rautiefe (R_z)) der nicht belasteten (Original) und belasteten Oberfläche der PE-Inlays.

PE-Inlays	R_a [μm]	R_z [μm]
nicht belastetes Areal	$0,64 \pm 0,03$	$2,92 \pm 0,32$
belastetes Areal mit Co28Cr6Mo Gleitpartner	$0,36 \pm 0,08$	$1,85 \pm 0,36$
belastetes Areal mit Keramik Gleitpartner	$0,58 \pm 0,34$	$2,86 \pm 1,54$

Die makroskopischen Analysen der artikulierenden Oberflächen der femoralen Komponenten zeigten Kratzer auf den metallischen Komponenten (Abb. 3.1.3.5). Die Knochenzementpartikel verursachten hingegen keine Kratzer auf den keramischen Femurkomponenten.



Abb. 3.1.3.5: Femurkomponente aus Co28Cr6Mo nach 5 Millionen Belastungszyklen unter Anwesenheit von Drittkörpern mit sichtbaren Kratzern auf der Belastungsfläche [161].

3.1.4 Knochenzement-Implantat-Adhäsion unter worst case Bedingungen

Alle Femurkomponenten zeigten eine stabile Fixation an die Komposit-Femora in der Kontrollgruppe 1. Im Abzugtest zeigten sich vergleichbare Abzugskräfte für die metallischen und silikatbeschichteten keramischen Femurkomponenten. Die unbeschichteten keramischen Femur-

komponenten konnten im Mittel mit einer 50% reduzierten Abzugskraft von den Femora gelöst werden. Dieses war jedoch nicht signifikant ($p>0,05$) (Tab. 3.1.4.1 und Abb. 3.1.4.1).

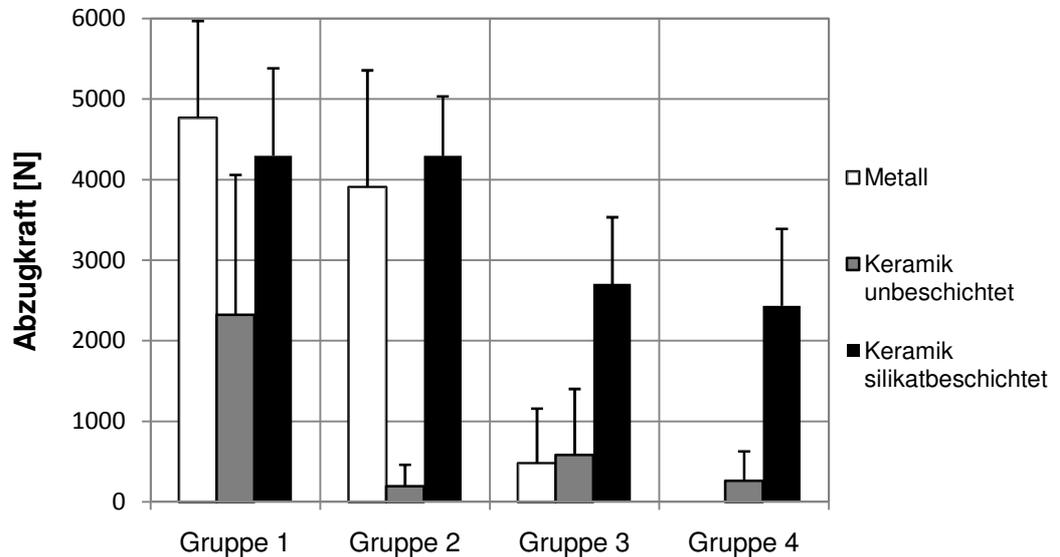


Abb. 3.1.4.1: Durchschnittliche Abzugskraft in allen Gruppen (n=3) mit metallischen, keramischen und silikatbeschichteten keramischen Femurkomponenten.

Tab. 3.1.4.1: Absolutwerte der Abzugskraft (N) aller Komponenten in Gruppe 1.

Femurkomponente	Metall	Keramik unbeschichtet	Keramik silikatbeschichtet
1	6177	4737	4618
2	3243	1506	2838
3	4888	722	5437

Im worst case Szenario der Gruppe 2 (110° Flexion) waren die Abzugskräfte der silikatbeschichteten keramischen Femurkomponenten vergleichbar mit den silikatbeschichteten Femurkomponenten in der Kontrollgruppe (Abb. 3.1.4.1 und Tab. 3.1.4.2). Die metallischen Femurkomponenten waren stabil fixiert, zeigten jedoch eine geringere nicht signifikante Abzugskraft im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p>0,05$). Unter dynamischer Belastung in 110° Flexion kam es zum vollständigen Ablösen im Knochenzement-Implantat-Interface bei zwei keramischen

Femurkomponenten ohne Beschichtung. Die dritte Femurkomponente konnte mit einer deutlich geringeren Abzugskraft im Vergleich zu den unbeschichteten Femurkomponenten der Kontrollgruppe gelöst werden. Die Abzugskräfte der unbeschichteten keramischen Femurkomponenten waren hierbei im Vergleich zu den gleichen Implantaten der Kontrollgruppe nicht signifikant ($p > 0.05$) und im Vergleich zu den metallischen und silikatbeschichteten Komponenten der Kontrollgruppe und der Gruppe 2 signifikant ($p \leq 0.049$) reduziert.

Tab. 3.1.4.2: Absolutwerte der Abzugskraft (N) aller Komponenten in Gruppe 2.

Femurkomponente	Metall	Keramik unbeschichtet	Keramik silikatbeschichtet
1	2412	0	5248
2	5872	577	3443
3	3436	0	4192

Zwei metallische und zwei unbeschichtete keramische Femurkomponenten lockerten vollständig im Knochenzement-Implantat-Interface während der dynamischen Belastung unter 110° Flexion beim worst case Szenario der Gruppe 3 (Abb. 3.1.4.1 und Tab. 3.1.4.3). Die jeweils dritte metallische und unbeschichtete keramische Femurkomponente zeigte eine reduzierte Abzugskraft im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses war signifikant für die metallischen ($p = 0,011$) und nicht signifikant für die keramischen Femurkomponenten ($p > 0,05$). Alle silikatbeschichteten keramischen Femurkomponenten waren nach 1,5 Millionen Belastungszyklen stabil am Femur verankert. Die Abzugskräfte waren jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant reduziert ($p > 0,05$).

Tab. 3.1.4.3: Absolutwerte der Abzugskraft (N) aller Komponenten in Gruppe 3.

Femurkomponente	Metall	Keramik unbeschichtet	Keramik silikatbeschichtet
1	0	0	3617
2	1441	0	2709
3	0	1744	1793

Alle metallischen und zwei unbeschichtete keramische Femurkomponenten lösten sich im Knochenzement-Implantat-Interface in der Gruppe 4 (Abb. 3.1.4.1 und Tab. 3.1.4.4). Die Lösung fand jeweils unter der dynamischen Belastung in 110° Flexion statt. Die verbleibende dritte unbeschichtete keramische Femurkomponente zeigte eine deutlich reduzierte Abzugskraft (782 N). Die silikatbeschichteten keramischen Femurkomponenten waren suffizient fixiert. Die Abzugskräfte zeigten vergleichbare Werte mit den gleichen Komponenten in Gruppe 3 und nicht signifikant erniedrigte Abzugskräfte ($p > 0,05$) im Vergleich zur Gruppe 1 und 2.

Tab. 3.1.4.4: Absolutwerte der Abzugskraft (N) aller Komponenten in Gruppe 4.

Femurkomponente	Metall	Keramik unbeschichtet	Keramik silikatbeschichtet
1	0	782	2645
2	0	0	1175
3	0	0	3485

In der makroskopischen Analyse nach dem Abzugstest war eine vollständige Lösung im Knochenzement-Implantat-Interface bei den unbeschichteten keramischen Femurkomponenten in allen Gruppen nachweisbar (Abb. 3.1.4.2 A). Ein Zementbruch und verbleibende Zementreste auf der inneren Schicht der Femurkomponenten zeigten sich nicht. In jeweils zwei Fällen der Gruppe 2, 3 und 4 trat diese Lösung ohne den Einfluss eines Abzugstestes bei Belastung unter 110° Flexion spontan auf.

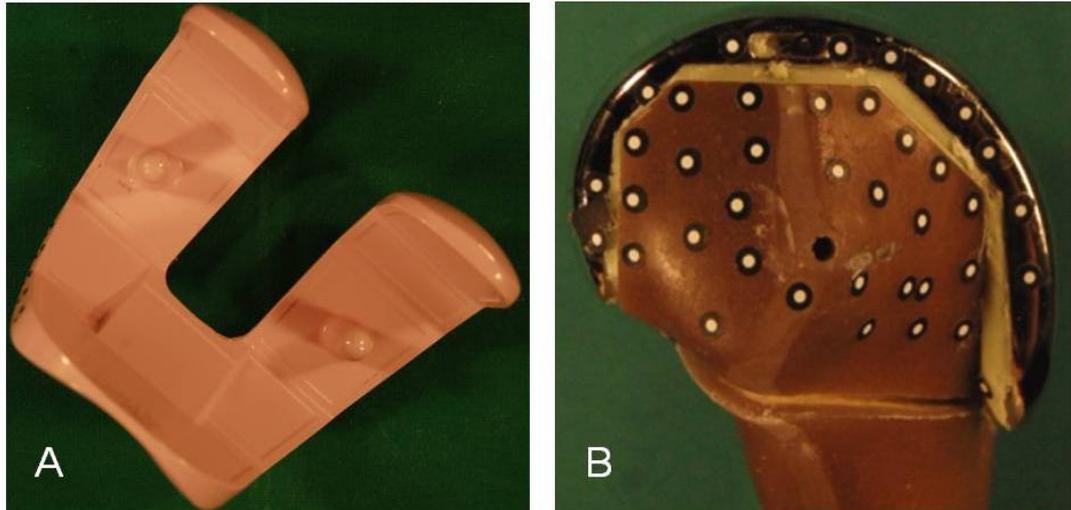


Abb. 3.1.4.2: (A) Unbeschichtete keramische Femurkomponente nach dem Abzugtest mit vollständiger Lösung im Knochenzement-Implantat-Interface in der Gruppe 1. (B) Bruch des Komposit-Knochen während des Abzugversuches einer metallischen Femurkomponente der Gruppe 1.

Die metallischen Femurkomponenten der Gruppe 1 und 2 lösten sich ebenfalls im Knochenzement-Implantat-Interface, allerdings mit partiellem Bruch der Komposit-Knochen in zwei Fällen (Abb. 3.1.4.2 B). In je einem Fall der Gruppe 1 und 2 war die Lösung im Knochenzement-Knochen-Interface mit teilweisem Bruch des Zementmantels nachweisbar (Abb. 3.1.4.3 A). Zwei metallische Femurkomponenten der Gruppe 3 lösten sich innerhalb der Zementschicht mit sichtbarer Zementzerüttung. Auch die letzte Femurkomponente zeigte nach dem Abzugtest deutliche Schäden der Zementschicht.

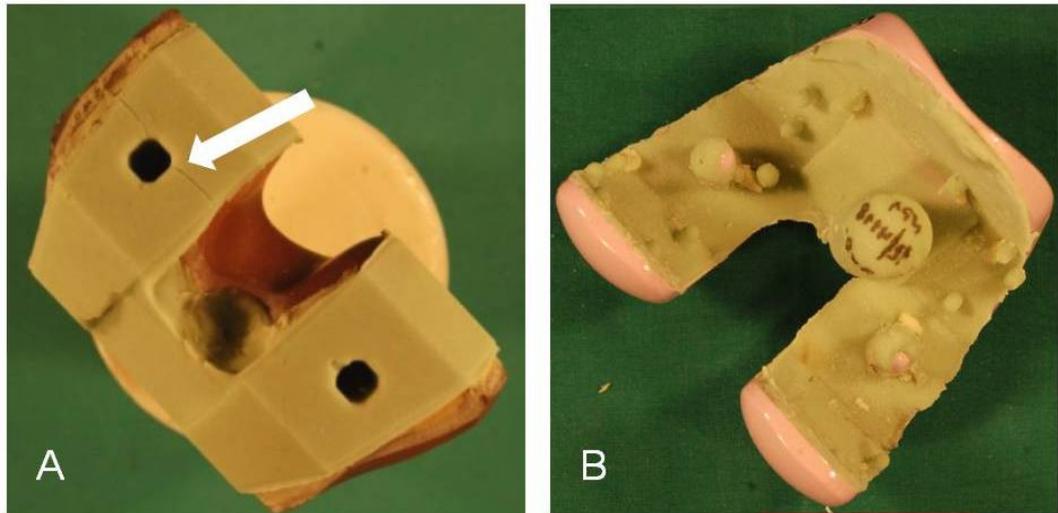


Abb. 3.1.4.3: (A) Bruch des Zementmantels (Pfeil) nach dem Abzugtest mit einer metallischen Femurkomponente der Gruppe 2. (B) Silikatbeschichtete Femurkomponente der Gruppe 1 nach Lösung im Knochenzement-Knochen-Interface.

Die silikatbeschichteten Femurkomponenten konnten in der Gruppe 1 und 2 im Knochenzement-Knochen-Interface mit teilweisem Bruch der Komposit-Knochen abgezogen werden (Abb. 3.1.4.3 B). Zusätzlich kam es zum Bruch des Zementmantels, so dass in 2 Fällen ein Teil der Zementschicht auf der lateralen Kondyle der Komposit-Femora verbleibt. Brüche der Komposit-Knochen zeigten sich auch in der Gruppe 3 der silikatbeschichteten Femurkomponenten. In einigen Fällen ließen sich Spalten im Knochenzement-Implantat-Interface an der lateralen Komponente nachweisen (Abb. 3.1.4.4 A).

Eine vollständige Lösung im Knochenzement-Implantat-Interface wurde bei allen metallischen und allen unbeschichteten keramischen Femurkomponenten in der Gruppe 4 beobachtet. Schäden an der Zementschicht und den Komposit-Knochen zeigten sich nicht. Eine Blasenbildung, als Hinweis auf die Anwesenheit des Serums, konnte in allen Fällen nachgewiesen werden (Abb. 3.1.4.4 B). Zwei silikatbeschichtete Femurkomponenten lösten sich auf gleiche Art und Weise. Die dritte silikatbeschichtete Femurkomponente zeigte hingegen eine Lösung sowohl im Knochenzement-Implantat- als auch im Knochenzement-Knochen-Interface. Hierbei kam es zum Bruch des Zementmantels. Bei

Lösung im Knochenzement-Implantat-Interface lag ebenfalls eine Blasenbildung vor.

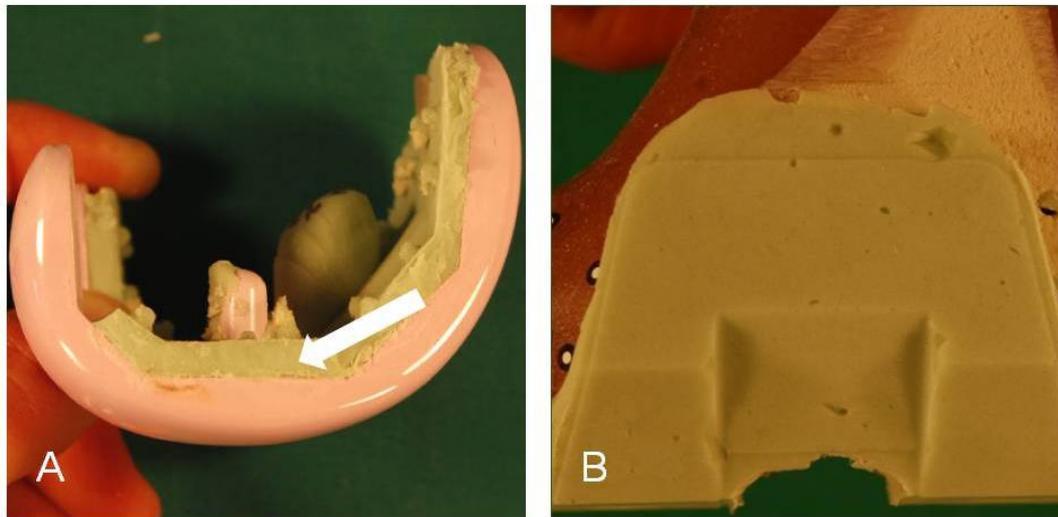


Abb. 3.1.4.4: (A) Partieller Bruch des Zementmantels an der dorsalen Femurkondyle und Spaltbildung im Knochenzement-Implantat-Interface (Pfeil) nach dem Abzugtest mit einem silikatbeschichteten keramischen Implantat in der Gruppe 3. (B) Blasenbildung im Zement durch Verunreinigung der Femurkomponenten mit Serum wurde bei allen Implantaten in der Gruppe 4 beobachtet.

3.2 Klinische Ergebnisse des Implantatsystems

3.2.1 Klinische Ergebnisse der Multicenter Studie

Initial konnten 110 bikondyläre Oberflächenersatzsysteme mit der keramischen Femurkomponente in 108 Patienten die Multicenter Studie eingeschlossen werden. Zu den geplanten postoperativen Evaluationen reduzierte sich die Studiengruppe auf 104 Knieendoprothesen nach 3 Monaten, 102 Knieendoprothesen nach 12 Monaten und 96 Knieendoprothesen nach 24 Monaten. Von den sechs nach 3 Monaten nicht evaluierten Patienten zogen drei die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück. Ein Patient verstarb aufgrund eines Herzinfarktes. Ein Patient konnte trotz intensiver Recherche nicht aufgefunden werden. Aus persönlichen Gründen wurde ein weiterer Patient nach 3 Monaten nicht nachuntersucht, nahm aber an der Evaluation nach 12 und 24 Monaten teil.

An der Evaluation nach 12 Monaten nahmen drei weitere Patienten nicht teil. Bei einem Patienten mit bilateraler Implantation einer Knieendoprothese musste bei Vorliegen einer Frühinfektion eine Knieendoprothese explantiert werden. Bei einem Patienten kam es bei der Diagnose eines Magenkarzinoms zum verlängerten Krankenhausaufenthalt. Die Nachuntersuchung eines Patienten fand nach 12 Monaten nicht statt. Der Patient konnte aber nach 24 Monaten nachuntersucht werden.

Im Rahmen der Evaluation nach 24 Monaten mussten sieben weitere Knieendoprothesen ausgeschlossen werden. Vier Patienten zogen ohne Darlegung triftiger Gründe die Einwilligung zurück. Ein Patient verstarb auf natürliche Weise. Bei zwei Patienten war die Knieendoprothese wegen Implantat-assoziierten Infektionen explantiert worden. Dabei war ein Infekt in einer postoperativen Eröffnung des Kniegelenkes nach Sturz in der Anschlussheilbehandlung begründet. Die notfallmäßig durchgeführte antiseptische Spülung inklusive Wechsel des Inlays konnte einen persistierenden low-grade Infekt nicht verhindern.

Im gesamten Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten mussten 5 weitere Patienten revidiert werden. Die Gründe hierfür waren jeweils nicht implantat- oder materialbedingt. Ein Patient erhielt bei einer periprothetischen Femurfraktur nach Trauma eine osteosynthetische Versorgung. Bei einem Patienten wurde bei posttraumatischer Instabilität eine Inlayerhöhung und bei einem weiteren Patienten eine Arthrolyse aufgrund einer postoperativen Bewegungseinschränkung durchgeführt. Aufgrund prolongierter retropatellarer Beschwerden erfolgte bei zwei Patienten die Implantation eines retropatellaren Ersatzes ein Jahr nach Primärimplantation der Knieendoprothese.

Im HSS-, WOMAC- und SF-36 zeigten sich signifikante (WI Test $p < 0,001$) Verbesserungen zwischen der präoperativen und den postoperativen Evaluationen nach 3, 12 und 24 Monaten (Tab. 3.2.1.1 und 3.2.1.2). Die größten Verbesserungen wurden dabei innerhalb des ersten postoperativen Jahres gesehen, wohingegen die Steigerung der Scorewerte zwischen 12 und 24 Monate postoperativ gering ausfiel.

Signifikante Verbesserungen wurden beim HSS-Score im Bereich Schmerz, Funktion, Muskelkraft, Deformität und Instabilität gesehen. Der Bewegungsumfang und hierzu korrespondierend im HSS-Score die Bewegung vermindert sich nicht signifikant innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate (WI Test $p=0,013$). Im weiteren Verlauf nach 12 und 24 Monaten zeigt sich jedoch eine signifikante Zunahme des Bewegungsumfanges und des Aspektes Bewegung im Vergleich zur Evaluation nach 3 Monaten (WI Test $p<0,001$) und eine nicht signifikante Zunahme im Vergleich zur präoperativen Evaluation (WI Test $p\geq 0,022$). Dagegen kann die höchste Abnahme der Schmerzen und der funktionellen Mobilitätseinschränkung in der frühen postoperativen Phase bis zu 3 Monaten beobachtet werden.

Tab. 3.2.1.1: Mittlere prä- und postoperative HSS-Scorewerte inklusive der sechs Unter Aspekte des HSS-Scores. Standardabweichung (SD), p-Werte für den Friedman- (FR) und Wilcoxon- (WI) Test. Signifikante Unterschiede sind durch fett gedruckte Werte hervorgehoben.

	Prä-operativ (I)	3 Monate (II)	12 Monate (III)	24 Monate (IV)	FR-Test	WI-Test
HSS Score (100)	55,5 SD 11,5	77,2 SD 10,3	85,6 SD 8,9	85,7 SD 11,7	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p<0,001 III vs IV p=0,387
Schmerz (30)	10,1 SD 6,6	22,9 SD 5,8	26,3 SD 5,1	26,6 SD 5,9	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p<0,001 III vs IV p=0,355
Funktion (22)	12,6 SD 4,3	16,9 SD 3,5	18,6 SD 4,0	18,9 SD 3,3	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p<0,001 III vs IV p=0,761
Bewegung (18)	13,6 SD 1,9	12,9 SD 1,7	14,0 SD 1,9	13,8 SD 2,7	p<0,001	I vs II p=0,013 I vs III p=0,087 I vs IV p=0,066 II vs III p<0,001 II vs IV p<0,001 III vs IV p=0,971
Muskelkraft (10)	7,6 SD 2,6	8,7 SD 2,1	9,5 SD 1,3	9,6 SD 1,0	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p=0,002 III vs IV p=0,423
Deformität (10)	7,1 SD 2,8	9,0 SD 2,0	9,8 SD 0,5	9,8 SD 0,8	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p=0,002 III vs IV p=0,967
Instabilität (10)	8,1 SD 1,5	9,7 SD 0,7	9,6 SD 0,9	9,6 SD 0,9	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p=0,050 III vs IV p=0,740

Tab. 3.2.1.2: Mittlere prä- und postoperative WOMAC- und SF-36 Scorewerte sowie des Bewegungsumfanges. Standardabweichung (SD), p-Werte für den Friedman- (FR) und Wilcoxon- (WI) Test. Signifikante Unterschiede sind durch fett gedruckte Werte hervorgehoben.

	Prä-operativ (I)	3 Monate (II)	12 Monate (III)	24 Monate (IV)	FR-Test	WI-Test
WOMAC Score (100)	48,1 SD 16,6	63,9 SD 18,5	74,1 SD 17,4	71,5 SD 20,0	p<0,001	I vs II p<0,001 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p<0,001 II vs IV p<0,001 III vs IV p=0,961
SF-36 Score (100)	49,1 SD 17,6	56,2 SD 21,3	63,9 SD 19,2	62,3 SD 22,6	p=0,001	I vs II p=0,004 I vs III p<0,001 I vs IV p<0,001 II vs III p=0,007 II vs IV p=0,010 III vs IV p=0,786
Bewegungsumfang	108,8° SD 15,7°	103,3° SD 13,3°	112,3° SD 15,1°	112,6° SD 15,0°	p<0,001	I vs II p=0,013 I vs III p=0,087 I vs IV p=0,022 II vs III p<0,001 II vs IV p<0,001 III vs IV p=0,792

3.2.2 Radiologische Ergebnisse der Multicenter Studie

Intraoperativ wurde eine intramedulläre Valgus-Ausrichtung in Abhängigkeit der präoperativ bestimmten Femurvalgität zwischen 5° und 9° gewählt. Der implantatbedingte Slope des Multigen Plus Knee ist 7°. Demnach liegt das bestmögliche Implantatalignment für den medialen distalen Femurwinkel α (MDFA) zwischen 95° und 99°, den medialen proximalen Tibiawinkel β (MPTA) bei 90°, den posterioren distalen Femurwinkel γ (PDFA) bei 0° und den posterioren proximalen Tibiawinkel δ (PPTA) bei 83°. Das Implantatalignment wurde als optimal (Abweichung < 3°), als gut (>3° und < 5°) und als schlecht (>5°) definiert. Entsprechend ist das Alignment der Implantate aus der radiologischen Evaluierung am 5. postoperativen Tag in der Tabelle 3.2.2.1 dargestellt. Veränderungen im Implantatalignment während des Nachbeobachtungszeitraumes von 24 Monaten wurden nicht beobachtet.

Tab. 3.2.2.1: Implantatalignmentmessung für den medialen distalen Femurwinkel α (MDFA), den medialen proximalen Tibiawinkel β (MPTA), den posterioren distalen Femurwinkel γ (PDFA) und den posterioren proximalen Tibiawinkel δ (PPTA) am 5. postoperativen Tag.

Implantalignment (Anzahl der Implantate und %)			
	Optimal (<3°)	Gut (3°-5°)	Schlecht (>5°)
MDFA	55 (50,0%)	32 (29,1%)	23 (20,9%)
MPTA	46 (41,8%)	47 (42,7%)	17 (15,5%)
PDFA	73 (66,4%)	29 (26,4%)	8 (7,3%)
PPTA	31 (28,2%)	39 (35,5%)	40 (36,4%)

Aufhellungslinien um die keramischen Femurkomponenten, welche nicht auf der unmittelbar postoperativ durchgeführten radiologischen Diagnostik sichtbar waren, wurden in drei Fällen in einer Zone und in einem Fall in zwei Zonen nach 24 Monaten gesehen. Die Aufhellungslinien wurden in allen Fällen mit einer maximalen Breite von 1 mm gemessen und sind im Knochenzement-Knochen-Interface lokalisiert. In je einem Fall wurde die Aufhellungslinie erstmalig nach 3 bzw. 24 Monaten und in 2 Fällen nach 12 Monaten diagnostiziert. Eine Progression der Aufhellungslinien wurde generell nicht gesehen (Abb. 3.2.2.1).



Abb. 3.2.2.1: Radiologische Evaluation eines Patienten am 5. postoperativen Tag (links) und 12 Monate (rechts) nach endoprothetischer Versorgung des linken Kniegelenkes mit dem Multigen Plus Knie und einer Femurkomponente aus Biolo^x® Delta Keramik. In Zone 1 (Pfeil) zeigt sich nach 12 Monaten eine Aufhellungslinie von 1 mm.

Aufhellungslinien um die tibiale Komponente zeigten sich in 17 Fällen im Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten. Diese waren hauptsächlich in Zone 1 (n=8) und Zone 4 (n=9) mit einer Breite von maximal 2 mm im Knochenzement-Knochen-Interface lokalisiert. Auch tibialseitig war eine Progression der Aufhellungslinien nicht nachweisbar. In Verbindung mit der klinischen Untersuchung kann in keinem Fall von einer Implantatlockerung ausgegangen werden.

3.2.3 Klinische Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten

Gruppe 1 (Genia[®] Knie): Vier postoperative Komplikationen wurden in der Studiengruppe während der postoperativen Phase bis 24 Monate beobachtet. Bei einem Patienten musste bei Vorliegen einer Spätinfektion 13 Monate nach Primärimplantation die einliegende Knieendoprothese explantiert werden. Aufgrund einer sekundär auftretenden Instabilität im Flexionsspalt wurde 21 Monate nach Primärimplantation bei einem weiteren Patienten das PE-Inlay erhöht. Zusätzlich wurde bei einem Patienten eine periprothetische Femurfraktur des kontralateralen Beines nach Trauma dokumentiert. Hier erfolgte eine offene Reposition und

winkelstabile Plattenosteosynthese. Bei einem weiteren Patienten kam es im postoperativen Verlauf zur Ausbildung einer tiefen Beinvenenthrombose, welche mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung therapiert wurde.

Gruppe 2 (metallisches Multigen Plus Knee): Ein Patient dieser Gruppe zeigte einen persistierenden Reizerguss im endoprothetisch versorgten Kniegelenk. Mehrere durchgeführte Entlastungspunktionen konnten die Symptome nicht reduzieren. Sowohl die histologische, mikrobiologische und paraklinische Untersuchung ergab keinen Anhalt für ein Infektgeschehen. Eine epikutane Testung der Implantatbestandteile zeigte ein positives Ergebnis im Sinne einer Hypersensibilisierung gegen Kobalt. 8 Monate nach Primärimplantation wurde eine subtotale Synovektomie durchgeführt. Im weiteren Verlauf traten keine Beschwerden auf.

Gruppe 3 (keramisches Multigen Plus Knee): In dieser Gruppe mussten zwei Patienten aufgrund nicht material- und implantatbedingter Komplikationen revidiert werden. Dabei lag ein Infekt in einer postoperativen Eröffnung des Kniegelenkes nach Sturz in der Anschlussheilbehandlung begründet. Die notfallmäßig durchgeführte antiseptische Spülung inklusive Wechsel des PE-Inlays konnte einen persistierenden low-grade Infekt nicht verhindern. Die Knieendoprothese wurde explantiert und zweizeitig auf ein metallisches semiconstrained Revisionssystem gewechselt. Bei einem weiteren Patienten wurde bei posttraumatischer Instabilität mit Ruptur des hinteren Kreuzbandes eine Inlayerhöhung 20 Monate nach Primärimplantation durchgeführt.

Der HSS-Score verbesserte sich signifikant (WI-Test $p \leq 0,005$) in allen drei Gruppen zwischen der präoperativen und den postoperativen Evaluationen nach 3, 12 und 24 Monaten (Tab. 3.2.3.1). Weitere signifikante Scoreverbesserungen wurden in der Gruppe 2 (WI-Test $p=0,001$) zwischen 3 und 12 Monaten sowie in der Gruppe 3 (WI-Test $p=0,005$) zwischen 3 und 24 Monaten postoperativ gesehen. Andernfalls zeigten sich zwischen den postoperativen Zeitpunkten eine deutliche

Steigerung des HSS-Scores in allen Gruppen. Diese waren jedoch nicht signifikant (WI-Test $p \geq 0,021$).

Tab. 3.2.3.1: HSS-, WOMAC- und SF-36-Scorewerte inklusive Standardabweichung (SD) präoperativ und zu den Evaluierungszeitpunkten nach 3, 12, und 24 Monaten. Der KW-Test (p-Wert) zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den 3 Gruppen.

Gruppe	HSS-Score				WOMAC-Score				SF-36-Score			
	I	II	III	p-Wert	I	II	III	p-Wert	I	II	III	p-Wert
Präoperativ	60,3 SD 11,5	61,7 SD 8,9	60,8 SD 11,7	0,947	45,9 SD 12,3	49,5 SD 6,3	45,0 SD 18,6	0,415	51,6 SD 17,3	56,7 SD 11,7	52,6 SD 21,2	0,659
3 Monate	79,6 SD 9,8	74,3 SD 11,2	77,0 SD 11,6	0,399	65,3 SD 13,6	66,2 SD 14,9	49,5 SD 20,1	0,861	62,6 SD 17,8	58,7 SD 15,6	56,6 SD 22,2	0,605
12 Monate	77,2 SD 11,1	85,5 SD 5,3	80,9 SD 12,8	0,051	66,5 SD 14,1	72,3 SD 13,8	65,1 SD 19,3	0,451	57,1 SD 18,9	65,9 SD 14,4	61,7 SD 20,4	0,403
24 Monate	80,0 SD 10,6	81,3 SD 8,9	84,8 SD 8,9	0,190	68,8 SD 16,8	69,0 SD 13,8	72,2 SD 18,2	0,722	65,2 SD 18,1	66,5 SD 13,0	61,3 SD 23,5	0,787

Eine signifikante Schmerzreduktion (WI-Test $p \leq 0,001$) wurde in allen Gruppen und an allen Nachbeobachtungszeitpunkten gesehen, wohingegen der Aspekt Funktion des HSS-Scores lediglich in Gruppe 1 und 3 eine signifikante Verbesserung (WI-Test $p \leq 0,006$) zeigte. In Gruppe 2 war eine signifikante Funktionsverbesserung nach 12 Monaten (WI-Test $p = 0,002$) und eine nicht signifikante Verbesserung der Funktion (WI-Test $p \geq 0,014$) nach 3 und 24 Monaten nachweisbar. Der Aspekt Muskelkraft steigerte sich signifikant in Gruppe 1 zum Evaluierungszeitpunkt 3 und 24 Monate (WI-Test $p \leq 0,008$) und in Gruppe 3 nach 24 Monaten (WI-Test $p = 0,005$). In allen Gruppen und zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten wurde eine nicht signifikante Verbesserung der Aspekte Deformität und Instabilität gesehen (FR-Test $p \geq 0,121$). Der Aspekt Bewegung zeigte zwischen präoperativ und den Evaluierungen nach 3, 12 und 24 Monaten keine Steigerung in allen Gruppen (FR-Test $p \geq 0,222$). Die Messung des Bewegungsumfanges jedoch konnte nach 24 Monaten eine signifikante Steigerung (WI-Test $p \leq 0,004$) in Gruppe 2 und 3 nachweisen (Tab. 3.2.3.2). Gruppe 1 hingegen zeigte keine Steigerung des Bewegungsumfanges im Vergleich zur präoperativen Evaluierung im gesamten postoperativen Verlauf (FR-Test $p = 0,384$). Der Bewegungs-

umfang verkleinerte sich in der frühen postoperativen Phase (außer Gruppe 2). Der größte Zugewinn an Bewegungsumfang war zwischen dem 3 und 12 Monaten zu verzeichnen. Im Unterschied dazu war die Schmerzreduktion innerhalb der ersten 3 postoperativen Monate am größten.

Tab. 3.2.3.2: Mittelwerte der Bewegungsumfangsmessung in Grad und Standardabweichung (SD). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nach 12 und 24 Monaten gesehen (p-Wert, KW-Test).

Gruppe	Bewegungsumfang			p-Wert
	I	II	III	
präoperativ	114,0 SD 14,4	109,9 SD 15,7	111,3 SD 18,9	0,790
3 Monate	109,9 SD 10,9	111,3 SD 10,7	107,0 SD 14,7	0,779
12 Monate	112,8 SD 16,0	120,3 SD 12,3	122,2 SD 15,0	0,038
24 Monate	115,5 SD 13,1	126,9 SD 8,9	125,8 SD 17,7	0,033

Analog zum HSS-Score konnten in allen Gruppen signifikante Verbesserungen (WI-Test $p \leq 0,003$) im WOMAC-Score zwischen der präoperativen und den postoperativen Evaluationen nach 3, 12 und 24 Monaten nachgewiesen werden (Tab. 3.2.3.1). Weitere signifikante Verbesserungen zwischen dem 3. und 24. Monat zeigten sich nur in Gruppe 3 (WI-Test $p = 0,002$). In allen anderen Fällen waren Steigerungen des WOMAC-Scorewertes an allen postoperativen Nachbeobachtungszeitpunkten nachweisbar. Dies waren jedoch nicht signifikant (WI-Test $p \geq 0,056$).

Der SF-36 Score zeigte ebenfalls deutliche Verbesserungen zwischen der präoperativen und den postoperativen Evaluierungen nach 3, 12, und 24 Monaten. Nach Bonferroni Korrektur waren diese Verbesserungen jedoch nicht signifikant (WI-Test $p \geq 0,013$) in allen Gruppen und an allen Evaluierungszeitpunkten, außer in Gruppe 3 zwischen dem 12. und 24 Monat postoperativ (WI-Test $p \leq 0,007$).

In der vergleichenden statistischen Analyse zwischen den drei Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im HSS Score präoperativ und nach 3, 12 und 24 Monaten nachgewiesen werden (KW-Test $p \geq 0.051$) (Tab. 3.2.3.1). Auch im WOMAC- und SF-36 Score zeigte sich an allen Nachuntersuchungszeitpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (KW-Test $p \geq 0.415$ bzw. $p \geq 0.403$).

Der Bewegungsumfang war in Gruppe 1 signifikant im Vergleich zu Gruppe 3 nach 12 Monaten (MW-Test $p = 0.012$) und zu Gruppe 2 nach 24 Monaten (MW-Test $p = 0.012$) reduziert. Hierbei war der Bewegungsumfang in Gruppe 1 deutlich reduziert, obwohl der präoperative Bewegungsumfang in dieser Gruppe am größten war (Tab. 3.2.3.2).

3.2.4 Radiologische Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten

Die Mittelwerte des radiologischen Implantatalignment sind in der Tabelle 3.2.4.1 dargestellt. Analog zur Multicenter Studie wurde eine intramedulläre Valgus-Ausrichtung in Abhängigkeit der präoperativ bestimmten Femurvalgität zwischen 5° und 9° gewählt. Das Genia[®] Kniesystem der Gruppe 1 besitzt im Unterschied zum Multigen Plus Knee keinen implantatbedingten Slope von 7° . Hier erfolgte eine Slope-orientierte knöcherner Resektion von 5° . Demnach liegt das bestmögliche Implantatalignment für das Genia[®] Kniesystem analog zum Multigen Plus Knee für den medialen distalen Femurwinkel α (MDFA) zwischen 95° und 99° , den medialen proximalen Tibiawinkel β (MPTA) bei 90° , den posterioren distalen Femurwinkel γ (PDFA) bei 0° . Der bestmögliche posteriore proximale Tibiawinkel δ (PPTA) liegt jedoch bei 85° statt 83° .

Tab. 3.2.4.1: Mittelwerte und Standardabweichung (SD) des medialen distalen Femurwinkel α (MDFA), des medialen proximalen Tibiawinkel β (MPTA), des posterioren distalen Femurwinkel γ (PDFA) und des posterioren proximalen Tibiawinkel δ (PPTA). Anzahl der Aufhellungslinien um die femorale und tibiale Komponente entsprechend der Zoneneinteilung zum Nachuntersuchungszeitpunkt nach 24 Monate. Alle Aufhellungslinien zeigten eine maximale Ausdehnung von 1 mm und waren bereits 3 Monate postoperativ festzustellen. Eine Progression der Aufhellungslinien wurde im Verlauf nicht gesehen.

Gruppe	I	II	III
MDFA	97.1 SD 2.1	95.9 SD 2.4	95.1 SD 3.6
MPTA	89.5 SD 2.8	90.0 SD 2.0	88.8 SD 2.1
PDFA	0.3 SD 3.3	2.7 SD 3.1	3.8 SD 3.5
PPTA	84.9 SD 1.9	85.2 SD 2.6	84.2 SD 1.9
femorale Zone 1	1	0	0
femorale Zone 2	0	0	0
femorale Zone 3	1	0	0
femorale Zone 4	2	0	0
femorale Zone 5	0	0	0
femorale Zone 6	0	0	0
femorale Zone 7	0	0	0
tibiale Zone 1	1	3	4
tibiale Zone 2	0	0	0
tibiale Zone 3	0	0	0
tibiale Zone 4	1	2	0
tibiale Zone 5	0	0	0
tibiale Zone 6	0	0	0
tibiale Zone 7	0	0	0
tibiale Zone 8	0	2	2
tibiale Zone 9	1	0	1
tibiale Zone 10	0	0	0

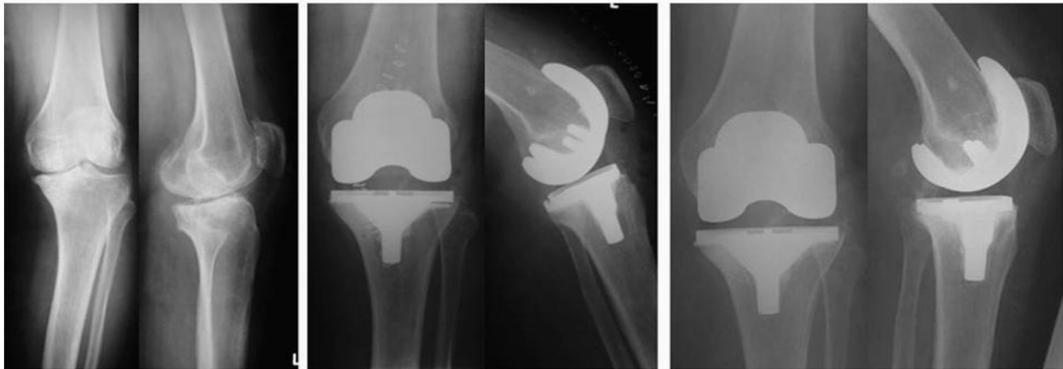
Auf der Basis dieser Definition zeigte sich in den meisten Fällen eine gute bis sehr gute Implantatausrichtung mit nur minimalen Abweichungen in allen Gruppen (Abb. 3.2.4.1). Eine Veränderung des Implantatalignment über den Nachuntersuchungszeitraum war nicht zu beobachten.



A



B



C

Abb. 3.2.4.1: Radiologische Evaluierung des Genia® (A), Multigen Plus Knee mit einer asymmetrischen Femurkondyle aus Co28Cr6Mo (B) und des Multigen Plus Knee mit einer symmetrischen keramischen Femurkondyle (C) präoperativ, am 5. postoperativen Tag und 24 Monate nach Primärimplantation. Anzeichen für eine Lockerung (Aufhellungslinien) sind in keinem Fall zu erkennen.

Aufhellungslinien um die tibiale und femorale Komponente, welche nicht auf den unmittelbar postoperativen Röntgenbildern gesehen wurden,

konnten in wenigen Fällen in allen Gruppen zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Monate nachgewiesen werden (Tab. 3.2.4.1). Alle Aufhellungslinien zeigten eine maximale Ausdehnung von 1 mm und waren bereits nach 3 Monaten postoperativ sichtbar. Eine Progression oder Osteolysen wurde in allen Gruppen und Fällen nicht beobachtet.

3.2.5 Klinische Ergebnisse bei Allergien gegen Implantatmaterialien

Außerhalb der Multicenter Studie und der oben beschriebenen vergleichenden Untersuchung mit metallischen Implantaten wurde das keramische Multigen Plus Knee als alternative Lösungsmöglichkeit in zwei Fällen mit vorbestehenden manifesten Hypersensitivitätsreaktionen auf metallische Implantatbestandteile implantiert.

Bei einer Patientin wurde zur Behandlung einer traumatischer Patellainstabilität eine Tuberositasmédialisierung und eine Trochleoplastik durchgeführt. Postoperativ entwickelte die Patientin eine Arthrofibrose im Zusammenhang mit einer positiven Epikutantestung für Nickel-II-Sulfat und einliegendem nickelhaltigen Osteosynthesematerial. Nach Arthrolyse und Metallentfernung konnte das Bewegungsausmaß auf Streckung/Beugung 0/0/90 verbessert werden. Die im weiteren Verlauf notwendige endoprothetische Versorgung bei posttraumatischer Arthrose mit dem keramischen Multigen Plus Knee zeigte initial ein zufriedenstellendes Ergebnis ohne erneute Entwicklung einer Arthrofibrose (Abb. 3.2.5.1). Im Verlauf über 20 Monate kam es zu einer neurogenen Quadrizepsschwäche (Kraftgrad 3/5 nach Jandal) mit einem aktivem Streckdefizit von 40°. Zusätzlich zeigte sich eine Beugekontraktur mit Verkürzung der ischiokruralen Muskulatur. Passiv bestand ein Bewegungsausmaß von Streckung/Beugung 0/10/100° ohne Hinweise auf eine intraartikuläre Vernarbung. Bei mikrobiologischen Nachweis einer low-grade Infektion durch *Klebsiella pneumoniae* erfolgte ein einzeitiger Implantatwechsel mit dem identischen Implantatsystem und Material sowie ein zusätzlicher Bizepssehnentransfer. Im weiteren drei Jahres Verlauf konnte das aktive Streckdefizit auf lediglich 30° bei einer passiven Beweglichkeit von S/B 0/0/130° verbessert werden.



Abb. 3.2.5.1: Radiologische Diagnostik (Kniegelenk a.p. und lateral) vor und ein Jahr nach Implantation des keramischen Multigen Plus Knee. Nach Tuberositäsmedialisierung mit einliegendem nickelhaltigen Osteosynthesematerial sowie positiver Epikutantestung für Nickel-II-Sulfat entwickelte die Patientin vor der endoprothetischen Versorgung eine Arthrofibrose.

Bei einer weiteren Patientin zeigte sich eine ausgeprägte Hypersensitivitätsreaktion nach Implantation des metallischen Multigen Plus Knee. Nach Primärimplantation war klinisch eine persistierende Überwärmung und fortschreitende Gelenkeinstellung sowie eine Patellaimmobilität nachweisbar. Zusätzlich zeigte die Patientin eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik. Radiologisch bestand ein achsen- und konturgerechtes Alignment der Implantate. Die histologische Untersuchung von intraartikulären Proben wies ein lymphoplasmazelluläres fibrinöses Gewebe im Sinne einer Typ IV Hypersensitivitätsreaktion nach (Abb. 3.2.5.2 und 3.2.5.3).

Die mikrobiologischen und paraklinischen Untersuchungen lieferten keinen Hinweis auf ein Infektgeschehen. Eine durchgeführte Epikutantestung auf Implantatmaterialien war positiv für Nickel-II-Sulfat und Palladium-Chlorid.

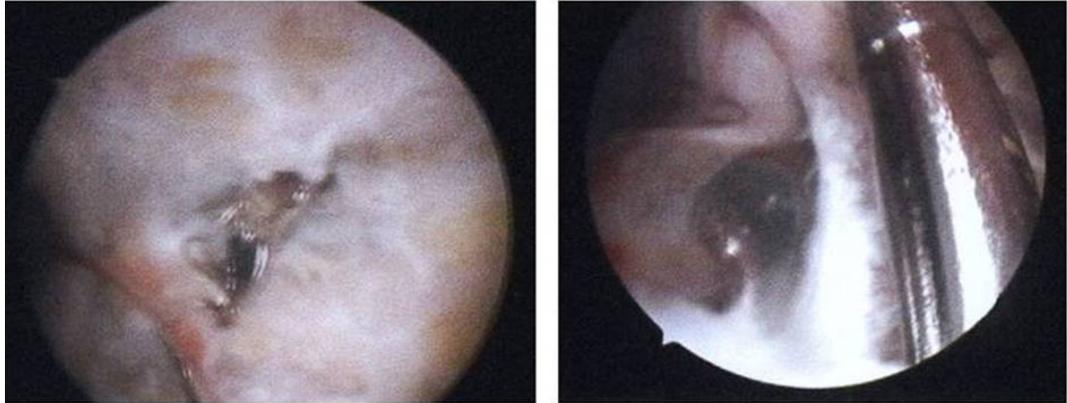


Abb. 3.2.5.2: Arthroskopische Bilder (Recessus suprapatellaris) 4 Wochen nach Primärimplantation eines metallischen Multigen Plus Knee. Intraartikulär zeigt sich massives Narbengewebe.

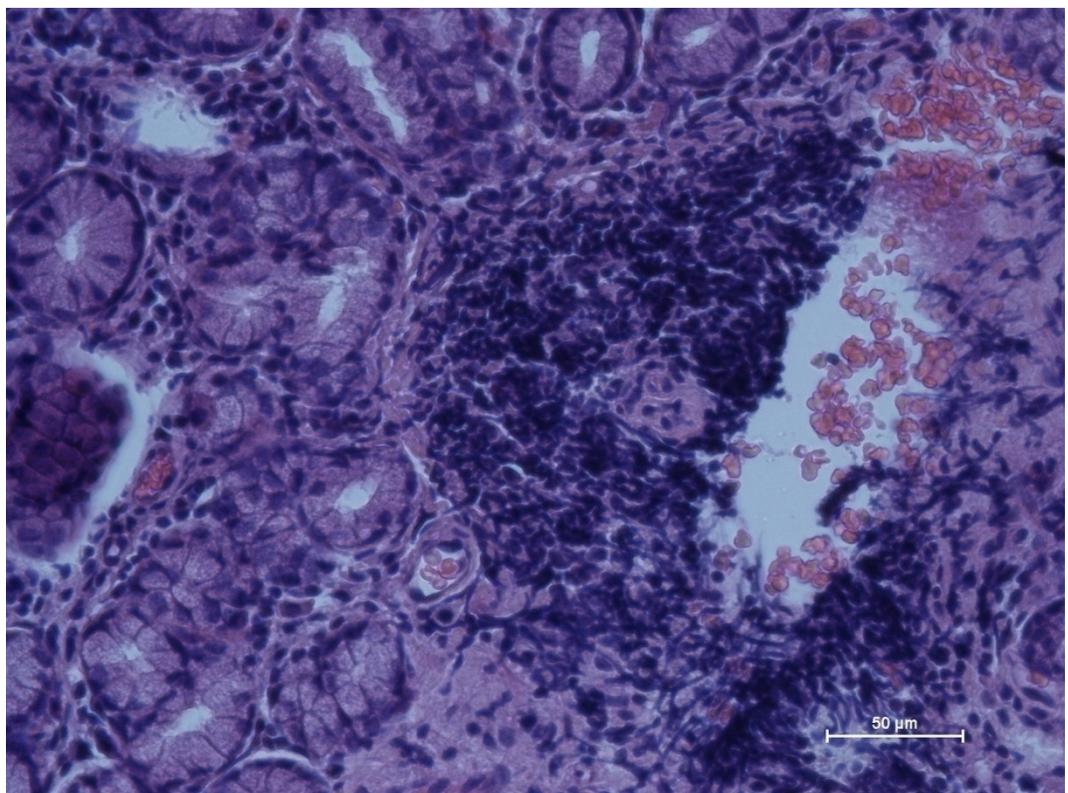


Abb. 3.2.5.3: Die histologische Untersuchung des intraartikulären Narbengewebes liefert Hinweise auf eine Typ IV Hypersensitivitätsreaktion mit Nachweis eines lymphoplasmazellulären fibrinösen Gewebes. Hämatoxylin Eosin Färbung.

Eine operative Arthrolyse in Kombination mit einer Hochdosis-Schmerztherapie und einer medikamentösen Behandlung mit Glukokortikoiden konnte die klinische Symptomatik nur kurzzeitig (4 Wochen) bessern. Erst nach einzeitiger Wechseloperation auf das

baugleiche Multigen Plus Knee mit keramischer Femurkomponente zeigte sich ein gesteigerter Bewegungsumfang bis 90° Flexion ohne Schwellung und mobiler Patella im ein Jahres Verlauf (Abb. 3.2.5.4).



Abb. 3.2.5.4: Radiologische Diagnostik (Kniegelenk a.p. und lateral) vor und ein Jahr nach einzeitigem Wechsel des metallischen Multigen Plus Knee (links) auf ein typengleiches Implantat mit keramischer Femurkomponente und einem Tibiaplateau mit zusätzlichem Stiel aus TiAl6V4 (rechts).

4. Diskussion

4.1 Eigenschaften des keramischen Implantatwerkstoffes -

Bedeutung für das Operationsverfahren und in vivo Belastung

Keramik als Gleitpartner in der Endoprothetik besitzt eine hohe chemische und mechanische Stabilität und daher eine exzellente Korrosionsbeständigkeit aufgrund fehlender elektrochemischer Reaktionsfähigkeit [154]. Polierte Keramikoberflächen weisen sehr gute tribologische Eigenschaften im Vergleich zu Kobalt-Chrom auf [97,160]. Dieses liegt in der Oberflächenrauheit begründet [81]. Des Weiteren zeigen keramische Werkstoffe eine Hydrophilie mit niedrigem Benetzungswinkel, wodurch die Benetzung der Gleitoberfläche verbessert wird und die Reibung im Vergleich zu metallischen Implantaten deutlich reduziert ist [97,127]. Basierend auf diesen Fakten konnten sich keramische Werkstoffe als Gleitpartner in der Hüftendoprothetik seit ihrer Einführung Anfang der 1970er Jahre in der klinischen Anwendung in Zentraleuropa durchsetzen [95,154]. Die Einführung in den USA wurde verzögert und ist auch heute noch mit geringeren Marktanteilen als in Europa realisiert.

Als negatives Charakteristikum ist jedoch die hohe Sprödigkeit und geringe Schadenstoleranz der Oxidkeramiken zu nennen [101,139]. Aus unserer Arbeitsgruppe wurde über hohe Frakturnraten von Keramik-Polyethylen-Sandwich-Inlays in der Hüftendoprothetik berichtet, wenn durch ungünstige Position der Pfanne ein Impingement vorliegt [70]. Im Gegensatz zur Hüftendoprothetik, welche einfache geometrische Formen benötigt, erfordert insbesondere die femorale Komponente in der Knieendoprothetik eine komplexe Geometrie. Die konventionelle Präparationstechnik und Designkonzeption mit schalenförmiger Gestalt der Femurkondyle sowie mehreren Kanten und Hinterschneidungen bedingen ungünstige Kontaktbedingungen und hohe Spannungskonzentrationen in der Nähe der Resektionskanten. Für den spröden, d.h. weniger duktilen keramischen Werkstoff, ist das Risiko des Implantatbruches damit gegenüber metallischen Komponenten erhöht (Abb. 4.1.1).



Abb. 4.1.1: Bruch einer BioloX[®] Delta Femurkomponente beim sog. wedge loading durch fehlerhafte knöcherne Präparation und hohe Impulseinwirkung durch Einschlagen mit einem Hammer [23].

Im Rahmen der präklinischen Testung einer neu entwickelten keramischen Femurkomponente war es daher von Bedeutung, Risikofaktoren einer möglichen Implantatschädigung in der klinischen Handhabung zu identifizieren. Die Evaluation dieser Risikofaktoren war Voraussetzung für die Modifikation des Operationsinstrumentariums und kann die Implantatsicherheit signifikant verbessern.

Ein identifizierter Risikofaktor war die Geschwindigkeit und das Gewicht des Hammers beim intraoperativen Einschlagen der Komponente. In einer Finite-Elemente-Analyse konnte nachgewiesen werden, dass die auftretenden Spannungen während der Impaktion in keramischen höher als in metallischen Femurkomponenten des Multigen Plus Knee sind [75]. Die Maximalspannungen während der Impaktion der keramischen Femurkomponente an der anterioren Resektionskante liegen in Abhängigkeit des Einschlagwinkels (0° oder 30° verkippte Komponente) zwischen 592 und 671 MPa und sind damit zwischen 10% bzw. 48% höher als beim metallischen Implantat [75]. Das kritische Spannungslimit

der BioloX[®] Delta Keramik von 1150 MPa wird dabei jedoch nicht erreicht [119].

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Silikonblock entwickelt (siehe Abschnitt 3.1.2 und Abb. 3.1.2.4). Dieser führt zur Reduktion der maximal auftretenden Spannungen während des Impaktionsimpulses um 54% bis 58% [75]. Unabhängig vom Silikonblock kann dennoch ein Einschlagen der keramischen Femurkomponente mit einem Hammer nicht empfohlen werden.

Aus der Literatur ist bislang nicht bekannt, welche Auswirkungen die durch Hammerschläge erzeugten Spannungen auch innerhalb von metallischen Komponenten im Hinblick auf Korrosion und erhöhtem Abrieb tatsächlich in der konventionellen klinischen Anwendung haben. Dies gilt insbesondere auch für beschichtete Implantate (z.B. Ti(Nb)N-Beschichtungen) und für die ungünstige, hier für die Keramiken abgeschaffte, scharfkantige Klemmhalterung von Einschlaghilfen. Die hier dargestellten Ergebnisse sollten auch Anlass zu weiterführenden Überlegungen bezüglich der Einsetztechnik von metallischen Komponenten sein.

Der zweite Risikofaktor für einen Implantatbruch ist die Geometrie der Resektionsflächen des distalen Femur. Die Hypothese war in diesem Fall ein Abweichen des oszillierenden Sägeblattes aus der Führungsrichtung, insbesondere beim sklerotischen Knochen. Dieses führt zu einem vergrößerten femoralen Resektionswinkel (Abb. 2.2.1.1) und könnte zu einem Aufbiegen (wedge loading) der keramischen Femurkomponente mit der Entstehung von hohen Spannungen während des Einschlagens führen.

Ein Finite-Elemente-Model, welches in der Lage ist, maximale Hauptspannungen bei variablen distalen Femurresektionswinkeln zu identifizieren, wurde entwickelt. Alle FE-Modelle basieren jedoch auf einigen Annahmen, so dass bestimmte Limitationen berücksichtigt werden müssen. Als erstes wurde der Knochenzement vereinfachend nicht in das Modell mit einbezogen. Daher wurde eine „soft contact formulation“ analog zu Kim et al. verwendet [68]. Intraoperativ ist der Knochenzement während des Implantationsvorganges in einer weichen teigigen Phase und

würde eher aus dem Interface herausgepresst werden als das Implantat mit Spannungen über ein Aufbiegen zu belasten.

Die rein statische und nicht dynamische Kalkulation der Spannungen stellt die zweite Limitation des Modells dar. In der Konsequenz muss von einem langsamen Aufdrücken und nicht von einem Aufschlagen im Sinne eines Impaktionsimpulses auf die keramische Femurkomponente ausgegangen werden.

Eine weitere Limitation stellt die Betrachtung der untersuchten Materialien als isotopisch und homogen dar. Eine Differenzierung zwischen kortikalem und spongiösem Knochen wurde jedoch durchgeführt. Dabei wurden dem kortikalen Knochen Materialeigenschaften zugewiesen, welche exakt in der korrespondierenden Belastungsrichtung lagen [32]. Die Validierung der kalkulierten Spannungen im durchgeführten Wedge Test zeigte zusätzlich eine hohe Übereinstimmung.

Insgesamt verlangen FE-Analysen eine Auswahl von Testbedingungen, die immer nur bestimmte mechanische Aspekte annähernd darstellen können. Unter diesen Annahmen sind aber konkrete Vergleiche von Anwendungsbedingungen möglich.

Die Ergebnisse zeigen die Entstehung von signifikant höheren Stressbedingungen in der keramischen Femurkomponente, sofern der femorale Resektionswinkel 13° oder mehr beträgt. Dies entspricht der geringen Abweichung des Implantatöffnungswinkels von vier Grad. Die anteriore Abweichung der Schnittebene hat dabei einen größeren Einfluss als eine posteriore Abweichung. Wenn eine anteriore Deflektion des Sägeblattes von nur zwei oder drei Grad vorliegt, können kritische Spannungsspitzen bereits bei einem femoralen Resektionswinkel von 12° auftreten. In der klinischen Praxis ist besonders anterior beim tangentialen Sägen durch die härtere Kortikalis die Gefahr einer Deflektion gegeben. Eine Sägerichtung in tangentialer Ebene durch die anteriore Kortikalis ist anatomisch durch eine verminderte ventrale Konvexität der lateralen Femurkondyle wahrscheinlicher. Hierdurch ergibt sich auch eine größere laterale kortikale Auflagefläche. Diese wiederum ist ursächlich für eine vermehrte Spannungsentstehung durch Aufbiegen der Komponente in anterior-posteriorer Richtung an der lateralen Kondyle.

Femurfrakturen beim Einschlagen von Femurkomponenten wurden in der Knieendoprothetik beobachtet [6,60]. Die maximalen Stresseinwirkungen des distalen Femur zeigen im vorliegenden Model keine Hinweise für ein mögliches Versagen des Knochens unter den vorgegebenen Randbedingungen. Hier könnte ein dynamisches Model verbesserte Ergebnisse liefern. Dieses war jedoch nicht der Fokus der aktuellen Untersuchung.

In der langjährigen Anwendung mit metallischen Femurkomponenten wurden intraoperative Beschädigungen oder Materialbrüche extrem selten beobachtet [2]. Metall besitzt die Fähigkeit zur plastischen Deformierung beim Erreichen des kritischen Stresslimits. Für keramische Komponenten trifft dieses nicht zu. Daher ist eine exakte intraoperative Präparation des Knochenlagers und eine ausreichende Erfahrung des Operateurs mit dem Implantat Voraussetzung für die Implantatsicherheit.

Da das Instrumentarium für die metallische Femurkomponente des Multigen Plus Knee ein hohes press-fit aufweist, welches zwangsläufig zu einem Aufbiegen (wedge loading) der Femurkomponente Abb. 3.1.2.1), auch ohne Deflektion im Sägeschnitt führt, ist die Verwendung der neuen Resektionsschablone für eine zusätzliche anteriore und posteriore Resektion von 1 mm angezeigt [25].

Die beim Multigen Plus Knee eingesetzte BioloX[®] Delta Keramik besteht aus einer Mischkeramik aus Aluminiumoxid (Al₂O₃) und Zirkonoxid (ZrO₂) mit verbesserten mechanischen Eigenschaften hinsichtlich Festigkeit und Bruchzähigkeit im Vergleich zu reinen Aluminiumoxid (Al₂O₃). Ein Materialversagen kann an kleinen Rissen oder Unregelmäßigkeiten im Gefüge bei zu hoher äußerer Belastung seinen Ausgang haben. Im Falle des Überschreitens der Toleranzwerte kann eine sog. Mikrofraktur bis hin zum kompletten Materialbruch entstehen. Die Kombination von Zirkonoxid und Aluminiumoxid in der BioloX[®] Delta Keramik führt zur Reduktion der Energieaufnahme durch eine Phasentransformation und einer damit verbundenen Volumenerhöhung um ca. 5% mit möglichem Schluss des Mikrofrakturspaltes. Das zusätzlich eingebrachte Strontiumoxid (SrO) und Chrom-III-Oxid (Cr₂O₃) bewirken eine weitere Verbesserung der Bruchfestigkeit. Aufgrund ihrer Kristallgröße muss eine Mikrofraktur zum

Fortschreiten eine größere Energie aufbringen, um sich auf physikalischem Wege um das Kristall herum fortzusetzen. Hierdurch wird das Fortschreiten von Mikrofrakturen bis zum Materialbruch reduziert [39,115].

In FE-Analysen unter worst case Bedingungen wie Malpositionierung, Knochendefekte und Stolpern konnten, z.B. für das Stolpern, bis zu 12,6 fach erhöhte Spannungen in der keramischen Femurkondyle im Vergleich zum normalen Gang nachweisen [130]. Dabei waren jedoch alle kalkulierten maximalen Spannungen unterhalb des kritischen Stresslimits für BioloX[®] Delta Keramik [74,130].

Die hier vorgestellten neu entwickelten Methoden für die präklinische Testung einer Femurkondyle führten zu Erkenntnissen, welche folgend zu entsprechenden Modifikation in der Handhabung mit dem Implantat führten. Die Implantatsicherheit kann somit, insbesondere mit einem spröden keramischen Implantat, gesteigert werden. In der Literatur ist ein Vergleich zu den bisher verwendeten keramischen Knieendoprothesen bei den neu entwickelten Methoden jedoch nicht möglich.

4.2 Bedeutung des Abrieb und Drittkörperverschleiß

Die aseptische Endoprothesenlockerung ist bis heute die häufigste Ursache für ein Implantatversagen [11,12,21,22,71,160]. Ursächlich ist eine entzündliche Gewebereaktion auf Abriebpartikel (Partikel-induzierte aseptische Prothesenlockerung), welche erstmals von Willert und Semlitsch beschrieben wurde [153]. Dabei kommt es zur Bildung einer synoviaartigen Pseudomembran, Osteolysen und konsekutiv zur Implantatlockerung [7,94].

Durch mechanische Belastungen an den Artikulationsflächen unterliegen Gelenkimplantate einem mechanischen Verschleiß, der zur Freisetzung von Abriebpartikeln und deren Ablagerung im periprothetischen Gewebe führt. Im Detail sind die daraus resultierenden entzündlichen Reaktionen im periprothetischen Gewebe nicht vollständig aufgeklärt. Bekannt ist, dass die biologische zelluläre Wirkung von Abriebpartikeln von der Quantität, Größe, Morphologie und Material abhängig sind [71,89,112]. Makrophagen besitzen auf zellulärer Ebene die größte Bedeutung. Durch

den Kontakt oder die Phagozytose von Abriebpartikeln werden Makrophagen aktiviert und setzen proinflammatorische Zytokine u.a. Tumor Nekrose Faktor (TNF-) α , Interleukin (IL-) 1 und IL-6 frei. Diese Zytokine begünstigen lokal die Aktivierung knochenabbauender Osteoklasten mit konsekutiver Knochenresorption [7,105,146]. Zusätzlich ist eine Differenzierung von Makrophagen zu Osteoklasten durch den Kontakt mit Abriebpartikeln beschrieben [112].

Eine weitere bisher nicht vollständig geklärte Schlüsselrolle nehmen Matrixmetalloproteinasen (MMPs) bei der aseptischen Endoprothesenlockerung ein. Sie wirken chemoattraktiv auf Osteoklasten und sind an der Rekrutierung von Osteoklasten auf mineralisierten Oberflächen beteiligt und regulieren die Migration von Osteoklasten-vorläuferzellen während der Knochenentwicklung [46].

Zelluntersuchungen in vitro haben gezeigt, dass Abriebpartikel in einer Größenordnung zwischen 0,1 bis 10 μm und insbesondere Abriebpartikel $<1 \mu\text{m}$ am biologisch aktivsten auf Makrophagen wirken [89]. In einem künstlichen Gelenk werden sowohl Mikropartikel zwischen 0,3 μm – 0,5 μm als auch Makropartikel mit mehr als 10 μm in das umliegende Gewebe freigesetzt [54]. Weiterhin sind UHMWPE-Partikel aus dem Hüftgelenk im Durchschnitt ca. 3,5 mal größer als die biologisch aktiveren kleineren Abriebpartikel, die im Bereich des Kniegelenkes entstehen (\emptyset 1,7 μm) [45]. Partikel mit angerauter Oberfläche und fibrillenartiger Form führen zu einer stärkeren Reaktion als solche mit glatter Oberfläche und globulärer Erscheinung [10,54].

Standard-UHMWPE und quervernetztes Polyethylen zeigen zusätzlich Unterschiede im Abriebverhalten. So wurden für quervernetzte PE Komponenten ein im Vergleich reduzierter Abrieb nachgewiesen. Die entstehenden Partikel sind jedoch kleiner und zum Teil trotz geringer Abriebmenge in der Partikelanzahl erhöht. Im Mausmodell wurde mit quervernetzten PE Partikeln eine erhöhte inflammatorische Reaktion nachgewiesen [10].

Aufgrund der verbesserten Abriebeigenschaften von Keramiken werden diese seit Jahren erfolgreich in der Hüftendoprothetik eingesetzt [13,95].

Bei der Einführung einer Femurkomponente aus einer neuen Mischkeramik sind Abriebuntersuchungen aufgrund der o.g. Kenntnisse im Rahmen der präklinischen Testung zwingend notwendig. Abrieb-simulationen haben sich hierbei als erfolgreiche Testmethode für die Untersuchung von unterschiedlichen Materialien unter definierten experimentellen Randbedingungen entwickelt. Dabei sind standardisierte Bedingungen bezüglich Kraft, Kinematik und Umgebungssituation Voraussetzung für den Vergleich unterschiedlicher Implantatsysteme [90]. Ein Vergleich zwischen explantierten und in Abriebsimulatoren getesteten Implantaten zeigen in der Regel ähnliche Abriebraten [42,133], aber es liegen auch Berichte über eine inadäquate Reproduzierbarkeit zwischen in vivo und in vitro Abriebuntersuchungen vor [20,58].

In vivo Belastungen können unter bestimmten Belastungs- und operationsbedingten Umständen deutlich erhöht sein (z.B. Treppensteigen, Aufstehen aus einer tiefen Kniebeuge, Stolpern, Malpositionierung) und führen zu einer eingeschränkten Reproduzierbarkeit von Ergebnissen in Knieabriebsimulatoren unter Standardtestbedingungen [74].

Eine Reihe von worst case Szenarios, wie z.B. beschleunigtes Altern von Polyethyleninlays, Malpositionierung, höhere Belastungen und Erhöhung der Oberflächenrauheit von Femurkomponenten wurden bereits in Abriebsimulatoren getestet [20,35,59,66,102,103,126,150,140,141]. Signifikant erhöhte Abriebraten und ausgeprägte Schäden an den Gleitflächen durch Drittkörper konnten in Hüftsimulatorstudien bereits nachgewiesen werden [29,30].

Die materielle Weiterentwicklung der Gleitpartner, besonders mit vermindertem Abrieb, ist unter Berücksichtigung der aktuellen Erkenntnisse der zellulären Mechanismen der aseptischen Prothesenlockerung von großer Bedeutung. Der Drittkörperverschleiß durch Zementpartikel stellt im künstlichen Kniegelenk ein ernst zu nehmendes Problem dar [41,107]. Dieses ist gerade im Hinblick auf die bis zu 98% durchgeführte Zementierung in der Knieendoprothetik entscheidend [8]. Zusätzlich muss in Fällen von zweizeitigen septischen Endoprothesenwechseln mit Implantation von Zementinterimsspacern von

einer erhöhten Anzahl von Zementpartikeln im Kniegelenk ausgegangen werden. Als Möglichkeit zur Reduktion des Abriebs unter Drittkörpern wird der Gebrauch von Materialien für eine Femurkomponente mit verbesserten Reibungseigenschaften empfohlen [11].

Unmittelbar nach Implantation einer Knieendoprothese können Knochenzementpartikel mit einer Größe bis 300 µm innerhalb des Kniegelenkes nachgewiesen werden [107]. Die in der vorliegenden Untersuchung benutzten Knochenzementpartikel waren um den Faktor 10 kleiner, mit einer Größe bis zu 30 µm und durchschnittlich 5 µm. Grund hierfür ist die Annahme, dass Knochenzementpartikel im belasteten Kniegelenk über die Zeit in kleine Fragmente zerdrückt werden. Da während *in vitro* Abriebuntersuchungen die Gleitflüssigkeit alle 0,5 Millionen Zyklen gewechselt werden muss, war die initiale Verwendung von „zerkleinerten“ Zementpartikeln Voraussetzung für eine gute Reproduzierbarkeit der klinischen Ergebnisse.

Die keramische Femurkomponente des Multigen Plus Knee zeigt im Vergleich zur baugleichen metallischen Femurkomponente deutliche Vorteile unter Standard-ISO- und besonders unter worst case Bedingungen mit Drittkörpern. Eine Limitation des vorliegenden Vergleiches der Abriebraten unter Standard- und worst case Bedingungen ist der Gebrauch von Knieabriebsimulatoren desselben Typus, aber in unterschiedlichen Laboratorien. Dennoch kann eine klare Tendenz der Ergebnisse beobachtet werden. Affatato et al. [3] konnten einen gravimetrischen Abrieb der UHMWPE-Inlays von $14,50 \pm 0,08$ mg nach 5 Millionen Belastungszyklen mit der Co28Cr6Mo Femurkomponente des Multigen Plus Knee unter Standardbedingungen nachweisen, während bei der Gleitpaarung mit einer keramischen Komponente ein deutlich reduzierter Abrieb ($8,80 \pm 2,00$ mg) entstand [134].

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Anwesenheit von Drittkörpern zu einem deutlich vermehrten Abrieb mit beiden Materialkombinationen führt ($13,06 \pm 1,88$ mg für Keramik und $31,88 \pm 4,53$ mg für Metall nach 5 Millionen Belastungszyklen). Dabei kommt es mit einer keramischen Femurkomponente unter Drittkörperverschleißbedingungen zu einer Abriebreduzierung der UHMWPE-Inlays

bis zu 60%. Dennoch sind, unabhängig vom verwendeten Material, intraoperative Maßnahmen zur Reduzierung und Verteilung von Zementpartikeln innerhalb des Kniegelenkes Voraussetzung für gute Langzeitergebnisse von Knieendoprothesen [107].

Die Hauptabriebregionen der Inlays waren nach 5 Millionen Zyklen unter Belastung mit einer keramischen und einer metallischen Komponente vergleichbar. Das Design beider Komponenten ist im Artikulationsbereich identisch und produzierte ähnliche Abriebmarken durch gleiche lokale Belastungen auf den UHMWPE Inlays. Dabei sind die Mikrofrakturen auf der PE-Inlay Gleitfläche Zeichen einer Überlastung des Materials und unabhängig vom Material des Gleitpartners. Die mikroskopische Analyse zeigte erwartungsgemäß Kratzer in den Belastungsregionen aller Inlays mit eingeriebenen Zementpartikeln in anterior-posteriorer Richtung (Flexionsrichtung). Die durchschnittliche Rauheit der Inlays war bei einer Gleitpaarung mit Keramik marginal höher, dennoch zeigten diese Inlays verminderten Abrieb und die Bewertung der Oberfläche erscheint nur gering für eine Charakterisierung von Abriebeigenschaften geeignet. Sichtbare Kratzer in anterior-posteriorer Richtung konnten in den Belastungsregionen der metallischen Femurkomponenten nachgewiesen werden. Eine erhöhte Oberflächenrauheit femoraler Komponenten wird mit vermehrtem Abrieb assoziiert [103]. Kratzer auf der metallischen Oberfläche führten auch in der vorliegenden Studie zu erhöhten Abriebraten der PE-Inlays.

Studien mit identischen Design der Femurkomponenten und unterschiedlichen Materialien sind selten. UHMWPE-Inlays in Kombination mit keramischen Femurkomponenten aus Zirkonoxid (ZrO_2) und metallischen Komponenten aus $Co_{28}Cr_{6}Mo$ der Bi-surface Knieendoprothese (Kyocera corp. Kyoto, Japan) in einem Shore-Western Kniesimulator zeigten einen vierfach geringen Abrieb der keramischen Femurkomponenten bei fünffach erhöhter Oberflächenrauheit der metallischen Femurkomponenten [140,141]. Ähnliche Untersuchungen mit keramischen Femurkomponenten aus ZrO_2 , Al_2O_3 und metallischen Femurkomponenten, mit allerdings unterschiedlichen Testbedingungen, lieferten analoge Ergebnisse. Unter Belastung mit beiden Typen von

keramischen Femurkomponenten war der Abrieb im Vergleich zu Co28Cr6Mo fünffach reduziert und bei Al₂O₃ am geringsten. Kratzer an der Oberfläche wurden in vitro und in vivo nur auf metallischen Komponenten gesehen (Abb. 4.2.1) [110,142].

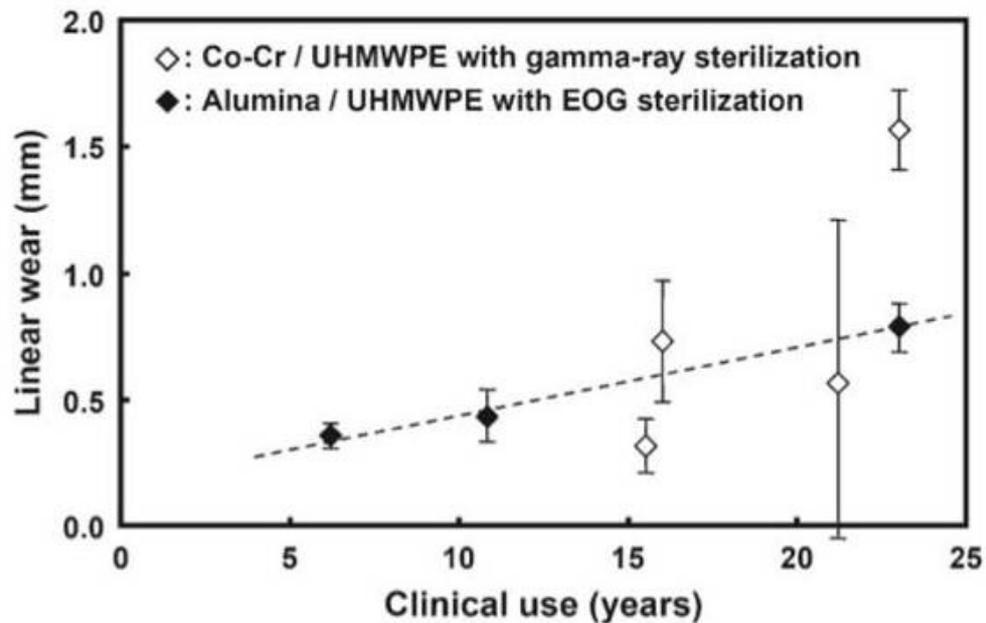


Abb. 4.2.1: Linearer Abrieb von explantierten UHMWPE-Inlays, nach in vivo Belastung mit metallischen und keramischen Femurkondylen [110].

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Abriebuntersuchung und die Datenlage der Literatur eine Überlegenheit des härteren Werkstoffes Keramik in der Abriebbeständigkeit, insbesondere unter der Anwesenheit von Drittkörpern. Ein Potential für verbesserte Standzeiten im Patienten durch die Verwendung einer keramischen Femurkomponente mit exzellenten Reibungseigenschaften ist zu erwarten.

4.3 Materialbedingte Besonderheiten des Knochenzement-Implantat Interfaces und Einfluss von worst case Bedingungen

Die überlegenden Materialeigenschaften von Keramiken bezüglich Abriebbeständigkeit (siehe 4.2), insbesondere unter der Anwesenheit von Drittkörpern, haben das Potential die biologische Kaskade der aseptischen Prothesenlockerung zu verlangsamen. Unabhängig vom

Prozess der Osteolyse und konsekutiven Implantatlockerung muss jedoch auch das Knochenzement-Implantat-Interface Berücksichtigung finden. Spontane Ablösungen von zementierten keramischen Hüftpfannen wurden beobachtet [55,57]. Obwohl eine kürzlich veröffentlichte Studie die Hypothese widerlegte, dass zementierte keramische Femurkomponenten anfälliger für eine Lockerung sind [37], bleibt der Einfluss von bestimmten worst case Bedingungen auf die Knochenzement-Implantat-Adhäsion unbekannt. Dieses führte zur Planung und Durchführung der Untersuchungen zur Knochenzement-Implantat-Adhäsion von metallischen und keramischen Femurkomponenten unter worst case Szenarios.

Komposit-Knochen wurden für die Tests bewusst ausgewählt. Im Vergleich zu Kadaver-Knochen ist die Variabilität der physikalischen Eigenschaften deutlich reduziert, welches zu einer erhöhten Sensitivität für vergleichende Untersuchungen führt [38]. Im Hinblick auf die Evaluierung unterschiedlicher Implantatmaterialien lag der Fokus auf der Untersuchung der Grenzschicht Knochenzement und Implantat. Deshalb wurden, analog zur klinischen Praxis bei sklerotischem Knochenlager, 24 Löcher in den Komposit-Knochen gebohrt und die Zement-Knochen-Adhäsion dadurch verbessert [37]. Des Weiteren sind menschliche Kadaver-Knochen nicht geeignet die auftretenden Kräfte des Abzugstestes zu tolerieren und würden frühzeitig frakturieren [36].

Bedingt durch die Testdauer (>1 Woche pro Komponente) war die Probenzahl pro Gruppe entsprechend klein. Eine Validierungsstudie zur Langzeit-Implantat-Knochenfixierung bei Knieendoprothesen bestätigte die Tatsache, dass drei Testproben ausreichend für eine valide Unterscheidung zwischen einem stabil fixiertem und lockerem Implantat sind [36]. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen zusätzlich eine gute Übereinstimmung der drei Testkomponenten innerhalb jeder Gruppen mit klaren Unterschieden zwischen den Gruppen. Die Abzugskräfte waren für die metallischen und silikatbeschichteten Femurkomponenten in der Kontrollgruppe vergleichbar. Die unbeschichteten keramischen Femurkomponenten zeigten hingegen eine reduzierte Adhäsion. Marx et al. [88] untersuchten die Abzugskraft von

silikatbeschichteten keramischen (alumina-toughened zirconia (ATZ)) Oberflächen im Vergleich zu unbeschichteten ATZ und metallischen (Co₂₈Cr₆Mo) Oberflächen. Die silikatbeschichteten keramischen Komponenten zeigten dabei die höchste Adhäsion am Knochenzement, wohingegen sich die metallischen bis zu 80% und die unbeschichteten keramischen Oberflächen bis zu 98% leichter vom Knochenzement ablösten. Die bei diesen Versuchen verwendeten unterschiedlichen Arten von Knochenzement beeinflussten die Ergebnisse nicht [88]. Im Vergleich zu den Untersuchungen dieser Arbeit wurden alle Abzugversuche der Arbeitsgruppe um Marx et al. [88] mit Stempeln (Durchmesser 6 mm) aus TiAlV durchgeführt, welche weder die komplexe Geometrie einer Femurkomponente noch eine dynamische Belastungssituation berücksichtigen. Dieses könnte die abweichenden Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unter Standard-ISO-Belastungen (Kontrollgruppe), bedingt durch einen sekundären Press-fit der Komponenten, erklären.

Metallische femorale Implantate besitzen auf der Verankerungsfläche eine gewisse Rauheit ($R_a = 4-8 \mu\text{m}$). Durch den Prozess der Korundabstrahlung und der Eigenschaft der plastischen Deformierung von Metallen entstehen Hinterschneidungen. Keramische Werkstoffe hingegen sind brüchig und unterliegen keiner plastischen Deformierung. Die fehlenden Hinterschneidungen und verminderte Oberflächenrauheit ($R_a = 0,5 - 1 \mu\text{m}$) führt zwangsläufig zu einer verminderten mikromechanischen Retention am Knochenzement [53,88]. Dennoch ist ein Abstrahlen von Keramiken für die Reinigung und Oberflächenaktivierung, auch ohne Erhöhung der Rauheit, essentiell [88].

Eine erhöhte Rauheit des Materials im Knochenzement-Implantat-Verbund kann jedoch auch negative Effekte auslösen. Die primäre physikalische Verbindung scheint stabil zu sein, aber durch Kapillarkräfte gefördert, bildet sich ein Flüssigkeitsfilm im Interface mit nachfolgender hydrolytischer Lösung des Verbunds [152]. Mikrobewegungen führen anschließend zu einer Zementzerrüttung aufgrund der unterschiedlichen Elastizitätskoeffizienten von Co₂₈Cr₆Mo (220 GPa) und des

Knochenzementes (4 GPa) und unterstützen die biologische Kaskade der Implantatlockerung (Abb. 4.3.1) [100].

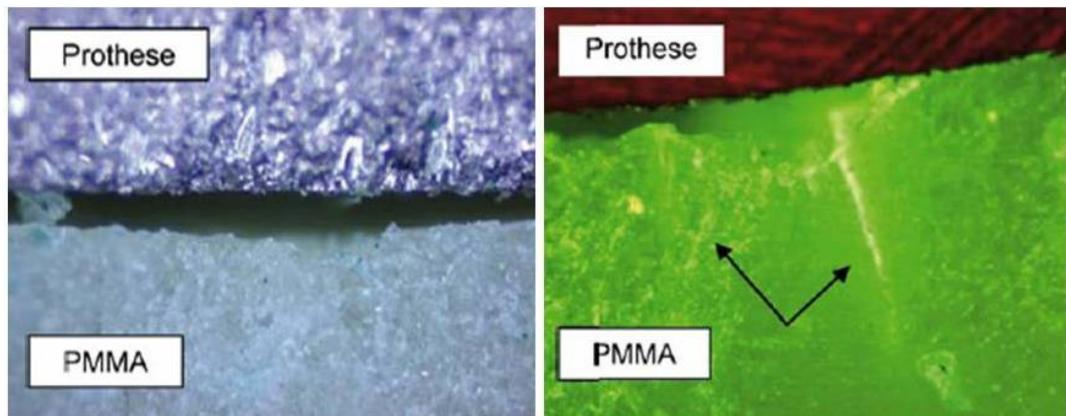


Abb. 4.3.1: Spaltbildung in der Grenzschicht Metall-Knochenzement (links) durch hydrolytische Abspaltung. Mikrobewegungen induzieren unter Belastung eine Zementmantelzerrüttung (rechts) mit Rissbildung (Pfeile) [100].

Mumme et al. [100] bestätigten die Entwicklung einer Zementzerrüttung unter dynamischer Belastung und der Anwesenheit von Mikrobewegungen, wohingegen unbelastete Komponenten lediglich eine hydrolytische Spaltbildung im Knochenzement-Implantat-Interface zeigten. Die Zementzerrüttung steigt signifikant mit vermehrter Oberflächenrauheit an [152]. Dieses ist bedingt durch Belastungsmaxima an den Metallspitzen der abgestrahlten Oberfläche, welchen die Belastungskapazität des Knochenzementes übersteigen. Die reduzierte Abzugskraft bzw. Lockerung der metallischen Femurkomponenten unter der erhöhten Belastungssituation in der Gruppe 2 und 3 können in einer progredienten Zementzerrüttung nach hydrolytischer Spaltbildung begründet sein. Des Weiteren zeigte die makroskopische Analyse nach dem Abzugversuch einen vollständig intakten Zementmantel unter den weniger rauen unbeschichteten keramischen Implantaten, wohingegen deutliche Zementmantelbrüche bei den metallischen Femurkomponenten nachweisbar waren.

Eine Silikatbeschichtung ermöglicht eine stabile chemische Verbindung durch eine Copolymerisierung zwischen den CH^3 -Gruppen des Methylmethacrylat (MMA) des Knochenzementes und den

Methacrylatgruppen des Silan [100]. Eine hydrolytische Spaltbildung kann demnach nicht auftreten. Wenn im Fall der unbeschichteten keramischen Komponenten keine spezifische chemische oder physikalische Verbindung besteht, z.B. Silikatbeschichtung oder Hinterschneidungen, ist die Implantatverankerung geschwächt und könnte selbst unter Standard-ISO-Belastungen zu einer Lockerung führen. Trotzdem können die klinischen Ergebnisse mit der keramischen Femurkondyle des Multigen Plus Knee dieses bisher nicht bestätigen [23,25]. Eine reduzierte Zementzerrüttung mit sekundärem Press-fit könnte für eine gute Langzeitfixierung verantwortlich sein.

Zelle et al. [157] wies in FE-Analysen einen deutlichen Anstieg der Scherspannungen im proximalen anterioren Anteil der Femurkondyle von 4,03 MPa auf 6,90 MPa bei zunehmender Beugung von 90° auf 140° nach. Demnach könnten Belastungen unter hohen Flexionswinkeln eine Implantatlockerung begünstigen. Es wurden hohe Raten von Frühlockerungen bei sog. „High Flex“ Knieendoprothesensystemen beobachtet [56,157]. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine Implantatlockerung unabhängig vom Material lediglich unter den dynamischen Belastungsbedingungen bei 110°. Bei Betrachtung der Elastizitätsmodule des Implantats, Knochenzement und Knochen besitzt der Knochenzement stets das kleinste Elastizitätsmodul und unterliegt zuerst einer Materialermüdung [83]. Druckkräfte (80 MPa Druckfestigkeit) werden vom Knochenzement besser toleriert als Zugkräfte (30 MPa Zugfestigkeit) [98,152]. Entstehende Zugkräfte erreichen das Maximum bei 110° Flexion im anterioren Implantatanteil [157] und repräsentieren die kritische Lastbedingung für den Knochenzement [98].

Breitere Zementschichten können Oberflächenungleichmäßigkeiten ausgleichen und Spannungen im Implantat und Knochenzement reduzieren. Die Zementschicht sollte, wie in FE-Analysen nachgewiesen, eine Zementschichtdicke von 2 mm jedoch nicht überschreiten [130]. Eine gesteigerte Zementzerrüttung mit Volumenreduktion bei breiteren Zementschichten unter dynamischer Belastung könnte die Ursache für die Ablösung von zwei metallischen und zwei unbeschichteten keramischen Femurkomponenten in Gruppe 3 sein.

Eine zusätzliche Verunreinigung der Oberfläche mit Serum kurz vor der Zementierung führt zum Versagen der Fixation bei metallischen und unbeschichteten keramischen Femurkomponenten in allen Fällen. Hauptursache scheint die hydrolytische Lösung des Verbundes Implantat und Knochen zu sein, da ein Flüssigkeitsfilm bereits iatrogen angelegt wurde und Kapillarkräfte die weitere Entstehung lediglich unterstützen. Die Hydrophilie mit niedrigem Benetzungswinkel bei Keramiken begünstigt dieses zusätzlich [97,127]. Die Bläschenbildung auf der Zementschicht nach dem Lösen der Komponenten zeigt die Regionen von der die hydrolytische Lösung ihren Ausgang nimmt. Eine Silikatbeschichtung kann eine chemische Stabilität herstellen, welche die hydrolytische Spaltbildung reduziert und suffiziente Adhäsionskräfte aufrechterhält (Abb. 4.3.2) [88,100].

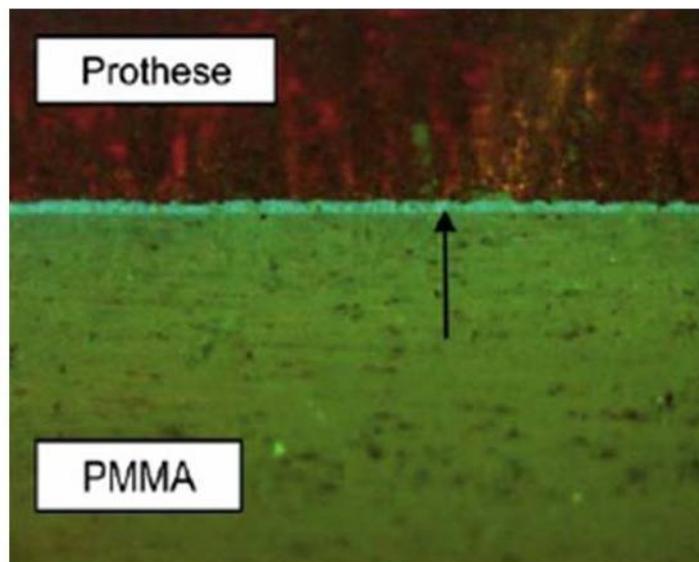


Abb. 4.3.2: Homogener Zementmantel ohne Anzeichen einer Zementzerrüttung und feste Anbindung an das metallische silikatbeschichtete Implantat. Der Pfeil zeigt die sichtbare Silikatschicht [100].

Die Abzugskräfte in der Gruppe 4 waren bei allen silikatbeschichteten Femurkomponenten im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert, aber die Fixierung war insgesamt stabil. Untersuchungen mit keramischen (ATZ) Oberflächen zeigten die graduelle Reduzierung der gemessenen Adhäsionskräfte bis zu 6 Monaten. Anschließend kommt es bis zu einem

Jahr zur Verbesserung der Fixierung mit ansteigenden Adhäsionskräften [88]. Die dynamischen Belastungen in der vorliegenden Arbeit wurden über einen Zeitraum von ca. einer Woche durchgeführt. Die Bildung des hydrolytisch stabilen Siloxan benötigt etwa ein halbes Jahr [88,118]. Demnach wäre ein erneuter Anstieg der Adhäsionskräfte unter Langzeit-Testbedingungen mit den silikatbeschichteten keramischen Komponenten möglich. Dennoch sollte eine sorgfältige Zementiertechnik unter sauberen und trockenen Bedingungen mit allen zementierbaren Implantaten unabhängig vom Material, der Beschichtung oder der Operationslokalisation durchgeführt werden.

4.4 Beurteilungskriterien der klinischen Ergebnisse

Die Multicenter Studie wurde als einarmige klinische Verlaufsbeobachtung mit einer EBM-Level 4 angelegt. Daher ist die erste Limitation der Studie die Tatsache, dass die ausgewählten Patienten nicht randomisiert wurden. Dieses war zielorientiert und lag in der Natur der Studie mit der Evaluierung der Sicherheit und implantatbedingten Besonderheiten, sowie der funktionellen und radiologischen Ergebnisse.

Der Grad der präoperativen Deformität war moderat um eine sichere Versorgung mit einem bikondylären Oberflächenersatzsystem zu gewährleisten.

Zusätzlich wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in der Multicenter Studie eng gefasst. Die Limitation des Alters soll einen möglichst langen Nachbeobachtungszeitraum ermöglichen, so dass auch ein Effekt des verminderten Abriebs keramischer Gleitpartner auf die Standzeiten des untersuchten Implantats perspektivisch ermittelt werden kann. Hierzu war auch die Definition von Erkrankungen als Ausschlusskriterium notwendig, welche potentiell lebenslimitierend sind und eine Langzeituntersuchung nicht erlauben. Erkrankungen des neurologischen Systems, u.a. auch eine diabetische Polyneuropathie, könnten die funktionellen Ergebnisse beeinflussen und wurden daher als Ausschlusskriterium definiert. Der BMI besitzt gemäß Literatur keinen Einfluss auf das frühfunktionelle Outcome nach endoprothetischer Versorgung [19,21,47]. Gesichert ist jedoch die erhöhte Gefahr von perioperativen Komplikationen bei Patienten mit hohen

BMI-Werten, wie z.B. Wundheilungsstörungen und Infektionen [106]. Zusätzlich kann ein Implantatversagen bei hoher mechanischer Überlastung des Implantates und seiner Verankerung auftreten. Hier spielt das Absolutgewicht des Patienten und nicht der BMI die entscheidende Rolle [21]. Daher wurde auch der BMI zur Reduzierung von Patientenausfällen durch perioperative Komplikationen und im Hinblick auf das Ziel der Studie mit Evaluierung der Implantatsicherheit als Einschlusskriterium in die Studie limitiert. Eine Selektionsbias ist durch diese Aspekte wahrscheinlich.

Die vergleichende Studie mit metallischen Implantaten wurde als prospektive vergleichende Studie mit einer EBM-Level 3 angelegt und soll einen Vergleich zu etablierten metallischen Knieendoprothesensystemen ermöglichen. Alle im Zeitraum von Dezember 2006 bis Dezember 2007, auch außerhalb der Ein- und Ausschlusskriterien der Multicenter Studie, an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock implantierten Multigen Plus Knieendoprothesen mit keramischer Femurkomponente wurden einbezogen. Hierdurch konnte die Selektionsbias reduziert werden. Im Hinblick auf die Größen-, BMI- und Altersverteilung in den einzelnen Gruppen kann bei nur geringen Differenzen von keiner systematischen Verzerrung ausgegangen werden. Aus der Literatur ist ein signifikanter Einfluss des Patientenalters auf die frühfunktionelle Verbesserung nach endoprothetischer Versorgung bisher nicht bekannt. Dennoch wird über signifikante Einflüsse bei Verlaufsbeobachtungen von 1 Jahr und länger berichtet [31,72]. Bezüglich des BMI gelten die o.g. Erkenntnisse. Limitierend sind die insgesamt kleinen Gruppengrößen, bedingt durch die bisher seltene Verwendung des neuen Multigen Plus Knie mit keramischer Femurkomponente.

Alle Knieendoprothesenimplantationen in beiden Studien wurden durch zwei erfahrende Operateure in jedem Studienzentrum durchgeführt. Mehrere Studien konnten den Einfluss einer Lernkurve auf das operative Ergebnis bei der Verwendung unterschiedlicher Instrumente und Techniken nachweisen [4,40,128]. Santini et al. beschrieb zusätzlich erhöhte Revisionsraten im Rahmen einer Lernkurve im Langzeitverlauf (10 Jahre) bei Knieendoprothesen [128]. Für den Operateur bedeuten genormte Schnittschablonen kürzere Lernkurven und Qualitäts-

steigerungen bei der Anwendung unterschiedlicher Systeme [159]. Eine ausreichende Erfahrung der Operateure mit dem metallischen Multigen Plus Knee und die Verwendung des analogen Operationsinstrumentariums bei dem keramischen Multigen Plus Knee war Voraussetzung und reduzierte die Lernkurve und den Einfluss des Operateurs auf die Ergebnisse.

Die klinische Evaluierung wurde mit drei anerkannten Scores durchgeführt. Hierzu wurde der speziell für die klinische Verlaufsbeobachtung von Knieendoprothesen entwickelte HSS-Score benutzt [123]. Dieser berücksichtigt subjektive und objektive Aspekte. Zusätzlich erfolgte eine Evaluierung mit dem WOMAC-Score, welcher der am weitest verbreitete subjektive Fragebogen zur Erfassung Arthrose-spezifischer Krankheits-symptome ist und die Evaluierung sowohl von Gon- als auch Coxarthrosen erlaubt. Mehrere Studien konnten die hohe Effizienz, Zuverlässigkeit, Akzeptanz und Praktikabilität des Scores nachweisen [16,17,132]. Der WOMAC-Score gilt auch in der deutschen Übersetzung als zuverlässiges und gültiges Instrument zur Evaluierung der Symptome und Funktionseinschränkungen bei Gon- und Coxarthrosen [132]. Sowohl der HSS- als auch der WOMAC-Score besitzt neben der Arthrosespezifität auch eine Gelenkspezifität und erfasst lediglich Symptomatik und Funktion eines definierten Gelenkes. Daher wird zur globalen Beurteilung der physischen Funktionsfähigkeit eine Kombination mit einem nicht krankheitsspezifischer Fragebogen für klinische Studien empfohlen. Neben der Beurteilung mittels HSS- und WOMAC-Score erfolgte somit zusätzlich eine Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den SF-36 (short-form-36) Score [147].

Trotz der Einheitlichkeit der Scores gestaltet sich die Vergleichbarkeit unterschiedlicher klinischer Verlaufsbeobachtungen aufgrund multi-faktorieller Einflüsse schwierig. Des Weiteren kommt es regelmäßig zur Verwendung einer Vielzahl weiterer Evaluierungsscores, wie u.a. der Knee Society Score nach Insall [17]. Eine suffiziente Kniegelenks-kinematik ist u.a. von Implantatdesign und -positionierung abhängig. Zudem spielen auch die ligamentäre Stabilität, das Weichteilbalancing, der

präoperative Befund, demographische Faktoren und die Nachbehandlung eine wichtige Rolle für das postoperative Outcome [96].

Das perioperative Management sowie die Nachbehandlung nach endoprothetischen Gelenkersatz wurde im Rahmen beider Studien definiert und erfolgte in allen Zentren standardisiert. Ein Einfluss auf das Outcome konnte somit reduziert werden und von einer Verzerrung der Ergebnisse durch peri- und postoperative Behandlungsstrategien wird nicht ausgegangen.

4.5 Klinische und radiologische Ergebnisse im Vergleich zu metallischen Implantaten

Innovationen in der Knieendoprothetik hinsichtlich Design und Material erlangen bei steigenden Implantationszahlen, insbesondere beim jüngeren aktiven Patienten, immer größere Bedeutung [71]. Die Anforderungen an ein bikondyläres Oberflächenersatzsystem liegen hauptsächlich im Bereich mechanischer Belastbarkeit und Funktion, d.h. optimale Kinematik, maximaler Bewegungsumfang und gleichzeitig hohe Gelenkstabilität. Des Weiteren wird sowohl vom Patienten als auch vom Operateur und dem Medizinproduktgesetz ein hohes Maß an Sicherheit in der Anwendung und Funktion gefordert. Veränderungen im Implantatdesign und Material, mit dem Ziel Abrieb zu minimieren und das Allergieproblem von metallischen Implantatwerkstoffen zu lösen, haben zur Entwicklung keramischer Femurkomponenten für die Knieendoprothetik geführt [11,23,39,71,119,160]. Nach intensiver präklinischer Testung der neu entwickelten Femurkomponente aus BioloX[®] Delta Keramik war eine klinische Verlaufsbeobachtung zur Evaluierung der klinischen und radiologischen Ergebnisse sowie der Sicherheit in der Anwendung in vivo unerlässlich. Ziel der zusätzlich durchgeführten prospektiven vergleichenden Untersuchung war eine Vergleichbarkeit oder sogar Überlegenheit des neuartigen Implantates zu etablierten metallischen Knieendoprothesen aufzuzeigen. Aufgrund der Natur der durchgeführten Studien ergeben sich einige Limitationen, welche im Abschnitt 4.4 dargestellt sind.

Die klinische Evaluierung der Multicenter Studie und der vergleichenden Studie mit metallischen Implantaten zeigte signifikante Verbesserungen im funktionellen postoperativen Outcome. Dabei war insbesondere die frühe postoperative Phase (3 Monate) mit dem größten Zugewinn an physischen und psychologischen Funktionsparametern gekennzeichnet. Hierbei lassen sich Unterschiede im frühfunktionellen Outcome nach Knie- und Hüftendoprothetik nachweisen. Patienten zeigen nach Hüftendoprothesenimplantationen im frühfunktionellen Outcome nach 7 Wochen bereits signifikante Verbesserungen in der Funktion und Lebensqualität. Patienten nach Knieendoprothesenimplantationen können dieser frühfunktionellen Verbesserung nicht folgen. Lediglich im Aspekt der „psychischen Grundstimmung“ der Patienten können bereits 7 Tage postoperativ deutliche Verbesserungen sowohl bei künstlichem Hüft- als auch bei Kniegelenkersatz evaluiert werden. Dies liegt in der Befreiung von präoperativer Angst und Depression in der unmittelbar postoperativen Phase begründet [1]. Dementsprechend konnten signifikante Verbesserung psychologischer Aspekte, ausgedrückt im SF-36-Score, 3 Monate postoperativ nachgewiesen werden.

Der postoperative HSS-Score bei Studien mit metallischen Knieendoprothesen lag zwischen 85,0 bis 93,0 Punkten [26,69]. Klinische Ergebnisse von anderen keramischen Knieendoprothesen weisen HSS-Scorewerte von 86 Punkten in einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 bis 6 Jahren nach [5,87,155]. Die klinische Verlaufsbeobachtung des Multigen Plus Knee mit der keramischen Biolox[®] Delta Femurkomponente und auch die metallischen Systeme der vergleichenden Untersuchung konnten vergleichbare Ergebnisse liefern. Von einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse durch Komorbiditäten ist aufgrund einer homogenen Scorewertsteigerung in der Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den SF-36 Score nicht auszugehen.

Bin et al. [26] evaluierten den Bewegungsumfang des NexGen[®] LPS Oberflächenersatzsystems in einer Standardform und im „high flex“ Design. Beide Studiengruppen konnten HSS-Scorewerte von 92,0 und

93,0 Punkten bei signifikanten Unterschieden im Bewegungsumfang ($129,8^\circ \pm 5,2^\circ$ vs. $124,3^\circ \pm 9,2^\circ$) nach einem Jahr Verlaufsbeobachtung nachweisen. In klinischen Studien wird meist ein maximaler Bewegungsumfang für Flexion zwischen 100° - 120° beobachtet [96]. Das Multigen Plus Knee zeigt in der vergleichenden Studie sowohl mit keramischer als auch mit metallischer Femurkomponente einen ähnlichen Bewegungsumfang ($125,8^\circ \pm 17,7^\circ$ bzw. $126,9^\circ \pm 8,9^\circ$). Lediglich das untersuchte untrakongruente Genia[®] Knieendoprothesensystem (Gruppe 1) war deutlich im postoperativen durchschnittlichen Bewegungsumfang reduziert $115,5^\circ \pm 13,1^\circ$. Dieses ist umso bemerkenswerter, da der präoperative Bewegungsumfang in dieser Gruppe am größten war. In der frühen postoperativen Phase zeigte sich zusätzlich unabhängig vom Implantat zunächst eine Reduzierung des Bewegungsumfanges im Vergleich zur präoperativen Evaluation. Dieses kann durch die postoperative Schwellung, verminderte Propriozeption und Muskelkraft nach dem operativen Eingriff begründet sein [21]. Insgesamt können Verbesserungen im funktionellen Outcome bis zwei Jahre postoperativ beobachtet werden [19,47].

Ein großer Bewegungsumfang eines endoprothetisch versorgten Kniegelenkes wird häufig als Bewertungsmaßstab für ein gutes operatives Ergebnis herangezogen. Dies trifft jedoch nur bedingt zu [96]. Eine internationale Multicenterstudie (684 Knieendoprothesen) konnte nur eine geringe Korrelation (0,18-0,32) zwischen WOMAC-Score und Bewegungsumfang bestätigen [93]. Auch die Gruppe 1 der vergleichenden Studie konnte eine signifikante postoperative WOMAC-Scorewertsteigerung trotz reduziertem Bewegungsumfang nachweisen. Dennoch bleibt ein Mindestmaß an Flexion Voraussetzung für ein gutes postoperatives Ergebnis in funktionellen, physischen und psychischen Aspekten der klinischen Verlaufsbeobachtung. Dies ist bedeutsam für Aktivitäten des täglichen Lebens wie Treppensteigen und Hygiene [96]. Patienten mit einem Bewegungsumfang von kleiner als 95° Flexion weisen signifikant schlechtere Werte im WOMAC-Score auf [93].

Im Hinblick auf den reduzierten Bewegungsumfang der Gruppe 1 lassen sich designspezifische Aspekte diskutieren. Kontrovers zu den

vorliegenden Ergebnissen verhalten sich Ergebnisse zwischen „mobile bearing“ und „fixed bearing“ Knieendoprothesen in einer intraindividuellen Vergleichsuntersuchung bei bilateralen Knieendoprothesenimplantationen. Die Flexion in beiden Gruppen lag bei $106,9^\circ$ und signifikante Unterschiede im Knee-Society-Score nach einem Follow-up zwischen 79 und 107 Monaten konnten nicht nachgewiesen werden [148]. Hinweise auf ein geringfügig vermehrtes Auftreten von subjektiven Aspekten, wie z.B. Klicken oder Fremdheitsgefühl bei Knieendoprothesen mit „mobile bearing“ Inlays liegen jedoch vor [96]. Der zweite Designaspekt ist die Ultrakongruenz des PE-Inlays im Knieendoprothesensystem der Gruppe 1. Heyse et al. [61] bestätigten einen signifikant erhöhten patellofemorale Kontaktdruck bei untrakongruenten Inlays im Vergleich zu posterior stabilisierenden Designs. Resektion oder Erhalt des hinteren Kreuzbandes beeinflusste die Ergebnisse nicht. Das sog. femorale Rollback war jedoch beim ultrakongruenten Design deutlich reduziert. Für die Berücksichtigung des femoralen Rollback und dessen Einfluss auf den patellofemorale Kontaktdruck bei den in Gruppe 2 und 3 verwendeten kreuzbanderhaltenen Knieendoprothesen gelten andere biomechanische Randbedingungen. Spannungsmessungen im hinteren Kreuzband verdeutlichen die Beziehung zwischen Implantatdesign und hinterem Kreuzband. Der Erhalt des hinteren Kreuzbandes ermöglicht eine posteriore femorale Translation (Rollback) während des Beugevorganges bei nicht kongruenten Inlays, wohingegen bei ultrakongruenten Inlays aufgrund der erhöhten Spannung im hinteren Kreuzband und der Unfähigkeit einer posterioren Translation nicht der gleiche Flexionsgrad erreicht werden kann [84].

Dennoch kann die Resektion des hinteren Kreuzbandes und die Verwendung von ultrakongruenten Inlays zu einem vereinfachten intraoperativen Weichteilbalancing mit verbesserter postoperativer Stabilität und femorotibialen Kontaktbedingungen führen, welche in einem reduzierten Polyethylenabrieb resultieren [96,131]. Als Vorteil der in Gruppe 1 eingesetzten mobile bearing Inlays ist zusätzlich die Möglichkeit des Ausgleiches von kleinen Rotationsfehlern bei der Implantation zu nennen [148].

Asymmetrische femorale Komponenten wurden mit dem Ziel, die Morphologie des Kniegelenkes möglichst genau nachzustellen, eingeführt. Die Asymmetrie liefert dabei zwei Charakteristika. Eine hochgezogene laterale Phalanx, welche im Vergleich zur medialen Kondyle weiter nach anterior reicht und einen anatomischen Trochleawinkel. Die laterale Phalanx und der anatomische Trochleawinkel führt zu einer Reduzierung von Patellasubluxationen und -tilt [28,84].

Klinische Studien zur Patellaführung bei Knieendoprothesen sind selten. Der Einfluss von operativer Technik inklusive Weichteilmanagement und des Rotationsalignment der femoralen und tibialen Komponente auf die Patellaführung muss berücksichtigt werden [28]. Bindelglass et al. [27] evaluierten die Patellaführung radiologisch (45° Merchant Aufnahme) in einer vergleichenden Studie mit symmetrischen und asymmetrischen Knieendoprothesen. Eine zentrierte Patellaführung zeigte sich bei 54,9% der symmetrischen und bei 54,5% der asymmetrischen Femurkomponenten. Diese Studie weist jedoch Limitationen auf. Die statische radiologische Evaluierung in 45° Flexion verfehlt die dynamische Analyse der Patellaführung über den gesamten Bewegungsablauf. Des Weiteren wurden zwei unterschiedliche Knieendoprothesen (Total condylar vs Natural knee) untersucht, welche zusätzlich zum symmetrischen/asymmetrischen Design in multiplen anderen Designfaktoren differieren [27,28].

Primärer Endpunkt unserer vergleichenden Studie mit metallischen Implantaten war nicht die Patellaführung. Dennoch zeigen die klinischen Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Knieendoprothesensystemen (Gruppe 2 und 3), welche sich lediglich im ventralen Design (symmetrisch und asymmetrisch) bei identischen femorotibialen Kontaktbedingungen unterscheiden. Die Patellaführung war klinisch in allen Fällen zentriert und Komplikationen wie z.B. Subluxationen und retropatellarer Schmerz wurden nicht beobachtet. Dieses entspricht den Erkenntnissen aus der Literatur [28]. Im Hinblick auf den komplizierteren Herstellungsprozess und den erhöhten Lagerungsaufwand (links- und rechtsseitige Komponenten) von

asymmetrischen Femurkomponenten können die symmetrischen Femurkomponenten aktuell äquivalente klinische Ergebnisse nachweisen.

Das radiologische Implantatalignment zeigte in beiden Studien keine Veränderungen über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum. Hierbei zeigte sich in der Multicenter Studie femoral zu 87% und tibial zu 70% eine optimale bzw. gute Implantatausrichtung (Abb. 3.2.4.1, Tab. 3.2.2.1 und 3.2.4.1). Die bestehenden Abweichungen in den übrigen Fällen waren zum Teil bedingt durch eine radiologische Fehlprojektion und entsprechen den Angaben anderer Studien [148].

Aufhellungslinien um die keramische Femurkomponente wurden in der Multicenter Studie in 4 Fällen und in der vergleichenden Studie mit metallischen Knieendoprothesen in keinem Fall beobachtet. Das keramische Multigen Plus Knee wurde in den vorliegenden Studien nur als zementierte Variante implantiert. Oonishi [108] beobachtete an insgesamt 108 nachuntersuchten zementfreien keramischen (Al_2O_3) Knieendoprothesen neun aseptische Implantatlockerungen nach einem Follow-up zwischen 5 und 8 Jahren. Eine zementfreie Implantation von keramischen Komponenten wird derzeit nicht empfohlen [23]. Insgesamt liegt die Prävalenz der vier beobachteten Aufhellungslinien in der Multicenter Studie und der drei Aufhellungslinien in der Gruppe 1 (Genia[®] Knie) der vergleichenden Studie auf gleichem Niveau, wie in der Literatur für keramische und metallische Femurkomponenten beschrieben [5,87,148]. Von einer Lockerung kann klinisch und radiologisch bei fehlender Progredienz in allen untersuchten Kniegelenken nicht ausgegangen werden.

Die beobachteten vermehrten Aufhellungslinien um die tibiale Komponente unabhängig vom Implantatsystem müssen auch bei klinischer Beschwerdefreiheit als Risikofaktoren für eine frühzeitige Implantatlockerung betrachtet werden. In Studien ist die Präsenz von asymptomatischen Aufhellungslinien bis 1 mm um die tibiale Komponente zwischen 3-17% beschrieben [5,63,87,121]. Diese werden als stress-shielding Phänomen interpretiert und treten in der frühen postoperativen Phase bis 3 Monate auf. Eine Progredienz tritt bei fehlendem

Malalignment in der Regel nicht auf. Die Bedeutung hinsichtlich des Einflusses auf die Standzeiten ist bisher jedoch nicht hinreichend erforscht [63].

Ein Materialversagen ist ein häufig diskutiertes Problem bei Keramiken in der Endoprothetik. Langzeitergebnisse mit 105 Knieendoprothesen aus Al₂O₃ zeigten den Bruch eines keramischen Tibiaplateaus, aber auch Berichte von Brüchen metallischer Implantate liegen vor [2,87]. Die bisherigen klinischen Studien mit keramischen Implantaten in der Knieendoprothetik wurden hauptsächlich in Japan durchgeführt. Akagi et al. [5] machte im Zusammenhang mit keramischen Knieendoprothesen und dessen Ergebnissen (u.a. Implantatbrüche und Dislokationen) auf ein signifikant geringeres durchschnittliches Körpergewicht der japanischen im Vergleich zur europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung aufmerksam. Hinsichtlich des Einflusses dieses Faktors konnten in unseren Studien bisher keine negative Beeinträchtigung festgestellt werden und Implantatbrüche im postoperativen Verlauf wurden nicht beobachtet.

Die Ergebnisse in zwei Fällen mit nachgewiesener Allergie gegen Implantatbestandteile bestätigen die Vorteile des bioinerten Werkstoffes Keramik [24].

4.6 Ausblick

Die guten Ergebnisse der prospektiven klinischen Multicenter Studie sind Beleg für eine erfolgreiche klinische Einführung des Multigen Plus Knie mit keramischer Femurkomponente. Auch die vergleichende Studie mit metallischen Implantaten zeigt klinisch vergleichbare Ergebnisse zu den etablierten Knieendoprothesensystemen. Inwieweit die tribologischen Eigenschaften, insbesondere der verminderte Abrieb, einen Effekt auf die Standzeiten ausüben, müssen die Langzeitergebnisse der initiierten Studien zeigen. Langzeitergebnisse werden auch bestätigen, ob eine verbesserte Knochenzement-Implantat-Adhäsion durch teure Beschichtungsverfahren (z.B. Silikatschicht) klinisch notwendig ist. Sofern sich gute Langzeitergebnisse bestätigen, stellt das keramische Knie eine

wichtige Alternative zu Femurkomponenten aus metallischen Legierungen, insbesondere bei Patienten mit Metallallergien, dar.

Im Hinblick auf die Tribologie und Allergie werden sich zukünftige Bemühungen verstärkt auf keramische Knieendoprothesen richten. Der keramische Werkstoff mit hoher Resistenz gegen Drittkörper und Korrosion, biologischer und chemischer Inertheit und seinen antiallergischen Eigenschaften liefert favorisierbare Attribute für die Anwendung in der Endoprothetik [11,25,24,71,154,160]. In der Hüftendoprothetik ist daher der keramische Werkstoff seit über 30 Jahren etabliert [71,95,154].

Akagi et al. [5] zeigte zufriedenstellende Ergebnisse mit der Bisurface Knie Prothese (Kyocera Kyoto, Japan). Neben einer keramischen Femurkomponente aus Al_2O_3 besitzt dieses Modell ein keramisches Tibiaplateau mit einer metallischen Rückfläche (metal backed) zur Verankerung am Knochen. Wie bereits erläutert, besitzen Oxidkeramiken als negatives Charakteristikum eine hohe Sprödigkeit und geringe Schadenstoleranz besonders bei Stoßbelastungen [101,139]. Dieses erfordert auf der tibialen Artikulationsfläche eine suffiziente Dicke des Implantates, welches zwangsläufig zu einem erhöhten Knochenverlust führt. Hierdurch können eine inadäquate Stabilität und eine Verschiebung der Gelenklinie resultieren. Mit der Weiterentwicklung von Mischkeramiken und dessen verbesserten mechanischen Eigenschaften könnten dünnere Tibiaplateaus entwickelt werden um die o.g. Probleme zu lösen. Aktuell werden verschiedene Komposite verwendet: ZTA (Zirconia toughened alumina, 75% Al_2O_3 und ca. 25 % ZrO_2), ATZ (alumina toughened zirconia, 80% ZrO_2 mit (Yttrium) Y_2O_3 stabilisiert und ca. 20 % Al_2O_3) und AMC (alumina matrix composite), welches auf ZTA basiert und als zusätzliche Additiva Strontiumoxid (SrO) und Chrom-III-oxid (Cr_2O_3) enthält [39,115]. Die BioloX[®] Delta Keramik entspricht einem AMC. Da Zirkonoxid das Risiko einer Phasentransformation von tetragonal nach monoklin mit einer Volumenänderung beim Altern aufweist, wird Zirkonoxid mit (Yttrium) Y_2O_3 stabilisiert. Insgesamt kann mit diesen Kompositen die Phasentransformation des ZrO_2 vermindert und die Härte von Al_2O_3 durch Cr_2O_3 gesteigert werden. Das in die Al_2O_3 Matrix

eingebettete SrO kann als Bruchstopper wirken [39,115]. Die meisten Hersteller nutzen bereits die Vorteile der Mischkeramiken als artikulierenden Partner und bieten diverse Materialien für die Hüftendoprothetik an. Für die Knieendoprothetik und insbesondere für die zukünftige Entwicklung eines „Voll-Keramik-Knie“ müssen zunächst umfangreiche präklinische Untersuchungen zur Implantatsicherheit erfolgen. Die Weiterentwicklung sollte auf Grundlage bereits erfolgreich bestehender Knieendoprothesendesigns erfolgen, um auf etablierte Operationsinstrumentarien zurückzugreifen zu können. Hierdurch können Produktionskosten und Lernkurven reduziert sowie Wechseloperationen unter septischen und aseptischen (z.B. im Allergiefall) Bedingungen mit möglichst sparsamer knöcherner Nachresektion durchgeführt werden [4,40,128,159]. Aber auch bei der Entwicklung neuer Designs sind neuartige präklinische Testverfahren zur Gewährleistung der Implantatsicherheit notwendig.

In der klinischen Routine zeigt sich ein zunehmender Fokus auf Hypersensitivitätsreaktionen gegen Implantatmaterialien. In diesem Zusammenhang müssen valide Methoden zur Diagnosesicherung bei unterschiedlichsten klinischen Manifestationen gefunden werden [124,135,137]. Keramische Implantate sind eine gute alternative Lösungsmöglichkeit im Allergiefall, da antiallergisch beschichtete metallische Implantate Limitationen aufzeigen [22,24]. Bei vorliegenden Hypersensitivitätsreaktionen gegen Knochenzementbestandteile muss eine Lösung für eine sichere zementfreie Verankerung von keramischen Kniegelenksendoprothesen gefunden werden.

Die vorliegende Untersuchung und die Datenlage der Literatur zeigt eine Überlegenheit des Werkstoffes Keramik in der Abriebbeständigkeit, insbesondere unter der Anwesenheit von Drittkörpern. Zukünftig ist ein Potential der Keramik für verbesserte Standzeiten auch in Verbindung mit Revisionsimplantaten zu erwarten.

5. Zusammenfassung

Einleitung und Zielstellung: Die Knieendoprothetik hat mit den stetig steigenden Implantationszahlen ein hohes Maß an Sicherheit erlangt. Hauptursache für limitierte Standzeiten ist die Partikel-induzierte aseptische Lockerung. Neuere Mischkeramiken zeigen verbesserte Materialeigenschaften und eine hohe Abriebbeständigkeit sowie eine erhöhte Bruchfestigkeit. Dies ermöglicht die Herstellung komplexer geometrischer Formen wie eine keramische Femurkomponente. Zusätzlich besitzt ein nicht-allergener keramischer Werkstoff das Potential das Allergieproblem von metallischen Implantatwerkstoffen zu lösen. Nach Entwicklung eines bikondylären Oberflächenersatzsystems mit keramischer Femurkomponente (BioloX[®] Delta Keramik) ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Implantatsicherheit präklinisch bezüglich Bruchrisiko in der klinischen Handhabung und unter worst case Bedingungen mit neu entwickelten Methoden zu testen sowie Besonderheiten der Knochenzement-Implantat-Adhäsion aufzuzeigen. Des Weiteren sollen potentielle Vorteile für verlängerte Standzeiten durch die Abriebbeständigkeit von Keramiken auch unter der Anwesenheit von Drittkörpern nachgewiesen werden. Nach klinischer Einführung des Implantates ist das Ziel über eine klinische und radiologische Evaluierung im Rahmen einer Multicenter Studie und einer prospektiven vergleichenden Studie vergleichbare oder verbesserte Ergebnisse zu den etablierten metallischen Knieendoprothesensystemen nachzuweisen.

Material und Methode: Präklinisch wurde ein Finite-Elemente-Model zur Identifikation bruchgefährdender Spannungsspitzen beim Einschlagen der keramischen Femurkomponente unter verschiedenen knöchernen Resektionsbedingungen entwickelt. Eine Kniesimulatorstudie unter ISO-14243 Bedingungen wurde mit metallischen und keramischen Femurkomponenten unter Anwesenheit von Drittkörpern durchgeführt. Zusätzlich erfolgte die Evaluierung der Knochenzement-Implantat-Adhäsion von metallischen, keramischen und silikatbeschichteten

keramischen Femurkomponenten unter Standard und worst case Bedingungen.

Im Rahmen einer internationalen Multicenter Studie (7 Kliniken, 3 Länder) wurden 110 keramische Knieendoprothesen des Multigen Plus Knee über einen Nachuntersuchungszeitraum von 2 Jahren klinisch und radiologisch evaluiert. Innerhalb der eigenen Klinik wurde zusätzlich eine vergleichende prospektive Studie mit dem keramischen Knie und zwei etablierten metallischen Knieendoprothesensystem durchgeführt. Klinische Ergebnisse in zwei manifesten Allergiefällen auf metallische Implantatbestandteile wurden zusätzlich evaluiert.

Ergebnisse: Im Finite-Elemente-Model konnten kritische Spannungsspitzen bei Abweichungen der knöchernen Resektion ab 4° nachgewiesen werden. In der Konsequenz wurden Änderungen an den Operationsinstrumenten und in der Operationstechnik vorgenommen.

Eine Silikatbeschichtung führt zu einer verbesserten Knochenzement-Implantat-Adhäsion und hydrolytischer Stabilität. Spezifische Bedingungen, wie Belastung unter hohen Flexionswinkeln, breiterer Zementmantel (>2mm) und Verunreinigung der Implantatfläche mit Serum vor der Zementierung sind, unabhängig vom Implantatmaterial, Risikofaktoren für ein Grenzflächenversagen. Eine erhöhte Rauheit von metallischen Implantaten kann eine Zementzerrüttung begünstigen und zur frühzeitigen Lockerung unter erhöhten Belastungen und großen Flexionswinkeln führen. Die Kniesimulatorstudie und die Datenlage der Literatur zeigt eine Überlegenheit des Werkstoffes Keramik in der Abriebbeständigkeit, insbesondere unter der Anwesenheit von Drittkörpern.

Die klinischen und radiologischen Zweijahres-Ergebnisse mit dem keramischen Multigen Plus Knee bestätigen die erfolgreiche klinische Implementierung mit vergleichbaren Ergebnissen zu etablierten metallischen Knieendoprothesensystemen. Zwei klinische Fälle mit manifester Allergie gegen Implantatbestandteile konnten erfolgreich mit dem anti-allergenem keramischen Implantat therapiert werden.

Schlussfolgerung: Inwieweit die tribologischen Eigenschaften, insbesondere der verminderte Abrieb, einen Einfluss auf die Standzeiten ausübt, müssen die Langzeitergebnisse der initiierten Studien zeigen. Langzeitergebnisse werden auch bestätigen, ob eine verbesserte Knochenzementadhäsion durch teure Beschichtungsverfahren (z.B. Silikatschicht) klinisch notwendig ist. Das Benefit von „high flex“ Knieendoprothesensystem sollte nicht überbewertet werden, da Belastungen in hohen Flexionswinkeln ein frühes Implantatversagen begünstigen können. Aufgrund der Materialeigenschaften von keramischen Implantaten ist eine besonders sorgfältige Knochenpräparation und Zementiertechnik durch den Operateur erforderlich. Die hier dargestellten Ergebnisse sollten, mit dem Ziel die Implantatsicherheit zu steigern, auch Anlass zu weiterführenden Überlegungen bezüglich der präklinischen Testung und Implantationstechnik von metallischen Komponenten sein.

Sofern sich gute Langzeitergebnisse bestätigen, stellt das Keramik Knie eine wichtige Alternative zu Femurkomponenten aus metallischen Legierungen, insbesondere bei Patienten mit Metallallergien, dar. Zudem könnte es verbesserte Abriebeigenschaften, u.a. in zweizeitigen Wechselsituationen mit der Anwesenheit einer erhöhten Menge von Drittkörpern, aufweisen.

6. Literaturverzeichnis

1. Aarons H, Hall G, Hughes S, Salmon P. Short-term recovery from hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Brit* 1996; 78B: 555-558
2. Abernethy PJ, Robinson CM, Fowler RM. Fracture of the metal tibial tray after Kinematic total knee replacement. A common cause of early aseptic failure. *J Bone J Surg* 1996; 78(2): 220-225
3. Affatato S, Cristofolini L, Leardini W, Erani P, Zavalloni M, Tigani D, Viceconti M. A new method of in vitro wear assessment of the UHMWPE tibial insert in total knee replacement. *Artif Organs* 2008; 32: 942-948
4. Aglietti P, Baldini A, Giron F, Sensi L. Minimally Invasive Total Knee Arthroplasty: Is it for Everybody? *HSS J.* 2006; 2(1): 22-26
5. Akagi M, Nakamura T, Matsusue Y, Ueo T, Nishijyo K, Ohnishi E. The Bisurface Total Knee Replacement: A Unique Design for Flexion: Four-to-Nine-Year Follow-up Study. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 1626-1633
6. Alden KJ, Duncan WH, Trousdale RT, Pagnano MW, Haidukewych GJ. Intraoperative fracture during primary total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 90-95
7. Al-Saffar N, Revell PA. Pathology of the bone-implant interfaces. *J Long Term Eff Med Implants* 1999; 9(4): 319-347
8. Annual Report 2010 – The Swedish Knee Arthroplasty Register. Lund, Sweden, Wallin & Dalholm, ISBN 978-91-978553-6-5
9. Anstett F. *Klinische Anwendung von Kuststoffen in der Medizin.* Leipzig, JA Barth, 1955
10. Atkins GJ. Role of polyethylene particles in peri-prosthetic osteolysis: A review. *WJO* 2011; 2(10): 93
11. Bader R, Bergschmidt P, Fritsche A, Ansorge S, Thomas P, Mittelmeier W. Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. *Orthopäde* 2008; 37(2): 136-142
12. Bader R, Mittelmeier W, Steinhauser E. Versagensanalyse von Knieendoprothesen: Grundlagen und methodische Ansätze zur Schadensanalyse. *Orthopäde* 2006; 35: 896-903
13. Bal BS, Garino J, Ries M, Rahaman MN. A review of ceramic bearing materials in total joint arthroplasty. *Hip Int* 2007; 17: 21-30
14. Barmer GEK Krankenhausreport 2010. St. Augustin, Deutschland, Asgard-Verlag, ISBN 978-3-537-44103-4

15. Bauer TW, Schils J. The pathology of total joint arthroplasty. Mechanisms of implant failure. *Skeletal Radiol* 1999; 28(9): 483-497
16. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campell J, Stitt LW. Validation Study of WOMAC. A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833-1840
17. Bellamy N, Buchanan WW. A preliminary evaluation of the dimensionality and clinical importance of the hip and knee. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 231-241
18. Benazzo F, Macchi F, Ross S, Dalla Pria P. Ceramic total knee arthroplasty - An Update. *Eur Muskuloskel Review* 2007; 2: 59-62
19. Benjamin J, Johnson R, Porter S. Knee scores change with length of follow-up after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003; 18(7): 867-871
20. Benson LC, DesJardins JD, Harman MK, LaBerge M. Effect of stair descent loading on ultra-high molecular weight polyethylene wear in a force-controlled knee simulator. *Proc Inst Mech Eng H* 2002; 216: 409-418
21. Bergschmidt P, Bader R, Finze S, Ansorge S, Kundt G, Mittelmeier W. Bicondylar knee arthroplasty - influence of preoperative functional restriction on early functional postoperative outcome. *Z Orthop Unfall* 2008; 146: 344-351
22. Bergschmidt P, Bader R, Finze S, Schulze C, Kundt G, Mittelmeier W. Comparative Study of Clinical and Radiological Outcomes of Unconstrained Bicondylar Total Knee Endoprostheses with Anti-allergic Coating. *Open Orthop J* 2011; 5: 354-60
23. Bergschmidt P, Bader R, Ganzer D, Hauzeur C, Lohmann CH, R  ther W , Tigani D, Rani N, Lopez Prats F, Zorzi C, Madonna V, Rigotti S, Benazzo F, Rossi SMP, Kundt G, Bloch HR, Mittelmeier W. Ceramic Femoral components in Total Knee Arthroplasty – Two Year Follow-up Results of an International Prospective Multi-Centre Study. *Open Orthop J* 2012; 6: 176-182
24. Bergschmidt P, Bader R, Mittelmeier W. Metal hypersensitivity in Total Knee Arthroplasty: Revision surgery using a ceramic femoral component – A case report. *Knee* 2012; 19(2): 144-147
25. Bergschmidt P, Lohmann CH, Bader R, Finze S, Lukas CH, R  ther W, Mittelmeier W. Preliminary Clinical Results of the Multigen Plus Total Knee

- System with a Ceramic Femoral Component – A National Duo-centre Study. *Eur Muskuloskel Review* 2009; Vol 4(2): 82-85
26. Bin SI, Nam TS. Early results of high-flex total knee arthroplasty: comparison study at 1 year after surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 350-355
 27. Bindelglass DF, Cohen JL, Dorr LD. Patellar tilt and subluxation in total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1993; 286: 103-109
 28. Bindelglass DF, Dorr LD. Current concepts review: symmetry versus asymmetry in the design of total knee femoral components--an unresolved controversy. *J Arthroplasty* 1998; 13: 939-944
 29. Bragdon CR, Jasty M, Muratoglu OK, Harris WH. Third-body wear testing of a highly cross-linked acetabular liner: the effect of large femoral head size in the presence of particulate poly(methyl-methacrylate) debris. *J Arthroplasty* 2005; 20: 379-385
 30. Bragdon CR, Jasty M, Muratoglu OK, O'Connor DO, Harris WH. Third-body wear of highly cross-linked polyethylene in a hip simulator. *J Arthroplasty* 2003;18:553-561.
 31. Brinker MR, Lund PJ, Barrack RL. Demographic biases of scoring instruments for the results of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 858-865
 32. Burgers TA, Mason J, Niebur G, Ploeg HL. Compressive properties of trabecular bone in the distal femur. *J Biomech* 2008; 41, 1077-1085
 33. Charnley J. *Low-friction arthroplasty of the hip*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 1979
 34. Charnley J. The long term results of low friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. *J Bone Joint Surg* 1972; 54-B: 61
 35. Cottrell JM, Babalola O, Furman BS, Wright TM. Stair ascent kinematics affect UHMWPE wear and damage in total knee replacements. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 78: 15-19
 36. Cristofolini L, Affatato S, Erani P, Leardini W, Tigani D, Viceconti M. Long-term implant-bone fixation of the femoral component in total knee replacement. *Proc Inst Mech Eng J Eng Med* 2008; 222: 319-331
 37. Cristofolini L, Affatato S, Erani P, Tigani D, Viceconti M. Implant fixation in knee replacement: Preliminary in vitro comparison of ceramic and metal cemented femoral components. *Knee* 2009; 16: 101-108
 38. Cristofolini L, Viceconti M, Cappello A, Toni A. Mechanical validation of whole bone composite femur models. *J Biomech* 1996; 29: 525-535

39. Dalla Pria P. Evolution and new application of the alumina ceramics in joint replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2007; 17: 253-256
40. Daubresse F, Vajeu C, Loquet J. Total knee arthroplasty with conventional or navigated technique: comparison of the learning curves in a community hospital. *Acta Orthop Belg.* 2005; 71(6): 710-713
41. DeBaets T, Waelput W, Bellemans J. Analysis of third body particles generated during total knee arthroplasty: is metal debris an issue? *Knee* 2008; 15: 95-97
42. DesJardins JD, Banks SA, Benson LC, Pace T, LaBerge M. A direct comparison of patient and force-controlled simulator total knee replacement kinematics. *J Biomech* 2007; 40: 3458-3466
43. D'Lima DD, Patil S, Steklov N, Slamin JE, Colwell CW. Tibial forces measured in vivo after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; 21(2): 255-262
44. Eben R, Walk R, Summer B, Maier S, Thomsen M, Thomas P. Implantatallergieregister - Ein erster Erfahrungsbericht. *Orthopäde* 2009; 38: 557-562
45. Endres S, Bartsch I, Kratz M, Jones D, Wilke A. Zelldifferenzierung einer humanen Knochenmarkzellkultur unter dem Einfluss von UHMW-PE Abriebpartikeln. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; 142(6): 669-676
46. Engsig MT, Chen QJ, Vu TH, Pedersen AC, Therkidsen B, Lund LR, Henriksen K, Lenhard T, Foged NT, Werb Z, Delaissé JM. Matrix metalloproteinase 9 and vascular endothelial growth factor are essential for osteoclast recruitment into developing long bones. *J Cell Biol* 2000; 151(4): 879-889
47. Ersozlu S, Akkaya T, Ozgur AF, Sahin O, Senturk I, Tandogan R. Bilateral staged total knee arthroplasty in obese patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; 128(2): 143-148
48. Ewald FC. The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; (248): 9-12
49. Fink U. Sicherheitsaspekte bei der Beschichtung von Titangleitkomponenten. *Orthopäde* 1997; 26: 160-165
50. Freeman MA, Pinskerova V. The movement of the normal tibio-femoral joint. *J Biomech* 2005; 38(2): 197-208
51. Gluck T. Autoplastik, Transplantation, Implantation. *Berl. Klein. Wschr.* 1890; 19: 32-53

52. Gluck T. Referat über die durch das moderne chirurgische Experiment gewonnenen positiven Resultate, betreffend Naht und den Ersatz höherer Gewebe, sowie die Verwertung resorbierbarer und lebendiger Tampons in der Chirurgie. Arch Klein Chir 1891; 42: 187
53. Habenicht G Kleben. Grundlagen, Technologien, Anwendungen. Berlin, Springer, 2009
54. Hallab NJ, Jacobs JJ. Biologic effects of implant debris. Bull NYU Hosp Jt Dis 2009; 67(2): 182-188
55. Hamadouche M, Boutin P, Daussange J, Bolander ME, Sedel L. Alumina-on-alumina total hip arthroplasty: a minimum 18.5-year follow-up study. J Bone J Surg Am 2002; 84-A: 69–77
56. Han HS, Kang SB, Yoon KS. High incidence of loosening of the femoral component in legacy posterior stabilised-flex total knee replacement J Bone Joint Surg Br. 2007; 89(11): 1457-61
57. Hannouche D, Hamadouche M, Nizard R, Bizot P, Meunier A, Sedel L. Ceramics in total hip replacement. Clin Orthop Relat Res 2005; 430: 62–71
58. Harman MK, DesJardins J, Benson L, Banks SA, LaBerge M, Hodge WA. Comparison of polyethylene tibial insert damage from in vivo function and in vitro wear simulation. J Orthop Res 2009; 27: 540-548
59. Hermida JC, Fischler A, Colwell CW, Jr., D'Lima DD. The effect of oxidative aging on the wear performance of highly crosslinked polyethylene knee inserts under conditions of severe malalignment. J Orthop Res 2008; 26: 1585-1590
60. Hernigou P, Mathieu G, Filippini P, Demoura A. Intra- and postoperative fractures of the femur in total knee arthroplasty: risk factors in 32 cases. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2006; 92: 140-147
61. Heyse TJ, Becher C, Kron N, Ostermeier S, Hurschler C, Schofer MD, Tibesku CO, Fuchs-Winkelmann S. Patellofemoral pressure after TKA in vitro: highly conforming vs. posterior stabilized inlays. Arch Orthop Trauma Surg 2010; 130: 191-196
62. Hunziger EB, Stäubli HU, Jakob RP. Chirurgische Anatomie des Kniegelenkes. In: Kniegelenk und Kreuzbänder. Jakob RP, Stäubli HU (eds) Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1990
63. Innocenti B, Truyens E, Labey L, Wong P, Victor J, Bellemans J. Can medio-lateral baseplate position and load sharing induce asymptomatic local bone resorption of the proximal tibia? A finite element study J Orthop Surg Res 2009; 4: 26-40

64. Insall J, Ranawat CS, Scott WNS, Waler P. Total condylar knee replacement: preliminary report. Clin Orthop 1976; 120: 149-154
65. ISO 14243-2 Implants for surgery – Wear of total knee-joint prosthesis – Part 2: Methods of measurement, inventors. 2009
66. Jennings LM, Bell CI, Ingham E, Komistek RD, Stone MH, Fisher J. The influence of femoral condylar lift-off on the wear of artificial knee joints. Proc Inst Mech Eng H 2007; 221: 305-314
67. Kapandji I.A. The Physiology of joints. Vol.II. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 1970
68. Kim HJ, Chun HJ, Kang KT, Lee HM, Kim HS, Moon ES, Park JO, Hwang BH, Son JH, Moon SH. A validated finite element analysis of nerve root stress in degenerative lumbar scoliosis. Med Biol Eng Comput 2009; 47: 599-605
69. Kim YH, Sohn KS, Kim JS. Range of Motion of Standard and High-Flexion Posterior Stabilized Total Knee Prostheses. A Prospective, Randomized Study J Bone Joint Surg Am 2005; 87:1470-1475
70. Kircher J, Bader R, Schroeder B, Mittelmeier W. Extremely high fracture rate of a modular acetabular component with a sandwich polyethylene ceramic insertion for THA: a preliminary report. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129(9): 1145-1150
71. Kircher J, Bergschmidt P, Bader R, Kluess D, Besser-Mahuzir E, Leder A, Mittelmeier W. The importance of wear couples for younger endoprosthesis patients. Orthopäde 2007; 36: 337-346
72. Kirschner S, Matzer M, Wollmerstedt N, Walther M, Böhm D, Faller H, König A. Vergleichende Analyse des patientenzentrierten Outcome nach totalendoprothetischen Ersatz von Hüft- und Kniegelenk. Akt Rheumatol 2004; 29: 201-206
73. Kluess D, Bergschmidt P, Mueller I, Mittelmeier W, Bader R. Influence of the distal femoral resection angle on the principal stresses in ceramic total knee components. Knee 2012; 19(6): 846-850
74. Kluess D, Mittelmeier W, Bader R Biomechanical behavior of cemented ceramic knee replacement under worst case scenarios. Proceedings of SPIE, 2011, ISSN 0946-3232
75. Kluess D, Mittelmeier W, Bader R. Intraoperative impaction of total knee replacements: an explicit finite-element-analysis of principal stresses in ceramic vs. cobalt-chromium femoral components. Clin Biomech (Bristol, Avon) 2010; 25: 1018-1024

76. Kop AM, Whitewood C, Johnston DJ. Damage of oxinium femoral heads subsequent to hip arthroplasty dislocation three retrieval case studies. *J Arthroplasty* 2007; 22(5): 775-779
77. Krämer KL, Maichl FP. Scores, Bewertungsschemata und Klassifikationen in der Orthopädie und Traumatologie. Stuttgart, New York, Thieme-Verlag, 1993
78. Krenn V, Otto M, Morawietz L, Hopf T, Jakobs M, Klauser W, Schwantes B, Gehrke T. Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik. Periprothetische Neosynovialitis, Hypersensitivitätsreaktion und Arthrofibrose. *Orthopäde* 2009; 38: 520-530
79. Kuntz, M. Live-Time Prediction of BIOLOX® Delta. In Chang JD, Billau K (eds) *Ceramics in Orthopaedics - Bioceramics and Alternative Bearings in Joint Arthroplasty*. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 2007
80. Ladermann A, Lubbeke A, Stern R, Riand N, Fritschy D. Fixed-bearing versus mobile-bearing total knee arthroplasty: a prospective randomised, clinical and radiological study with mid-term results at 7 years. *Knee* 2008; 15(3): 206-210
81. Lancaster J, Dowson D, Isaac G, Fisher J. The wear of ultra-high molecular weight polyethylene sliding on metallic and ceramic counterfaces representative of current femoral surfaces in joint replacement. *Proc Inst Mech Eng H* 1997; 211(1):17-24
82. Langer G. Ceramic Tibial Plateau of the 70s. *Bioceramics in Joint Arthroplasty. Proceedings 7th International BIOLOX® Symposium*. Stuttgart, Thieme 2002.
83. Lee AJC. The time-dependent properties of polymethylmethacrylate bone cement: the interaction of shape of femoral stems, surface finish and bone cement. In Learmonth IA (eds) *Interfaces in arthroplasty*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 2000
84. Lew WD, Lewis JL. The effect of knee-prosthesis geometry on cruciate ligament mechanics during flexion. *J Bone Joint Surg* 1982; 64: 734-739
85. Lexer E. Das Beweglichmachen versteifter Gelenke mit und ohne Gewebzwischenlagerung. *Zentralbl. F. Chir.* 1917; 44: 1-6
86. Lindgren U, Seireg A. The influence of mediolateral deformity, tibial torsion, and foot position on femorotibial load. Prediction of a musculoskeletal computer model. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989; 108(1): 22-26
87. Majima T, Yasuda K, Tago H, Aoki Y, Minami A. Clinical results of posterior cruciate ligament retaining TKA with alumina ceramic condylar prosthesis:

- comparison to Co–Cr alloy prosthesis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008; 16: 152–156
88. Marx R, Faramarzi R, Oberbach T, Begand S, Grätz N, Wirtz DC. PVD-Silicoating before Cementation of Zirconia-Blasted Knee Prostheses Effect Better Cement Adhesion and Lower Aseptic Loosening Rates. *Z Orthop Unfall* 2012; 150: 40-47
89. Matthews JB, Besong AA, Green TR, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J, Ingham E. Evaluation of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes to challenge with in vitro generated clinically relevant UHMWPE particles of known size and dose. *J Biomed Mater Res* 2000; 52(2): 296-307
90. McKellop HA, D'Lima D. How have wear testing and joint simulator studies helped to discriminate among materials and designs? *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16 Suppl 1: 111-119
91. Menschik A. Mechanik des Kniegelenkes, Teil 1. *Z Orthop* 1974; 112: 481-495
92. Merle d'Aubigné R. Use of a hinged Vitallium Prothesis for Arthroplasty of the Knee. *J Bone Joint Surg* 1963; 45A: 1627-1635
93. Miner AL, Lingard EA, Wright EA, Sledge CB, Katz JN. Knee range of motion after total knee arthroplasty: how important is this as an outcome measure? *J Arthroplasty* 2003; 18(3): 286-294
94. Mittelmeier H, Singer L. Anatomical and histological studies on arthroplasty with plexiglass endoprosthesis; possibilities and limitations of reformation of joints. *Arch Orthop Unfallchir.* 1956; 48(5): 519-560
95. Mittelmeier H. Hip joint replacement in young patients. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1984; 122: 20-26
96. Mittelmeier W, Souffrant R, Kluess D, Bergschmidt P, Bader R. Biomechanik des endoprothetisch versorgten Kniegelenkes. In Wirtz DC (eds) *AE-Manual der Endoprothetik – Knie*. Heidelberg, Dordrecht London New York, Springer Verlag, 2011
97. Morlock M, Nassutt R, Wimmer MA, Schneider E. Influence of resting periods on friction in artificial hip joint articulations. In Garino JP, Willmann G (eds) *Bioceramics In Joint Arthroplasty, Proceedings of the 7th International BIOLOX® Symposium*, Stuttgart, New York, Thieme, 2002
98. Müller K. Mechanische Eigenschaften nicht-modifizierter Knochenzemente auf PMMA-Basis. In Willert HG, Buchhorn G (eds) *Knochenzement-Werkstoff, klinische Erfahrungen, Weiterentwicklungen*. Bern, Huber, 1987

99. Müller W. Das Knie: Form, Funktion und ligamentäre Wiederherstellungschirurgie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1982
100. Mumme T, Marx R, Müller-Rath R, Gravius S, Andereya S, Wirtz DC. Surface pretreatment of endoprotheses by silica/silane to optimise the hydrolytic stability between bone cement and metal. Total hip and knee arthroplasty. Orthopäde. 2008; 37(3): 240-250
101. Munz D, Fett T. Mechanisches Verhalten keramischer Werkstoffe, Werkstoffauswahl, Dimensionierung. Werkstoff-Forschung und Technik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag; 1989
102. Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, Perinchief RS, Jasty M, Harris WH. Aggressive wear testing of a cross-linked polyethylene in total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2002; 404: 89-95
103. Muratoglu OK, Burroughs BR, Bragdon CR, Christensen S, Lozynsky A, Harris WH. Knee simulator wear of polyethylene tibias articulating against explanted rough femoral components. Clin Orthop Relat Res 2004; 428: 108-113
104. Murphy JB. Arthroplasty. Ann Surg. 1913 ;57: 597-647
105. Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, Maloney WJ, Goodman SB, Schurman DJ, Smith RL. Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. J Bone Joint Surg Am 1999; 81(5): 603-615
106. Namba RS, Paxton L, Fithian DC, Stone ML. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. J Arthroplasty 2005; 20: 46-50
107. Niki Y, Matsumoto H, Otani T, Tomatsu T, Toyama Y. How much sterile saline should be used for efficient lavage during total knee arthroplasty? Effects of pulse lavage irrigation on removal of bone and cement debris. J Arthroplasty 2007; 22: 95-99
108. Oonishi H, Aono M, Murata N, Kushitani S. Alumina versus polyethylen in total knee arthroplasty. ClinOrthop 1992; 282: 95-104
109. Oonishi H, Kim S, Kyomoto M, Iwamoto M, Ueno M. PE wear in ceramic/PE bearing surface in total knee arthroplasty: Clinical experiences of more than 24 years. In Benazzo F, Falez F, Dietrich M (eds) Bioceramics and Alternative Bearings In Joint Arthroplasty, 11th BIOLOX® Symposium Proceedings, Darmstadt, Steinkopff, 2006

110. Oonishi H, Ueno M, Kim SC, Oonishi H, Iwamoto M, Kyomoto M. Ceramic versus cobalt-chrome femoral components: wear of polyethylene insert in total knee prosthesis. *J Arthroplasty* 2009; 24(3): 374-382
111. Otto M Classification of prosthetic loosening and determination of wear particles. *Pathologe* 2008; 29 Suppl 2: 232-239
112. Pandey R, Quinn J, Joyner C, Murray DW, Triffitt JT, Athanasou NA. Arthroplasty implant biomaterial particle associated macrophages differentiate into lacunar bone resorbing cells. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(6): 388-395
113. Pandorf T, Kuntz M. Advanced Testing of Ceramic Femoral Knee Components. In Chang JD, Billau K. (eds) *Ceramics in Orthopaedics - Bioceramics and Alternative Bearings in Joint Arthroplasty*. Darmstadt, Steinkopff Verlag, 2007
114. Pandorf T, Preuss R, Flohr M, Upmann C. Ceramic Knee Components – Innovative Proof Test Development and Test Concept. ORS 2011 Annual Meeting. Long Beach, CA, 2011
115. Piconi C, Maccauro G, Muratori F, Brach Del Prever E. Alumina and zirconia ceramics in joint replacements. *J Appl Biomater Biomech* 2003; 1(1): 19-32
116. Pinskerova V, Johal P, Nakagawa S, Sosna A, Williams A, Gedroyc W, Freeman MA. Does the femur roll-back with flexion? *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86(6): 925-931
117. Plitz W. Knieendoprothetik – Werkstoffauswahl und –anforderung. *Orthopäde* 2000; 29: 727-731
118. Plueddemann EP. *Silane Coupling Agents*. New York, Plenum, 1982
119. Rack R, Pfaff HG. A New Ceramic Material for Orthopaedics. In Willmann G, Zweymüller K (eds) *Bioceramics in Joint Replacement: Proceedings*. Stuttgart, New York, Thieme, 2000
120. Raimondi MT, Pietrabissa R. The in-vivo wear performance of prosthetic femoral heads with titanium nitride coating. *Biomaterials* 2000; 21: 907-913
121. Ranawat CS, Luessenhop CP, Rodriguez JA. The press-fit condylar modular total knee system. Four-to-six-year results with a posterior-cruciate-substituting design. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 342-348
122. Ranawat CS, Sculco TP. History of the Development of Total knee Prosthesis at the hospital for Special Surgery. In: Total-condylar knee arthroplasty – Technique, Results and Complications. In Ranawat CS (eds) Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1985

123. Ranawat CS, Shine JJ. Duocondylar total knee arthroplasty. Clin Orthop (US) 1973; 94: 185-195
124. Rau R, Thomas P, Thomsen M. Metallallergie bei Patienten vor bzw. nach endoprothetischem Gelenkersatz. Orthopäde 2008; 37: 102-110
125. Rho JY, Hobatho MC, Ashman RB. Relations of mechanical properties to density and CT numbers in human bone. Med Eng Phys 1995; 17: 347-355
126. Ries MD, Salehi A, Widding K, Hunter G. Polyethylene wear performance of oxidized zirconium and cobalt-chromium knee components under abrasive conditions. J Bone Joint Surg Am 2002; 84-A Suppl 2: 129-135
127. Salehi A, Tsai S, Pawar V, Sprague J, Hunter G, Varma S, Namavar F. Wettability Analysis of Orthopaedic Materials Using Optical Contact Angle Methods. Key Eng Mater 2006; 309-311: 1199-1202
128. Santini AJ, Raut V. Ten-year survival analysis of the PFC total knee arthroplasty - a surgeon's first 99 replacements. Int Orthop 2008; 32(4): 459-465
129. Schneider S, Schmitt G, Mau H, Schmitt H, Sabo D, Richter W. Prävalenz und Korrelate der Osteoarthritis in der BRD. Repräsentative Ergebnisse des ersten Bundesgesundheitsurvey. Orthopäde 2005; 8: 782-790
130. Schultze C, Kluess D, Martin H, Hingst V, Mittelmeier W, Schmitz KP, Bader R. Finite element analysis of a cemented ceramic femoral component for the real assembly situation in total knee arthroplasty. Biomed Tech 2007; 52: 301-307
131. Sorger JI, Federle D, Kirk PG, Grood E, Cochran J, Levy M. The posterior cruciate ligament in total knee arthroplasty. J Arthroplasty 1997; 12: 869-879
132. Stucki G, Meier D, Stucki S, Michel BA, Tyndall AG, Dick W, Theiler R. Evaluation einer deutschen Version des WOMAC (Western Ontario und McMaster Universities) Arthroseindex. Z Rheumatol 1996; 55: 40-49
133. Tamura J, Clarke IC, Kawanabe K, Akagi M, Good VD, Williams PA, Masaoka T, Schroeder D, Oonishi H. Micro-wear patterns on UHMWPE tibial inserts in total knee joint simulation. J Biomed Mater Res 2002; 61: 218-225
134. Test Report n° 03.09.0917.20.273.24 February 2010, provided by Lima Lto, Villanova di San Daniele, Udine, Italy
135. Thomas P, Schuh A, Eben R, Thomsen M. Allergie auf Knochenzementbestandteile. Orthopäde 2008; 37:117-120
136. Thomas P. Allergien durch Implantatwerkstoffe. Orthopäde 2003; 32: 60-64

137. Thomas P. Allergologische Aspekte der Bioverträglichkeit von Titanbasisimplantaten. *Biomaterialien* 2001; 2: 35-44
138. Thull R, Handke KD, Karle EJ. Tierexperimentelle Prüfung von Titan mit Oberflächenbeschichtungen aus (Ti,Nb)ON und (Ti,Zr)O. *Biomed Technik* 1995; 40: 289-295
139. Tietz HD. Technische Keramik: Aufbau, Eigenschaften, Herstellung, Bearbeitung, Prüfung. Düsseldorf, VDI-Verlag, 1994
140. Tsukamoto R, Chen S, Asano T, Ogino M, Shoji H, Nakamura T, Clarke IC. Improved wear performance with crosslinked UHMWPE and zirconia implants in knee simulation. *Acta Orthop* 2006; 77(3): 505-511
141. Tsukamoto R, Williams P, Clarke IC, Pezzotti G, Shoji H, Akagi M, Yamamoto K. Y-TZP zirconia run against highly crosslinked UHMWPE tibial inserts: knee simulator wear and phase-transformation studies. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008; 86(1):145-153
142. Ueno M, Ikeuchi K, Nakamura T, Akagi M. Comparison of the Wear Properties of Polyethylene Plate in Total Knee Prostheses (TKP) using Different Femoral Component Materials. *Key Eng Mater* 2003; 240-242: 801-804
143. Venable CS, Stuck WG. Electrolysis controlling factor in use of metals in treating fractures. *J Am Med Ass* 1938; 111: 1349-1361
144. Vereneuil AS. La création d'une fausse articulation par section ou resection partielle de l'os maxillaire inferieur, comme moyen de remédier á l'ankylose vraie ou fausse de la machoire inferieure. *Arch. Gén Med.* 1860; 15(5): 274-284
145. Wada M, Imura, S, Bo H, Miyazaki T. Stress fracture of the femoral component in total knee replacement: a report of 3 cases. *Int Orthop* 1997; 21: 54-55
146. Wang W, Ferguson DJ, Quinn JM, Simpson AH, Athanasou NA. Biomaterial particle phagocytosis by bone-resorbing osteoclasts. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(5): 849-856
147. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483
148. Watanabe T, Tomita T, Fujii M, Hashimoto J, Sugamoto K, Yoshikawa H. Comparison between mobile-bearing and fixed-bearing knees in bilateral total knee replacements. *Int Orthop* 2005; 29(3): 179-181

149. Weber W, Weber E. Mechanik der menschlichen Gehwerkzeuge. Göttingen, Dietrich Verlag, 1836
150. Werner FW, Ayers DC, Maletsky LP, Rullkoetter PJ. The effect of valgus/varus malalignment on load distribution in total knee replacements. *J Biomech* 2005; 38: 349-355
151. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, Lohmann CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87(1): 28-36
152. Willert HG. Die Zerrüttung des Zementköchers. In Willert HG, Buchhorn G (eds) Knochenzement-Werkstoff, klinische Erfahrungen, Weiterentwicklungen. Bern, Huber, 1987
153. Willert HG. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res* 1977; 11(2): 157-164
154. Willmann G. 20 years aluminum oxide ceramics for medical applications. *Biomed Tech (Berl)* 1994; 39: 73-78
155. Yasuda K. Long-term clinical results of cruciate-retaining total knee arthroplasty using the alumina ceramic condylar prosthesis. Scientific Exhibit No. SE035, AAOS Meeting, San Francisco, 2004
156. Young HH. Reconstruction of the knee joint with Young-type hinged vitallium prosthesis. *Reconstr. Surg. Traumatol* 1971; 12: 176-180
157. Zelle J, Janssen D, Van Eijden J, De Waal Malefijt M, Verdonschot N. Does high-flexion total knee arthroplasty promote early loosening of the femoral component? *J Orthop Res* 2011; 29(7): 976-983
158. Zenz P, Schwägerl W, Jantsch S. Zwei- bis Fünfjahresergebnisse nach Implantation der zementfreien APS-Knietotalendoprothese. *Z Orthop* 1992; 130: 317-322
159. Zietz C, Bergschmidt P, Fritsche A, Kluess D, Bader R, Mittelmeier W. Cross sections of different femoral components for total knee replacement - significance for revision surgery. *J Orthop Surg* 2012; 20(1): 32-36
160. Zietz C, Kluess D, Bergschmidt P, Haenle M, Mittelmeier W, Bader R. Tribological Aspects of Ceramics in Total Hip and Knee Arthroplasty. *Seminars in Arthroplasty* 2011; Vol.22(4): 258-263
161. Zietz C, Bergschmidt P, Lange R, Mittelmeier W, Bader R. Third-body abrasive wear of tibial polyethylene inserts combined with metallic and ceramic femoral components in a knee simulator study *Int J Artif Organs*. 2013;36(1):47-55

7. Anhang

Auflistung der eigenen Originalarbeiten zur Thematik der Habilitationsschrift

1. Kircher J, Bergschmidt P, Bader R, Kluess D, Besser-Mahuzir E, Leder A, Mittelmeier W. The importance of wear couples for younger endoprosthesis patients. *Orthopäde* 2007; 36: 337-346
2. Bergschmidt P, Bader R, Finze S, Ansorge S, Kundt G, Mittelmeier W. Künstlicher Kniegelenkersatz - Einfluss der präoperativen Funktion auf das frühfunktionelle Outcome. *Orthopädische Praxis, Sonderausgabe* 2008; 179-180.
3. Bader R, Bergschmidt P, Fritsche A, Ansorge S, Thomas P, Mittelmeier W. Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. *Orthopäde* 2008; 37(2): 136-142
4. Bergschmidt P, Bader R, Finze S, Ansorge S, Kundt G, Mittelmeier W. Bicondylar knee arthroplasty - influence of preoperative functional restriction on early functional postoperative outcome. *Z Orthop Unfall* 2008; 146: 344-351
5. Bergschmidt P, Lohmann CH, Bader R, Finze S, Lukas CH, Rüter W, Mittelmeier W. Preliminary Clinical Results of the Multigen Plus Total Knee System with a Ceramic Femoral Component – A National Duo-centre Study. *Eur Muskuloskel Review* 2009; Vol 4(2): 82-85
6. Bergschmidt P, Lohmann CH, Ganzer D, Bader R, Finze S, Kundt G, Hauzeur CH, Lukas CH, Rüter W, Mittelmeier W. Total knee replacement with ceramic femoral components: a national prospective multicenter study of clinical and radiological outcomes. *Orthopäde* 2011; 40(3):224-230
7. Bergschmidt P, Bader R, Finze S, Schulze C, Kundt G, Mittelmeier W. Comparative Study of Clinical and Radiological Outcomes of Unconstrained Bicondylar Total Knee Endoprostheses with Anti-allergic Coating. *Open Orthop J* 2011; 5: 354-60
8. Bergschmidt P, Kluess D, Zietz C, Finze S, Bader R, Mittelmeier W. Composite Ceramics in Total Knee Arthroplasty: Two-Year Experience in Clinical Application. *Seminars in Arthroplasty* 2011; Vol.22(4): 264-270

9. Zietz C, Kluess D, Bergschmidt P, Haenle M, Mittelmeier W, Bader R. Tribological Aspects of Ceramics in Total Hip and Knee Arthroplasty. *Seminars in Arthroplasty* 2011; Vol.22(4): 258-263
10. Zietz C, Bergschmidt P, Fritsche A, Kluess D, Bader R, Mittelmeier W. Cross sections of different femoral components for total knee replacement - significance for revision surgery. *J Orthop Surg.* 2012; 20(1): 32-6
11. Bergschmidt P, Bader R, Ganzer D, Hauzeur C, Lohmann CH, R  ther W, Tigani D, Rani N, Lopez Prats F, Zorzi C, Madonna V, Rigotti S, Benazzo F, Rossi SMP, Kundt G, Bloch HR, Mittelmeier W. Ceramic Femoral components in Total Knee Arthroplasty – Two Year Follow-up Results of an International Prospective Multi-Centre Study. *Open Orthop J* 2012; 6: 176-182
12. Bergschmidt P, Bader R, Mittelmeier W. Metal hypersensitivity in Total Knee Arthroplasty: Revision surgery using a ceramic femoral component – A case report. *Knee* 2012; 19(2): 144-147
13. Kluess D, Bergschmidt P, Mueller I, Mittelmeier W, Bader R. Influence of the distal femoral resection angle on the principal stresses in ceramic total knee components. *The Knee* 2012; 19(6): 846-850
14. Bergschmidt P, Kluess D, Zietz C, Finze S, Bader R, Mittelmeier W. The All-Ceramic Knee Endoprosthesis—The gap between Expectation and Experience with Ceramic Implants. *Seminars in Arthroplasty* 2012; Vol.23(4): 262-267
15. Zietz C, Bergschmidt P, Lange R, Mittelmeier W, Bader R. Third-body abrasive wear of tibial polyethylene inserts combined with metallic and ceramic femoral components in a knee simulator study. *Int J Artif Organs.* 2013;36(1):47-55
16. Bergschmidt P, Bader R, Kluess D, Zietz C, Schwemmer S, Kundt G, Mittelmeier W. A prospective comparative clinical study of three bicondylar TKA Systems with different designs and bearing materials. *J Orthop Surg.* 2013 [Epub ahead of print]
17. Bergschmidt P, Schubert R, Zietz C, Finze S, Mittelmeier W, Bader R. Adhesive Strength of Total Knee Endoprostheses to Bone Cement – Analysis of Metallic and Ceramic Femoral Components under Worst-Case Conditions. *Acta Orthop* 2013 [submitted]

Abkürzungsverzeichnis

ALVAL	aseptic lymphocyte-dominated-vasculitis-associated lesion
Al ₂ O ₃	Aluminiumoxid
AMC	alumina matrix composite
ATZ	alumina-toughened zirconia
BMI	Body Mass Index
CAD	computer-aided-design
Co28Cr6Mo	Kobalt-Chrom-Molybdän
Cr ₂ O ₃	Chromoxid
CT	Computertomographie
EBM	Evidence Based Medicine
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FE	Finite-Elemente
FEA	Finite-Elemente-Analyse
FEM	Finite-Elemente-Model
FESEM	Field Emission Scanning Mikroskop
FR Test	Friedman-Tests
GPa	Gigapascal
HSS – Score	Hospital for Special Surgery Score
IL	Interleukin
KW Test	Kruskal-Wallis Test
LYDIA	lymphocyte-dominated-immunological answer
MDFA	medialer distaler Femurwinkel
MMA	Methylmethacrylat
MPa	Megapascal
MPTA	medialer proximaler Tibiawinkel
MW Test	Mann-Whitney-Test
N	Newton
NaN ₃	Natriumazid
PDFA	posteriorer distaler Femurwinkel
PE	Polyethylen
PMMA	Polymethylmetacrylat
PPTA	posteriorer proximaler Tibiawinkel

PVD	Physical-Vapour-Deposition
REM	Rasterelektronenmikroskop
SF-36	short-form-36
SrO	Strontiumoxid
TiAl6V4	Titanium
TiN	Titannitrid
Ti(Nb)N	Titan-Niob-Nitrid
TNF	Tumor Nekrose Faktor
WI Test	Wilcoxon-Tests
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities
Y2O3	Yttrium
ZrNb	Zirkon-Niob
ZrO2	Zirkonoxid
ZTA	Zirconia toughened alumina

Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. med. habil Wolfram Mittelmeier und Prof. Dr. med. habil Dipl.-Ing. Rainer Bader für die Überlassung des Themas und die nützlichen Hinweise und Gespräche, welche den Abschluss zahlreicher Publikationen und der vorliegenden Habilitationsschrift möglich machten. Besonderer Dank gebührt Dr. Ing. Daniel Klüß und Dipl. Ing. Carmen Zietz für die Unterstützung und produktive Zusammenarbeit bei den experimentellen Untersuchungen im Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie (FORBIOMIT). Frau Susanne Wendt und Frau Susanne Finze aus dem Sekretariat für klinische Studien danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der klinischen Studien.

Nicht vergessen möchte ich alle Kollegen und Mitarbeiter der Studienzentren in Deutschland, Italien und Spanien, welche mit großen Anstrengungen das Gelingen der Multicenter Studie ermöglichten. Besonderer Dank gilt auch den teilnehmenden Patienten.

Abschließend möchte ich meinen ganz besonderen Dank gegenüber meiner Familie zum Ausdruck bringen, die mir stets unterstützend zur Seite stand.