

Aus der  
Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Kohn

# **Statische und dynamische Drucktestung von PMMA-Hüftinterimsprothesen**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des**  
**Grades eines Doktors der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät**  
der Universität des Saarlandes  
2005

vorgelegt von Christian Dippmann  
geboren am 29.04.1977 in Bergisch Gladbach

## Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Begriffe:

kN : Kilonewton

LW : Lastwechsel

MG: Molukalargewicht

N : Newton

## INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	2
I. Zusammenfassung (deutsch)	3
II. Zusammenfassung (englisch)/Summary	5
III. Einleitung	7
IV. Materialien – Methoden	
1. Materialien	11
1.1 Palacos	11
1.2 Titanendoskelett	12
1.3 Prüfmaschinen	13
1.4 Gußform	16
1.5 Antibiotika	17
2. Methoden	19
2.1 Herstellung der PMMA-Spacers	19
2.2 Bebrütung der antibiotikahaltigen PMMA-Spacer	22
2.3 Versuchsaufbau	24
2.4 Statistik	29
V. Ergebnisse	30
1. Statische Testung	30
2. Dynamische Testung	37
3. Statische Testung antibiotikahaltiger PMMA-Spacer	44
VI. Diskussion	49
VII. Anhang	64
VIII. Literaturverzeichnis	67
IX. Danksagung	71
X. Lebenslauf	72

## I. ZUSAMMENFASSUNG

Die bei der primären Hüftendoprothetik bestehende Infektionsrate von 1-2%, welche in Deutschland jährlich zu 1000 bis 1800 therapiebedürftigen postoperativen Infekten führt, stellt eine große Herausforderung für den Operateur, das Gesundheitssystem und den Patienten dar. In zunehmendem Maße hat sich dabei der zweizeitige Prothesenwechsel als Methode der Wahl etabliert. Im Hinblick auf die Infektsanierung und die sich daran anschließende Reimplantation hat sich die Behandlung mit einer Interimsprothese, bestehend aus einem PMMA/Antibiotikum-Gemisch, als vorteilhaft erwiesen. Über die Vorzüge des so genannten Hüftspacers für die Infektsanierung findet sich in der Literatur eine Vielzahl von Arbeiten, nicht jedoch über deren mechanische Belastbarkeit.

Ziel dieser Arbeit war es daher unter möglichst physiologischen Bedingungen die von uns entwickelten Hüftspacer auf ihre mechanische Belastbarkeit hin zu testen, beeinflussende Faktoren zu identifizieren und Möglichkeiten einer Optimierung des Spacers mit dem Ziel einer Steigerung der Belastbarkeit zu diskutieren.

Im ersten Teil der Versuche wurden 20 Spacer, von denen die ein Hälfte mit einem metallischen Skelett verstärkt worden war, sowohl statisch als auch dynamisch auf ihre mechanische Belastbarkeit überprüft. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten orientierte sich der Versuchsaufbau an der ISO 7206-4 zur „dynamischen Testung von Hüftgelenksstielen mit Torsionskomponente“.

Es zeigte sich, dass sowohl in der statischen als auch in der dynamischen Testung metallisch verstärkte Spacer Spacern ohne metallische Verstärkung im Bezug auf ihre mechanische Belastbarkeit signifikant überlegen waren. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die metallische Verstärkung nicht nur die Belastbarkeit erhöhte, sondern auch zu einer Formstabilität führte, die die Funktion über den Bruch hinaus aufrecht erhielt.

Im zweiten Teil der Versuche wurden 52 antibiotikahaltige, metallisch nicht verstärkte PMMA-Spacer nach mehrwöchiger Bebrütung im Nährboullion statisch unter gleichen Bedingungen im Hinblick auf die Fragestellung getestet, ob sich die Antibiotikaabgabe während der Bebrütung negativ auf die mechanische Belastbarkeit der Spacer auswirkt.

Es konnte gezeigt werden, dass die antibiotikahaltigen Spacer zwar tendenziell weniger belastungsstabil waren, jedoch kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die mechanische Belastbarkeit zwischen reinen PMMA-Spacern und antibiotikahaltigen PMMA-Spacern festgestellt werden konnte. Statistische Testverfahren zeigten:

1. Die mechanische Belastbarkeit von PMMA-Spacern mit Vancomycin ist signifikant höhere als die von PMMA-Spacern mit Gentamicin/Teicoplanin.
2. Es bestand ein signifikanter Unterschied der mechanischen Belastbarkeit zwischen Spacern, die zu Beginn der Versuchsreihe und solchen die erst im weiteren Verlauf hergestellt worden waren.

Die metallisch verstärkten PMMA-Spacer waren signifikant belastbarer als unverstärkte Spacer. Bezüglich der mechanischen Belastbarkeit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen antibiotikahaltigen und nicht-antibiotikahaltigen PMMA-Spacern. Spacer mit Teicoplanin/Gentamicin waren signifikant weniger belastbar als Spacer mit Vancomycin.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Erfahrung in der Herstellung von PMMA-Spacern entscheidenden Einfluss auf das spätere mechanische Verhalten hat, dass bindende Kriterien zum Versuchsaufbau und der Versuchsdurchführung für PMMA-Spacer fehlen und somit eine objektive Vergleichbarkeit mit den verschiedenen Spacer anderer Hersteller derzeit nicht gewährleistet ist. Unsere Versuche zeigten ferner, dass zur Erhöhung der Belastbarkeit der Spacer einer Formanalyse durchgeführt werden sollte.

## **II. SUMMARY**

The infection rate of primary hip arthroplasty lies between 1-2%. This leads to annually 1000 – 1800 postoperative infections in Germany and is a great challenge not just for the surgeon, but as well for the social health system and the patient himself. More and more the two-stage revision has been established as one of the leading methods in treating this problem. Beside the different concepts the treatment of the postoperative infection of the hip with interim prostheses consisting of a PMMA-antibiotic mixture provides advantages according to the eradication of the infection and the following reimplantation. Although it is likely to find a great number of literature about the advantages of “hipspacers” in the treatment of the infection, there are very few publications about their mechanical strength and their viscoelastic behaviour under compressive stress.

It was the aim of this work to test the hipspacer, developed at our department, in a way as physiological as possible, identify factors influencing the mechanical strength and to discuss ways to optimize the viscoelastic behaviour.

For mechanical testing trials 20 spacers, half of them strengthened by a metallic wire, inserted as a rod, underwent both statical and dynamical testings until failure. To guarantee comparability and physiological testing conditions, the trials followed the ISO 7206-4 “Determination of endurance properties of stemmed femoral components with application of torsion”.

Metallic strengthened spacers had a significant higher weight-bearing capacity both in the static and in the dynamic testing regime. The tests showed furthermore that after their failure metallic strengthened spacers were still robust in their shape and therefore even beyond that point capable of weight-bearing.

In the second part of the trials 52 antibiotic-loaded, not metallic strengthened PMMA-Spacers, which had been in a bacteria culture medium for several weeks, were statically tested with regard to the effect the elution of the antibiotics had for the mechanical strength of the PMMA-Spacers. The elution of antibiotics did not affect the weight-bearing abilities of the spacers in a way that the difference between antibiotic-loaded hip spacers and pure PMMA

hip spacers was significant. However, antibiotic-loaded spacers showed a tendency of decrease in mechanical strength after having eluted antibiotics from the PMMA. Statistic testings showed:

1. The mechanical strength of PMMA-spacers with vancomycin was significantly higher than the one of PMMA-spacers with Gentamicin/Teicoplanin.
2. The testing proved a significant difference in the mechanical strength between Spacers produced in the beginning of the trials to those produced at the end of them.

Metallic strengthened PMMA-spacers showed a significantly stronger weight-bearing capacity than non-strengthened ones. There was no significant difference in the mechanical strength of antibiotic-loaded PMMA-spacers and PMMA-spacers without antibiotics. Furthermore PMMA-spacers with Vancomycin were significantly stronger in weight-bearing than PMMA-spacers with Gentamicin/Teicoplanin. By analysing the results we pointed out that the experience of the surgeon is one of the decisive factors influencing the mechanical behaviour of PMMA-spacers and that there is no binding criteria how to test PMMA-Spacers, which makes it impossible to compare these results with the ones published by other authors. According to the results of our PMMA-spacer we underlined that it is necessary to analyse the shape of the current spacer in order to improve its viscoelastic behaviour. To answer the question by which antibiotic or combination of antibiotics the mechanical behaviour is influenced the most further research has to be done.

### **III. EINLEITUNG**

Bei einer totalen Hüftersatzoperation gilt die postoperative Infektion, die trotz Antibiotikaphylaxe und Reinraumtechnik in 1-2% auftritt (JOSEFSSON et al. 1981; HANSEN and OSMON 1998; ISIKLAR et al. 1999), als die gefürchtetste Komplikation, da durch sie eine erneute Operation unter erschwerten Bedingungen notwendig wird. Die Infektion kann sowohl als Primärinfektion in den ersten zwei postoperativen Wochen als Folge einer Wundinfektion, als auch als Spätinfektion Monate bis Jahre nach der Primäroperation auftreten (RUCHHOLZ et al. 2004). Darüber hinaus besteht weiterhin die allgemeine Gefahr einer hämatogenen Keimabsiedlung.

Beim Spätinfekt besteht die Therapie in der Implantatentfernung mit der Anlage einer sogenannten Resektionshüfte (Girdlestone), dem Debridement des Infektherdes mit Spülung sowie resistenzgerechter systemischer Antibiotikabehandlung. Bis zur Versorgung mit der endgültigen Prothese wird der Patient sowohl systemisch als auch lokal antibiotisch therapiert. Hierbei kann man die Hüfte in ihrem teilresezierten Zustand belassen (MAGNAN et al. 2001) oder in den Femurschaft einen „therapeutischen“, weil Antibiotika abgebenden Platzhalter in Form eines PMMA-Spacers implantieren. Nach gesicherter Infektsanierung erfolgt die Prothesenreimplantation. Man spricht in diesem Fall von einem zweizeitigen Prothesenwechsel.

Beim einzeitigen Wechsel wird das Implantat entfernt und in der gleichen Sitzung nach Debridement und Lavage die neue Hüftprothese unter Verwendung von Antibiotika abgebendem Knochenzement implantiert.

Beim zweizeitigen Wechsel verwendete Spacer werden intraoperativ angefertigt und besteht aus Knochenzement und einer wählbaren, resistenzgerechten Antibiotikakombination. Da der Zement in der Frühphase seiner Polymerisation frei formbar ist, können sowohl reine Zementspacer, als auch Spacer mit metallischem Innenskelett angefertigt werden. Je nachdem, ob die Spacer in einer einheitlichen Gussform hergestellt oder individuell per Hand geformt werden, variiert ihre Form erheblich.

Als Platzhalter für den Substanzverlust wirkt er einer Weichteilschrumpfung (Beinverkürzung), Knochenatrophie und Instabilität entgegen. Dadurch wird eine Reimplantation erleichtert und dem Einwachsen von fibrösem Gewebe in den Femurschaft vorgebeugt. Ferner gewährt der Spacer dem Gelenk Mobilität und Stabilität, was zu einer Verkürzung der Hospitalisation beiträgt. Zusätzlich zur mechanischen Wirkung trägt die systemische Antibiotikagabe zu einer raschen und zielgerichteten Keimabtötung bei (KELM et al. 2004), die die Gefahr einer Reinfektion weiter minimiert. (MASRI et al. 1998; ISIKLAR et al. 1999)

Weiterhin wird die Frage diskutiert, ob PMMA-Spacer nur reine Platzhalterfunktion haben, oder ob sie darüber hinaus durch Verbesserung der biomechanischen Belastbarkeit dem Patienten zu mehr Mobilität verhelfen können.

Verantwortlich für die funktionelle und medikamentöse Leistungsfähigkeit eines Spacers sind mehrere Faktoren, die es bei der Verwendung von PMMA-Spacern zu beachten gilt.

Zu Beginn steht die Frage nach dem zu verwendenden Knochenzement. Hier hat sich in Bezug auf die Infektsanierung Palacos®-Knochenzement (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) aufgrund einer besseren Antibiotikafreisetzung den anderen Zementarten als überlegen erwiesen (WAHLIG 19987; KÜHN 2001). LEE et al. (1978) haben verschiedenste Faktoren identifiziert, die bei der Frage nach der Stabilität von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind. Zum einen untersuchten sie, wie sich die Art und

Weise der Herstellung auf die Belastbarkeit auswirkte. Sie postulierten, dass sowohl eine geringere Rührfrequenz beim Mischen des Zements („frequency of mixing“) als auch eine möglichst kurze Zubereitungszeit die Stabilität signifikant verbessert. Außerdem richteten sie ihre Aufmerksamkeit auf den bereits von De WIJN (1974) und WEINSTEIN et al. (1976) nachgewiesenen Zusammenhang zwischen den atmosphärischen Bedingungen und der Zementstabilität.

Sie konnten ferner zeigen, dass mechanische Kompression während der Polymerisationsphase zu einer geringeren Porosität der Oberfläche und einer dichteren Schichtung des Zementes führt, was eine höhere mechanische Stabilität zur Folge hat.

In Anbetracht dieser Tatsache bieten Spacer, die nicht von Hand gefertigt werden, vielfältige Vorteile. Bei der Herstellung von Spacern in Halbschalen, die durch Verschrauben aneinander gepresst werden, wirkt sich der Druck positiv auf Form und Stabilität aus. Abgesehen davon

erhält man dadurch standardisierte und schnell herzustellende PMMA-Spacer, die eine intraoperative Fertigung vereinfachen und eine Vergleichbarkeit in der Verlaufskontrolle bieten.

Eine ebenfalls zu beachtende Variable bei der Verbesserung der Stabilität stellt die Beimischung von Antibiotika dar. MURRAY (1984) zeigte, dass die Untermischung von Antibiotika zu Knochenzement über die von der „AMERICAN SOCIETY OF TESTING AND MATERIALS“ festgelegte Schwelle zu einer Abnahme der mechanischer Belastbarkeit führt. Er wies weiterhin nach, dass eine flüssige Antibiotikabeimischung einen ebenfalls negativen Effekt auf die maximale Druckbelastung hat. In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf LEE et al. (1978) verwiesen, die bei unzureichender Mischung von Zement und Antibiotika die Verschlechterung der Stabilität durch die Bildung von zementfreien Lakunen unterstrichen.

Wie bereits erwähnt unterscheiden sich die verwendeten Spacer sehr stark voneinander. Es kommen reine Zementspacer (KELM et al. 2001; MAGNAN et al. 2001) ebenso zur Anwendung wie durch Metall verstärkte (PROSTALAC 1998). Als limitierender Faktor in der Stabilität gilt trotz unterschiedlichster Modifikationen weiterhin der Zement. Immer wieder kommt es zu Spacerbrüchen, die im Falle der Metall verstärkten Interimsprothesen sogar die Infektsanierung beeinträchtigen können, da eventuell freiliegende metallische Oberflächen Bakterien optimale Wachstumsbedingungen bieten und von Antibiotika nicht erreicht werden (KÖNIG et al. 1999). Die Patienten werden daher angewiesen die betroffene Hüfte möglichst wenig bis gar nicht zu belasten. Dies gestaltet sich in der Praxis meist schwierig, da bereits durch isometrische Muskelanspannung Kräfte vom bis zu 1.5 fachen des Körpergewichts auf das Hüftgelenk einwirken (BERGMANN et al. 2001). Beim Gehen ohne Gehhilfe erhöhen sich die Druckwerte auf das Hüftgelenk von 70% beim Zweibeinstand auf bis zu 280% des Körpergewichts (BERGMANN et al. 2001). Gehilfen reduzieren dahingegen die Hüftbelastung nur um 25%.

In der Orthopädischen Universitätsklinik Homburg wurden 58 Patienten im Zuge eines zweizeitigen Prothesenwechsels selbst entwickelte Zementspacer implantiert (KELM et al. 2001). Es handelte sich dabei um PMMA/Antibiotika-Spacer, die intraoperativ in Halbschalen hergestellt und den Patienten nach TEP-Ausbau wegen septischen Versagens implantiert wurden. Bei 8 der 58 Patienten brach der Spacer sowohl als Folge von Stürzen, als auch bei

Alltagsbelastung, wie dem Aufstehen aus dem Bett. Bei den überwiegend nicht-traumatischen Fällen waren viele Brüche asymptomatisch und bis zur Röntgenkontrolle unerkant.

### Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist das Verhalten von unterschiedlichen Spacern auf statische und dynamische Belastung zu untersuchen und eine Antwort auf die Fragen zu finden,

1. ob sich das Einbringen metallischer Endoskelette in die bekannten PMMA-Spacer positiv auf deren Belastungsfähigkeit auswirkt und
2. ob die Antibiotikaabgabe eine signifikante Änderung in der Stabilität von PMMA/Antibiotika-Spacern zur Folge hat.

## IV. MATERIAL UND METHODEN

### 1. Material

1.1 Palacos® (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland)

1.2 Titan-Stab

1.3 Prüfmaschinen

a.) statische Versuche : Zwick-Prüfmaschine Typ Z 020 (TC-FR 020TH.A50.)

b.) dynamische Versuche : TIRA Schwingerreger TV 50350/LS

1.4. Gussform

1.5. Antibiotika

#### 1.1 Palacos®

Palacos ist ein Kunststoff für die Knochenchirurgie bestehend aus Pulver (Polymethylacrylat, und Polymethylmethacrylat 6 : 94, Polymethyl-Acrylat und Polymethylacrylat 42 : 58, Zirkoniumoxid, Benzoylperoxid und Chlorophyll-Kupfer-Komplex E 141) und Flüssigkeit (Methylmethacrylat, N,N-Dimethyl-p-toluidin, Chlorophyll-Kupfer-Komplex E 141 und Hydrochinon) (Abb.1).



Abb.1: Palacos®-Knochenzement bestehend aus einer flüssigen und einer pulvrigen Komponente

Zur Polymerisation werden die flüssige und die pulverförmige Komponente unter kontinuierlichem und gleichmäßigem Rühren gemischt. Die unter Wärmeentwicklung ablaufende Aushärtung in der Gussform variiert je nach Lagerungstemperatur des PMMA zwischen 15 und 30 Minuten. Je niedriger die Ausgangstemperatur ist, desto langsamer geht der Knochenzement in einen Zustand höherer Viskosität über und desto länger bleibt dieser formbar. Zur Spacerherstellung lagerten wir die Komponenten bei  $-30^{\circ}\text{C}$ , was zwar die Zeit bis zur völligen Aushärtung verlängerte, das Einfüllen des PMMA in die Halbschalen durch eine länger anhaltende flüssige Phase jedoch wesentlich vereinfachte.

## 1.2 Titan-Endoskelett

Das Endoskelett besteht aus einer TiAl 6V4-Legierung. Es handelt sich dabei um Stangenmaterial (G. H. Frächtle, Esslingen, Deutschland) von 5,0 mm Durchmesser und 16 cm Länge, das nach einer Länge von 10 cm einen Winkel von  $130^{\circ}$  aufweist (Abb.2). Herstellung und Bestellung der Titanstangen erfolgt bei der Firma G. H. Frächtle.



Abb.2: Bearbeitete TiAl 6V4-Metallendoskelette vor dem Einbau

### 1.3 Geräte

#### a.) statische Versuche

Zur Prüfung der Spacer in der statischen Versuchsreihe nutzten wir eine ZWICK-Tischprüfmaschine vom Typ Z 020 (TC-FR 020TH.A50.) (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) (Abb.3).

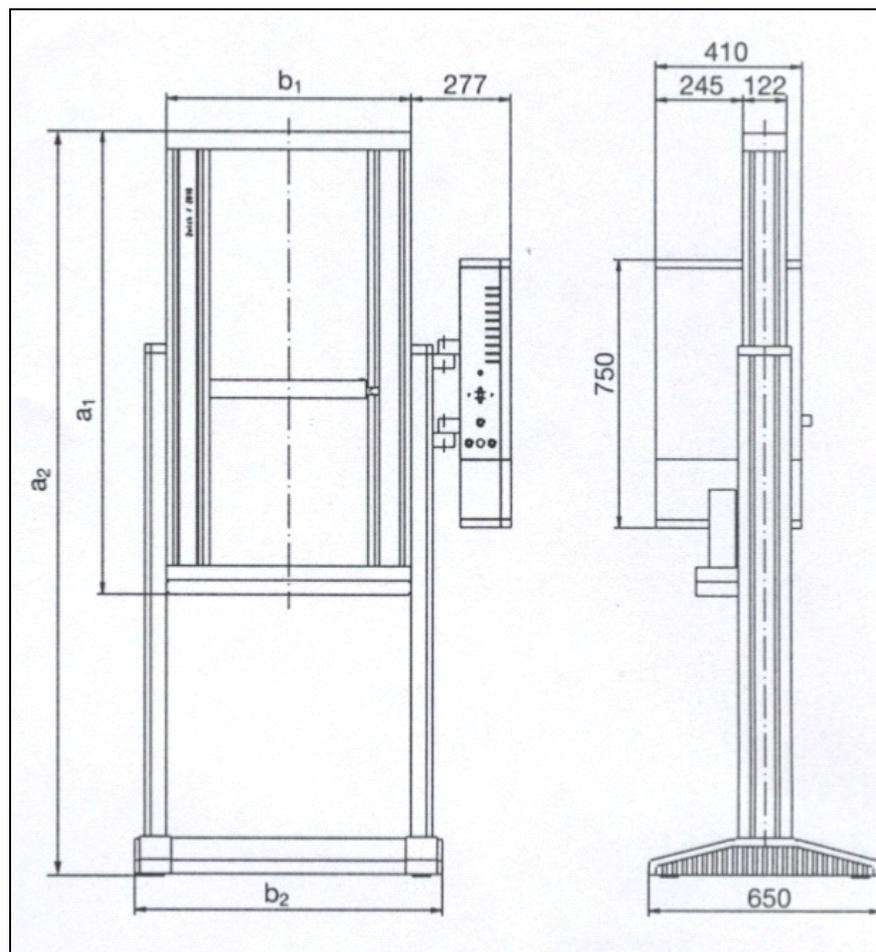


Abb.3: Bauskizze der Zwick-Prüfmaschine zur statischen Werkstofffestung mit Bedienvariante Stand Alone.

An die Tischprüfmaschine war ein handelsüblicher Standard-PC angeschlossen, an dem die ermittelten Daten mit der testXpert-Software bearbeitet wurden (Abb.4).

Die Prüfmaschine ermöglichte statische Druck- oder Zugversuche unter Berücksichtigung folgender technischer Eigenschaften:

- maximale Kraftgeschwindigkeit 30 mm/min
- maximale Prüfkraft 20 kN
- Traversengeschwindigkeit zwischen 0,0005 – 1000 mm/min
- maximale Frequenz 0,5 Hz
- Messwerterfassungsrate 10- 500 Hz



Abb.4: Zwick- Tischprüfmaschine vom Typ Z 020 (TC-FR 020TH.A50.) im biomechanischen Labor der Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

b.) zyklische Versuche

Zur Prüfung der Spacer in der dynamischen Versuchsreihe nutzen wir den TIRA Schwingerreger TV 50350/LS (TIRA GmbH, Schalkau, Deutschland). Die Prüfdaten wurden über Messfühler aufgenommen, an einen angeschlossenen Computer übermittelt. Am Computer können die Daten bearbeitet und die Versuchsdurchführung gesteuert werden (Abb.5). Die Prüfmaschine ermöglicht dynamische Druck- oder Zugversuche unter Berücksichtigung folgender technischer Eigenschaften:

- Nennkraft Sinus 2700 N
- Frequenzbereich DC – 4000Hz



Abb.5: TIRA-Werkstoffprüfmaschine mit angeschlossenem EDV-System, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Université du Luxembourg

TIRA Schwingerreger, Verstärker und Vibrationsregler bilden ein komplettes Prüfsystem und sind in der Lage Umweltbedingungen zur Prüfung dynamischer Festigkeit zu reproduzieren.

#### 1.4. Gussform

Zur Herstellung des PMMA-Spacers werden zweiteilige, aus Polyoxymethylen (POM) CNC-gefertigte Gussformen (Firma Regitz – Kirkel, Deutschland) mit einer Formtoleranz von 10 µm verwendet. (Abb.6)

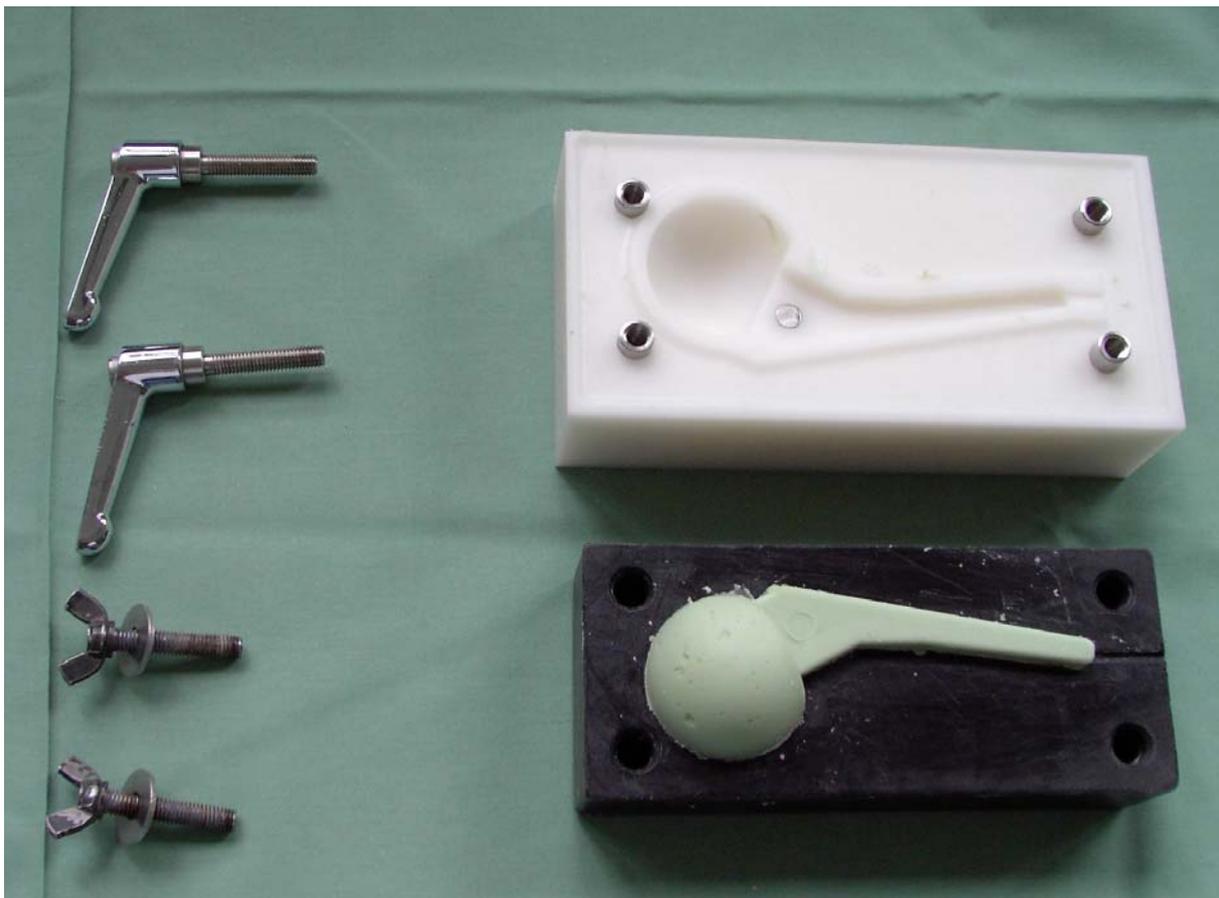


Abb.6: Halbschalige Spacer-Gußform mit Verschlusssystem und ausgehärtetem Spacer (untere Halbschale)

## 1.5. Antibiotika

### a) Gentamicin

Gentamicin gehört zu der Gruppe der Aminoglykoside. Es ist ein von Mikromonospora-Arten gebildetes Gemisch von drei Breitspektrum-Antibiotika (Gentamicin C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> und C<sub>2</sub>). Es ist farblos, basisch, sehr gut wasserlöslich, lösungsstabil im pH-Bereich 2,2-10 sowie in Kälte und sogar bei kurzfristiger Erhitzung bis 100°C und in kristalliner Form sehr lagerungsstabil. Das Molekulargewicht (MG) von Gentamicin beträgt ~ 1400 Dalton.

### b) Vancomycin

Vancomycin gehört zur Stoffklasse der Glykopeptide. Schon seit 1955 bekannt, wird es aus Kulturfiltrat von Streptomyces orientalis isoliert. Das tricyclische Molekül enthält mehrere funktionelle Gruppen (1 Carboxyl-, 2 Amino- und 3 Phenol-Gruppen) und Voraussetzungen zur Chelatbildungen mit Metallionen. Sein MG beträgt ~ 1500 Dalton. Die Vancomycin-Base (pI = 8,0) ist als Hydrochlorid im Handel. Seit 1987 wird die Therapiesubstanz mit einem Reinheitsgrad von 95 % angeboten, was eine bessere Verträglichkeit garantiert. Die Wasserlöslichkeit und Stabilität ist pH-abhängig. Im sauren Bereich ist Vancomycin gut löslich, im alkalischen ebenfalls aber instabil.

### c) Teicoplanin

Teicoplanin, ebenfalls ein Glykopeptid, wird aus Kulturfiltraten einer Actinomyces – Art (Actinoplanes teichomyceticus) gewonnen. Das Molekül besteht aus einem Gemisch von 5 grossmolekularen, nur in der aliphatischen Seitenkette voneinander unterschiedlichen Komponenten (Teichomycin A<sub>2</sub>-Komplex) und einer kleineren Komponente (Teichomycin A<sub>3</sub>). Jede Komponente besteht aus einem linearen Heptapeptid mit zwei chlorierten Hydroxytyrosin-Resten und fünf substituierten Phenylglycin-Einheiten. Als Zucker-Anteile sind D-Mannose, N-

Acetyl-D-glucosamin und Acyl-glucosamin vorhanden. Bei Acyl-glucosamin unterscheiden sich die Einzelkomponenten durch unterschiedliche Fettsäuresubstitution; sie werden als TA<sub>2</sub>-1 bis TA<sub>2</sub>-5 und TA<sub>3</sub> bezeichnet. Der A<sub>2</sub>-Komplex macht 90-95 % des Teicoplanins aus. Sein Molekulargewicht liegt bei ~ 1900 Dalton. Die Teicoplanin-Komponenten sind Säuren (pI = 5,1). Als Natriumsalze sind sie bei neutralem pH wasser-löslich. Die aliphatischen Seitenketten verleihen ihnen eine starke Lipophilie und hohe Proteinbindung.

## **2.Methoden**

- 2.1. Herstellung der PMMA-Spacer
  - a.) mit Titanendoskelett
  - b.) ohne Titanendoskelett
  - c.) mit Antibiotikazusatz
- 2.2. Bebrütung der antibiotikahaltigen PMMA-Spacer
- 2.3. Versuchsaufbau und Durchführung

### **2.1 Herstellung der PMMA-Spacer**

- a.) ohne Titanendoskelett

Die PMMA-Spacer wurden in der zweiteiligen Gussform hergestellt, die durch Dimensionsstabilität und Temperaturbeständigkeit eine gute Reproduzierbarkeit bei der Herstellung gewährleistete. Das PMMA wurde in die beiden Formhälften gegossen (Abb.7).



Abb.7: Eingießen des flüssigen PMMA's in die Gussform.

Bei beginnender Polymerisation wurden die Formhälften gepaart und mit Schraubschnellverschlüssen gegeneinander komprimiert. Der überflüssige Palacos®-Zement wurde von den Überlaufkavitäten der Gussform aufgenommen. Nach ca. 15-30 Minuten war der Zement ausgehärtet und konnte den Halbschalen entnommen werden (KELM, REGITZ, SCHMITT, 2001) (17) (Abb.8).



Abb.8: Ausgehärteter Spacer wird aus der Gussform herausgeholt.

#### b.) mit Titanendoskelett

Die Titanendoskelette wurden bei der Spacerherstellung während der Polymerisation mittig in den die beiden Formhälften ausfüllenden Zement eingebettet. Die Stangenspitzen mussten hierbei völlig von Zement umgeben sein, um am Ende der Polymerisation nicht aus dem Spacer herauszuragen. Wie bei der Spacerherstellung ohne Endoskelett wurden die beiden Hälften nun gepaart und gegeneinander komprimiert.

Um dem Entstehen von Lunkern und Lakunen vorzubeugen sollte der Knochenzement bis kurz vor seinem Gebrauch kühl gelagert werden. Durch die dadurch kühlungsbedingte Verlangsamung der Polymerisation wurde das Ausgießen der Form vereinfacht und

beschleunigt. Die Form entließ einen PMMA-Spacer mit einem Kopfdurchmesser von 50 mm und einem Geradschaftsstiel von 10 cm Länge, die Antibiotika-abgebende Oberfläche betrug 13300 mm<sup>2</sup>.

c.) mit Antibiotikazusatz [Anagnostakos, 2002]

Zur Herstellung von antibiotikahaltigen PMMA-Spacern wurden den Komponenten des Zements bei dessen Verarbeitung Antibiotika in Pulverform unter kontinuierlichem Rühren beigemischt. Auf diese Weise wurden monoantibiotische und biantibiotische Spacer hergestellt. Eine Ausnahme bildete Refobacin-Palacos®, dem bereits bei seiner industriellen Herstellung Gentamicin im Verhältnis von 0,5 g Gentamicin zu 40 g Palacos® zugemischt wurde. Die so hergestellten 60 Spacer mit ihren verschiedenen Antibiotikakombinationen wurden in 5 Gruppen zu je 12 Spacern aufgeteilt, die sich wie folgt zusammensetzen:

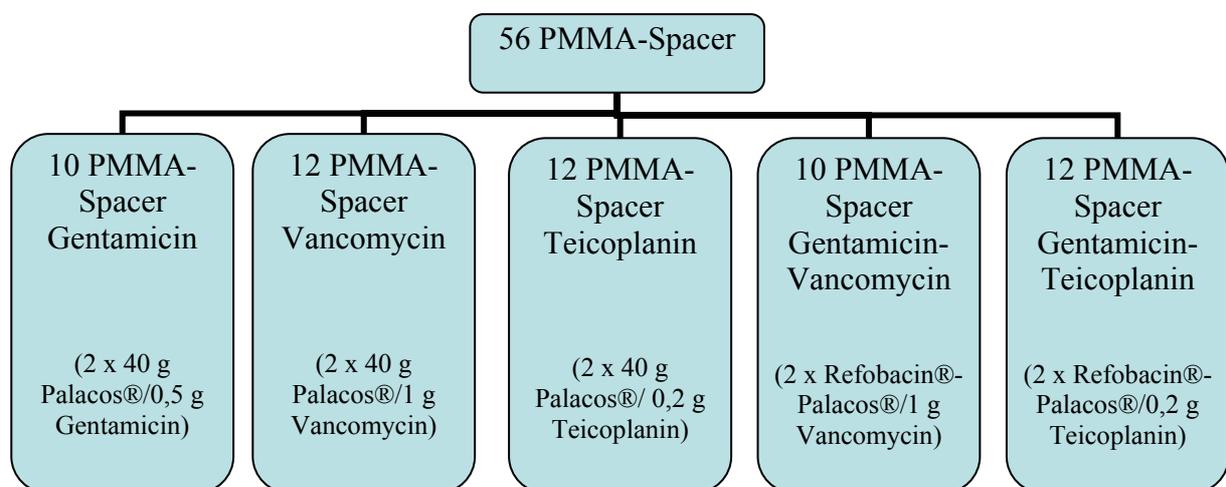


Abb.9: Aufteilung der 56 PMMA-Spacer in 5 Gruppen mit unterschiedlicher Antibiotikabeimischung.

Eine Ausnahme bildeten die Gruppen der Gentamicin- und Gentamicin-Vancomycin-Spacer, da hier statt 12 nur 10 Spacer gegossen wurden. Dies ist dadurch zu erklären, dass sich im Laufe der Vorversuche von (ANAGNOSTAKOS et al. 2004) herausstellte, dass der später zur Antibiotikawirksamkeit verwandte MRSA-Stamm gegen Gentamicin resistent war und daher bei diesen beiden Populationen auf die Herstellung weiterer Spacer verzichtet wurde. Somit standen nur 56 statt der zunächst geplanten 60 Spacer für die statische Testung zur Verfügung (Abb.9).

## 2.2. Bebrütung der antibiotikahaltigen PMMA-Spacer

Die 56 antibiotikahaltigen PMMA-Spacer wurden unter sterilen Bedingungen mit destilliertem Wasser gereinigt und in 19 cm hohe, zylindrische Behälter (d=55 mm) platziert, die mit 230 ml Nährbouillon (DIFCO MANUAL, 1954; HALMANN, 1974) aufgefüllt wurden, der jeweils mit einem bestimmten Bakterienstamm beimpft wurde.

Jede der aus 12 (10) Spacern bestehenden Gruppen wurde ihrerseits in 4 Gruppen zu 3 (1) Spacern unterteilt. Diese Untergruppen wurden dann mit je einem der 4 Keime (Staph. aureus, MRSA, Staph.epidermidis oder Enterokokkus faecalis) bebrütet. Eine Ausnahme bildeten die oben erwähnten Gentamicin- und Gentamicin-Vancomycin-Spacer, bei denen aufgrund einer Gentamicinresistenz des MRSA-Stammes, nur 1 statt der postulierten 3 Spacer bebrütet wurde (Abb.10).

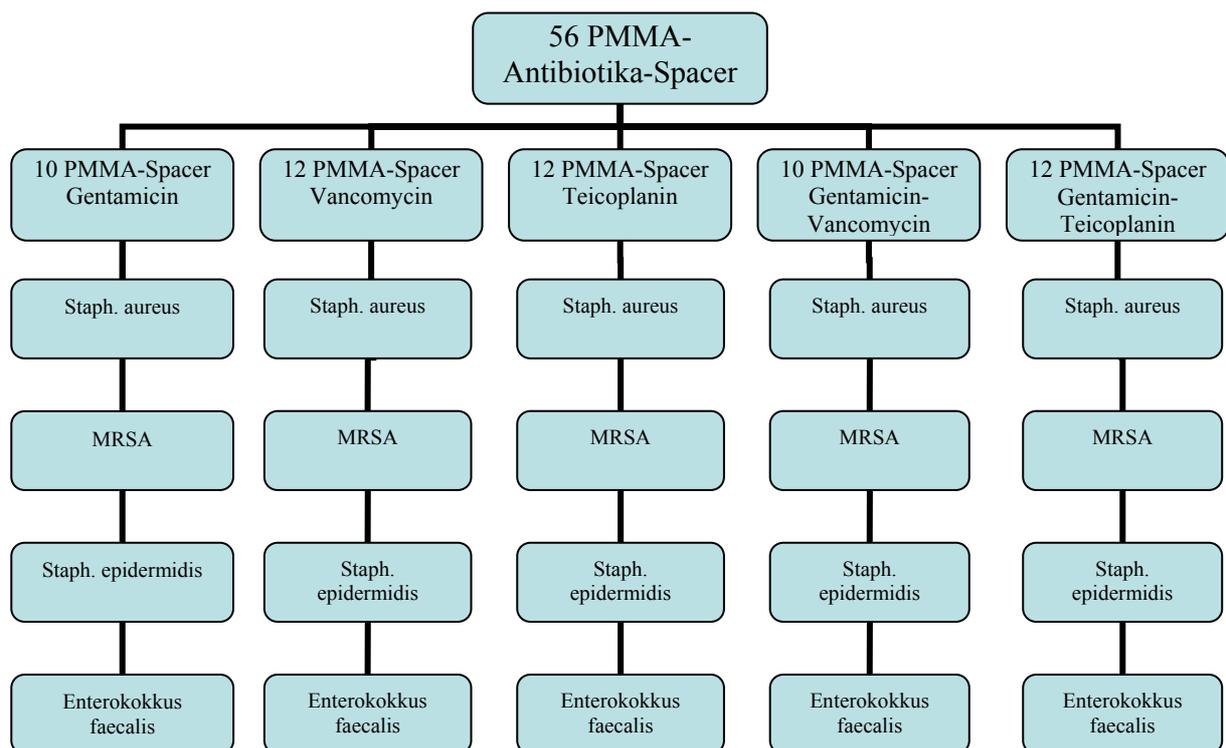


Abb.10: Die Aufteilung der 56 Spacer nach ihren Antibiotikakombinationen und den zu testenden 5 Bakterien in einer schematischen Darstellung.

Um den in vivo-Bedingungen nahe zu kommen, wurden die Behälter mit den Spacern und der Nährlösung auf einer Schüttelplatte im Brutraum bei konstanter Raumtemperatur von 35 °C bebrütet. Alle 24 h wurden die Spacer in andere Behälter mit frischer Nährlösung umgesetzt. Alle 24h wurden sowohl das Bakterienwachstum photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm, als auch die Antibiotikafreisetzung über ein Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay (FPIA) gemessen.

Bei dieser Versuchsanordnung konnte die Überlegenheit von Antibiotikakombinationen (biantibiotisch) gegenüber den einzelnen Antibiotikazusätzen (monoantibiotisch) gezeigt werden (ANAGNOSTAKOS 2002). Gegen *Staphylococcus epidermidis* und Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* war die Kombination aus Gentamicin und Vancomycin mit durchschnittlich 20 [15/24] bzw. 14 [12/16] Tagen hinsichtlich der Keimwachstumshemmung am wirkungsvollsten, während die Kombination aus Gentamicin und Teicoplanin die beste wachstumshemmende Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und *Enterococcus faecalis* über 16 [14/18] bzw. 10 [8/11] Tage zeigte.

Relativ erreichte die Gentamicinabgabe die höchsten Werte, absolut war die Vancomycinabgabe am höchsten. Die Teicoplaninfreisetzung war während der ersten vier Tage nachweisbar, fiel danach aber trotz seiner guten Bakterizidie unter seiner spezifischen Nachweisgrenze des FPIA (ANAGNOSTAKOS et al. 2004).

## 2.3. Versuchsaufbau und Durchführung

### 2.3.1. Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau orientiert sich an der Prüfvorschrift zur „dynamischen Testung von Hüftgelenksstielen mit Torsionskomponente“ ISO 7206-4. Um diese Vorschrift auf die viel kürzeren PMMA- Spacer anzuwenden, musste die Einbetttiefe verringert werden. Der Spacer wurde in einer Schafttiefe von 60 mm in zwei metallische Halbschalen fixiert, bevor er in die Prüfhalterung versenkt wird (Abb.11).



Abb.11: Die Abbildung zeigt einen in zwei Halbschalen fixierten PMMA-Spacer wie er bei der Testung verwendet wird.

Bei der Entscheidung über die Tiefe der Einbettung flossen die Erfahrungen von bereits klinisch erprobten Spacern und deren Brucheigenschaften ein (KELM et al. 2001). Es hatte sich gezeigt, dass die beim Patienten aufgetretenen Spacerbrüche alle in einer Höhe von 60 mm nachweisbar waren.

Wie in der Prüfvorschrift ISO 7206-4 postuliert erfolgt der Druck durch den Mittelpunkt des Kopfes parallel zur Achse der Testmaschine. Die Kraft wird hierbei über eine rollengelagerte Halbschale auf den Spacerkopf übertragen, um Scherkräfte, die durch die Verkantung von Druckaufnehmer und PMMA-Spacer entstehen können, zu minimieren. Hierbei ist darauf zu

achten, dass der Spacer in der geforderten frontalen Kippung von  $10^\circ$  ( $\pm 1^\circ$ ) und einer sagittalen Kippung von  $9^\circ$  ( $\pm 1^\circ$ ) ausgerichtet ist (Abb.12).

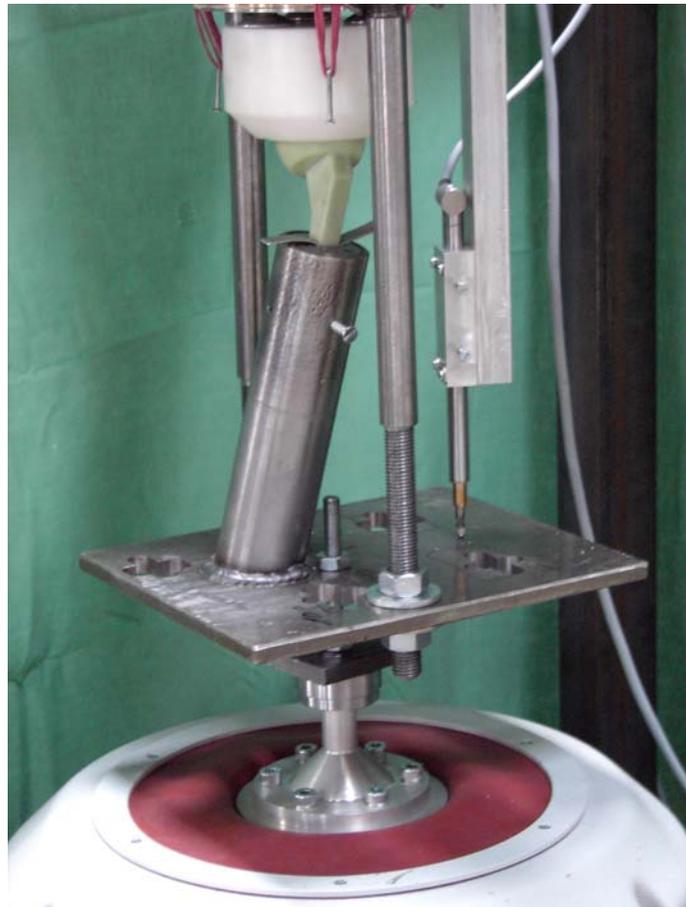


Abb.12: In die TIRA-Prüfmaschine eingespannter Spacer vor der Testung.

a.) Versuchsaufbau der PMMA-Spacer ohne Antibiotikabeimischung

In der 1. Versuchsreihe werden 20 Spacer dynamisch und statisch getestet. Von diesen 20 Spacern sind 10 mit und 10 ohne Endoskelett ausgestattet. Jede dieser beiden Gruppen wird wiederum geteilt, um an jeder Spacerpopulation sowohl statische als auch dynamische Testungen vorzunehmen (Abb.13).

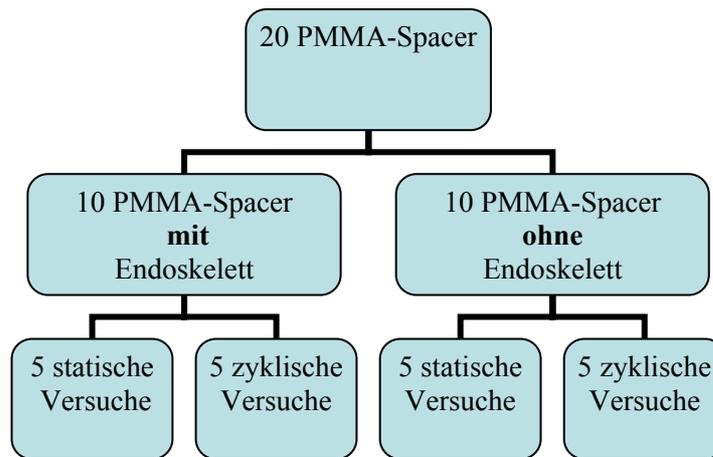


Abb.13: Aufteilung der 20 Spacer zur dynamischen und statischen Testung.

#### b.) Versuchsaufbau der antibiotikahaltigen PMMA-Spacer

In der 2. Versuchsreihe werden 56 antibiotikahaltige Spacer, die zuvor zwischen 12 und 35 Tage in Nährlösung bebrütet worden waren, in statischen Druckversuchen auf ihre Stabilität getestet. Aufgrund der Tatsache, dass diesen Spacern eine andere Gussform zu Grunde lag, mussten sie vor Versuchsbeginn zur Anpassung an die Halbschalen der Testhalterung bearbeitet werden. Ferner kam es im Laufe des Herstellungsprozesses zur Verbesserung von Technik und Methode (Rührfrequenz, zeitliche Abfolge, Ausgangstemperatur, etc.), so dass die Untermischung der zugeführten Antibiotika und in den PMMA-Knochenzement immer homogener wurde.

### 2.3.2. Versuchsdurchführung

#### a.) statische Versuche

Bei einer Vorlast von 100 Newton wird der Versuch begonnen und unter statischer Erhöhung der Last mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/s bis zum Erreichen der Abbruchkriterien gefahren.

Die Abbruchkriterien ergeben sich aus der ISO 7206-4 wie folgt:

1. der Spacer lockert sich aus seiner Einspannvorrichtung
2. es erfolgt ein Bruch des Spacers
3. die maximal zu fahrende Belastungsstufe wird erreicht (individuell einstellbar)

#### b.) zyklische Versuche

Mit einer Vorlast von 200 Newton bei den unverstärkten und 300 Newton bei den verstärkten PMMA-Spacern wird die zyklische Belastung begonnen. Bei einer Schwingung von 5 Hz durchlaufen die Spacer pro Belastungsstufe je 10.000 Lastwechsel (LW). Diese Belastungsstufen werden bei den verstärkten Spacern um 100 Newton und den unverstärkten Spacer um 50 Newton je Belastungsstufe gesteigert. Bei einer Frequenz von 5 Hz und 10 000 Zyklen pro Laststufe ergibt sich eine Versuchsdauer von  $10000/5$  s, was 33,3 Minuten entspricht. Da bei den metallverstärkten Spacern eine höhere maximale Belastbarkeit zu erwarten war, wurden bei ihnen aus Gründen des zeitlichen Ablaufes, das initiale Niveau so wie die Kräfte pro Laststufe höher gewählt. Die Beschleunigung der Versuche bei metallisch verstärkten Spacern im Vergleich zu den unverstärkten ist deshalb zulässig, da der Bruch des Spacers nach Erreichen der maximalen Belastbarkeit durch Gewaltbrüche und nicht durch Ermüdungsbrüche erfolgt. Der Schwingbereich der Testung lag immer zwischen 100 Newton und der maximalen Druckbelastung pro Laststufe.

Dynamische Versuche: (Vorlast 200 N/ 300 N)

Belastungsstufe 1 : -100 N/ 500 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 2 : -100 N/ 600 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 3 : -100 N/ 700 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 4 : -100 N/ 800 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 5 : -100 N/ 900 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 6 : -100 N/ 900 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 7 : -100 N/ 1000 N; 10.000 LW

Belastungsstufe 8 : .....

Die Abbruchkriterien ergeben sich aus der ISO 7206-4 wie folgt:

1. der Spacer lockert sich aus seiner Einspannvorrichtung
2. es erfolgt ein Bruch des Spacers
3. die maximale zu fahrende Belastungsstufe wird erreicht (individuell einstellbar)

Hauptzielkriterium der dynamischen und statischen Testung war es, die maximale Druckbelastbarkeit der Spacer in Newton zu ermitteln. Die Anzahl und Dauer der durchlaufenden Zyklen spielt diesbezüglich nur eine untergeordnete Rolle, da diese aufgrund unterschiedlicher Ausgangswerte und Laststufen zwischen verstärkten und unverstärkten Spacern nur bedingt eine Vergleichbarkeit der Belastung erlaubt.

## **2.4 Statistik**

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS 11.0 (SPSS GmbH Software, München, Deutschland) und lässt sich in eine deskriptive und eine analytische Statistik unterteilen. Für die deskriptive Statistik berechneten wir den Mittelwerte, die Standardabweichung, sowie Minima und Maxima. Bei der analytischen Statistik wurden zunächst die ermittelten Werte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf das Vorhandensein einer Normalverteilung geprüft. Zum Vergleich zweier Gruppen wurde nach Prüfung der Normalverteilung der t-Test angewandt. Für den paarweisen Vergleich von mehreren Gruppen wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließenden post-hoc-Tests nach Schaffé benutzt. Das Signifikanzniveau wurde bei Werten von  $p \leq 0,01$  gewählt.

## V. ERGEBNISSE

### 1. Statische Versuche

#### 1.1 Spacer ohne Endoskelett

Die Spacer wurden nacheinander wie von der Prüfvorschrift ISO 7206-4 gefordert in die Zwick-Testmaschine eingespannt und die Testung bei einer Vorlast von 100 N begonnen. Die mit 1mm/s steigende Kraft führte bei den Spacern zu einer Biegung, die bei Überschreiten einer individuell unterschiedlichen Schwelle zum Bruch führte. Eine weitere Belastung war aufgrund kompletter Dislokation des nicht fixierten Spacerteils nicht mehr möglich, wodurch der Versuch von der Prüfmaschine eigenständig beendet wurde.

Der Versuchsablauf wurde durch den angeschlossenen Computer ausgewertet und durch die testXpert-Software graphisch dargestellt (Abb.14).

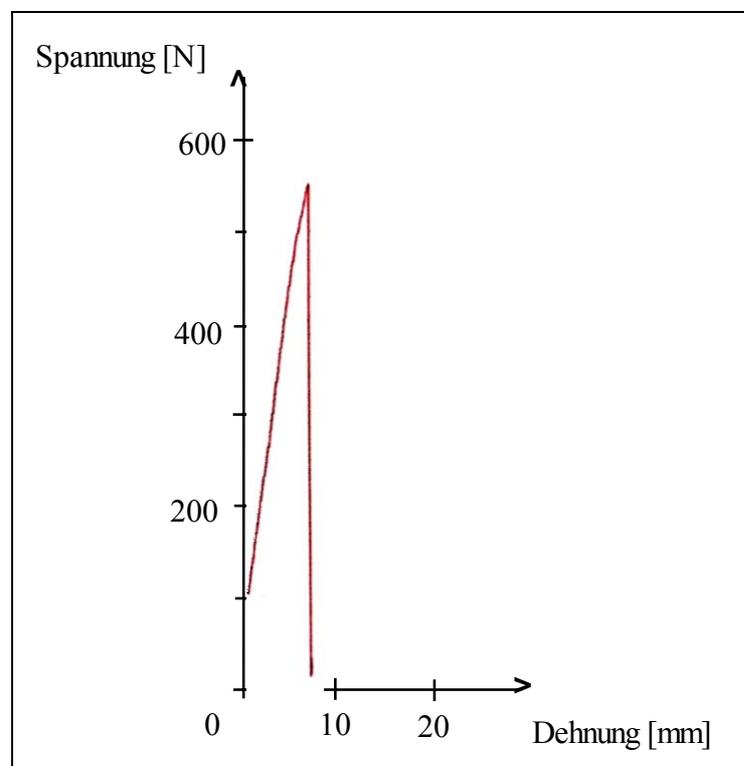


Abb.14: Exemplarische Darstellung eines statischen Versuches mit Spacer ohne Endoskelett; Auswertung mittels testExpert-Software.

Die statische Testung der unverstärkten Spacer ergab eine durchschnittlich maximale Kraft von 488,628 [370,96 / 548,42] N (Tab.1).

Tab.1: Versuchsabbruch durch Bruch des Spacers bei:

Spacer	Last [N]
1	475,82
2	538,02
3	370,96
4	548,92
5	509,42
Mittelwert	488,62

Der Bruch erfolgte bei allen getesteten Spacern im Bereich des Übergangs zwischen fixiertem und unfixiertem Anteil des PMMA-Spacers (Abb. 15).



Abb.15: Bruch des Spacers zwischen fixiertem und unfixiertem Anteil  
(siehe Pfeil)

Vor der völligen Dislokation infolge des Bruches bewirkten die entwickelnden Druckkräfte eine Formveränderung des Spacers im Sinne einer Materialdehnung. Rein äußerlich wurde dies durch eine Biegung des Spacers deutlich. Die in Millimetern gemessene Dehnung lag bei einem durchschnittlichen Wert von 7,4 [5,83 / 8,70] mm (Tab.2).

Tab.2: Dehnung der Spacer bei maximaler Belastung:

Spacer	Dehnung [mm]
1	8,70
2	6,39
3	7,16
4	5,92
5	8,83
Mittelwert	7,4

## 1.2 Spacer mit Endoskelett

Die metallisch verstärkten Spacer wurden wie zuvor die unverstärkten in die Zwick-Materialprüfmaschine eingespannt und bei einer Vorlast von 100 N mit einer stetig steigenden Kraft von 1mm/s belastet. Im Gegensatz zur ersten Testserie erreichten die Spacer wesentlich höhere Belastungsstufen, bevor sich als Zeichen der Materialzerstörung Risse einstellten. Bei keinem der Spacer kam es zur Dislokation, jedoch ließen sich größere Formveränderung im Laufe des Versuches beobachten, die wie bei der Testung der unverstärkten Spacer am Übergang von fixiertem zum unfixiertem Anteil auftraten. Durch das Fehlen eines völligen Bruches und des damit einhergehenden plötzlichen Widerstandsverlustes setzte die Testmaschine die Versuche fort. Die Versuche wurden daher manuell vom Prüfer aufgrund einer eindeutigen Formveränderung und einer Änderung im Belastungsprofil abgebrochen.

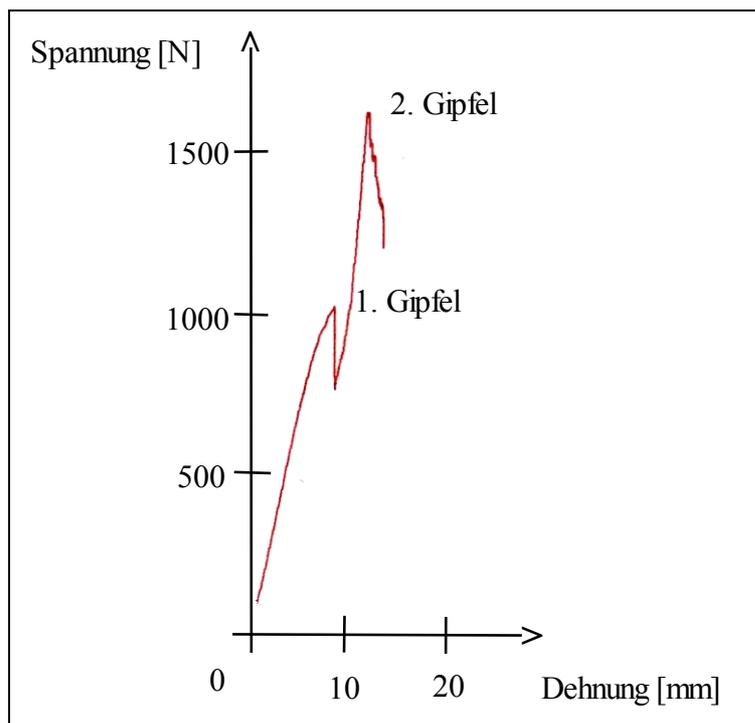


Abb.16: Zwei-gipfliger Verlauf der statischen Druckbelastung bei Spacern mit Endoskelett; Auswertung mittels testExpert-Software.

Wie in der Graphik (Abb.16) zu erkennen, bildet sich eine zwei-gipflige Druckbelastungskurve. Dies erschwert die Ermittlung der maximalen Belastbarkeit. Der erste Gipfel und der folgende Abfall der Belastbarkeit spiegelt den Bruch des Spacers wieder. Da es nicht wie bei den unverstärkten Spacern zu einer völligen Dislokation des nicht-fixierten Anteils kommt, läuft der Versuch weiter. Durch Verkantung des Spacers im Versuchsaufbau kommt es im weiteren Verlauf zur Ausbildung einer neuen Druckachse, die dann weiter belastet werden kann und zur Fortführung des Versuches führt. Hierbei werden noch höhere Werte als die bereits erreichten gemessen, so dass der Versuch aufgrund der Gefahr durch Schädigung von Material und Maschine vom Prüfer abgebrochen werden musste. Bei exakter Auslegung der ISO 7206-4 zur „dynamischen Testung von Hüftgelenksstielen mit Torsionskomponente“ ist der Versuch nach durchlaufen des ersten Gipfels und des damit einhergehenden Bruch des Zementmantels bereits beendet. Jedoch zeigen die Ergebnisse, dass eine weitere Belastung mit noch höheren Werten möglich ist und es sich daher bei den Druckwerten des ersten Gipfels nicht um die effektiv maximal mögliche Belastbarkeit handelt (Tab.3).

Tab.3: Submaximale und maximale Werte bei Abbruch der Versuche

Spacer	1. Gipfel [N]	2.Gipfel [N]
1	1120	1212,10
2	950	1632,17
3	1020	1607,83
4	1160	1956,06
5	1100	1197,07
Mittelwert	1070	1522,25

Wie aus der Kraft-Dehnungs-Kurve abzulesen ist, nehmen Druckbelastung und Dehnbarkeit der Spacer nach durchlaufen des ersten Gipfels weiter zu. Die Dehnbarkeit des Spacers erreicht dabei maximale Werte von durchschnittlich 11,69 [10,5 / 13,33] mm (Tab.4). Bei den endmaximalen Werten kann es sich aber nur um Richtwerte handeln, da die Versuche aus erwähnten Gründen vorzeitig beendet werden mussten. Die Dehnung der Probe bis zum ersten Gipfel wurde von der TestExpert-Software nicht separat gespeichert, entspricht jedoch den Werten der unverstärkten Spacer (ca. 7 [5 / 9] mm).

Tab.4: Maximale Dehnung der Spacer bei Versuchsabbruch

Spacer	Dehnung [mm] 2. Gipfel
1	11,58
2	11,56
3	11,46
4	13,33
5	10,5
Mittelwert	11,69

### 1.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse der statischen Versuche

Die statistischen Auswertung der statischen Versuche mittels t-Test zeigte, dass zwischen der Druckbelastbarkeit der unverstärkten und verstärkten Spacer der Unterschied signifikant ist ( $p < 0,001$ ) (Tab.5).

Tab. 5: Druckbelastbarkeit:

	<b>Statische Testung</b>	
<b>Spacertyp</b>	<b>Ohne Endoskelett</b>	<b>Mit Endoskelett</b>
<b>N</b>	5	5
<b>Werte (minimal-maximal)</b>	370,96-548,92 N	950-1160 N
<b>Range</b>	177,96 N	210 N
<b>Mittelwert</b>	488,63 N	1070 N
<b>Standardabweichung</b>	71,62	84,26
<b>Mittlere Differenz</b>	581,37 N	
<b>p-Wert</b>	<b><math>p \leq 0,001</math></b>	

Ferner wurde die maximal erreichte Dehnbarkeit von unverstärkten und verstärkten Spacern mittels t-Test analysiert. Auch hier war der Unterschied der beiden Versuchsgruppen signifikant ( $p < 0,001$ ) (Tab.6).

Tab.6: Dehnbarkeit:

	<b>Statische Testung</b>	
<b>Spacertypen</b>	<b>Ohne Endoskelett</b>	<b>Mit Endoskelett</b>
<b>N</b>	5	5
<b>Dehnbarkeit (minimal-maximal)</b>	5,92-8,83 mm	10,50-13,33 mm
<b>Range</b>	2,91 mm	2,83 mm
<b>Mittelwert</b>	7,4 mm	11,69 mm
<b>Standardabweichung</b>	1,32	1,023
<b>Mittlere Differenz</b>	4,2860 mm	
<b>p-Wert</b>	<b><math>p \leq 0,001</math></b>	

## **2. Dynamische Versuche**

### **2.1 Spacer ohne Endoskelett**

Bei der dynamischen Testung von unverstärkten Spacern mittels der TIRA-Materialprüfmaschine wurden diese gemäß der Prüfvorschrift eingespannt und bei einer statischen Vorlast von 200 N dynamisch bis zu ihrer maximalen Belastungsfähigkeit in mehreren Zyklen getestet. Bei einer Frequenz von 5 Hz und 10 000 Zyklen je Laststufe ergab sich eine Versuchsdauer von  $10000/5$  s, was 33,3 Minuten pro Laststufe entspricht. Nach jeder durchlaufenden Laststufe wurden dann Kraftamplitude und statische Vorlast um je 25 N gesteigert. Von einer initialen statischen Vorlast von 200 N ausgehend wurden die unverstärkten Spacer in einem Kraftbereich von anfänglich 100 N dynamisch belastet. Dieser Kraftbereich wurde mit den Laststufen bis auf 650 N, wie zum Beispiel beim Spacer Nr.1 gesteigert.

Die 5 unverstärkten Spacer durchliefen so lange ansteigende Laststufen bis sie der Belastung nicht mehr standhalten konnten und brachen. Hierbei dislozierte der nicht fixierte Teil vollständig, wobei sich die Bruchebene in der Übergangszone zwischen eingebettetem und uneingebettetem Spaceranteil befand. Dabei wurde durchschnittlich eine Last von 590 [400 / 650] N erreicht.

In den folgenden Tabellen (Tab.7-11) sind die Messwerte der dynamischen Testung aufgeführt:

Tab.7: Spacer Nr.1

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
200 N	100 N	100-300 N	10000	Keine Veränderung
250 N	150 N	100-400 N	10000	Keine Veränderung
300 N	200 N	100-500 N	10000	Keine Veränderung
325 N	225 N	100-550 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100-600 N	10000	Keine Veränderung
375 N	275 N	100-650 N	2544	Probenbruch

Tab.8: Spacer Nr.2

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
200 N	100 N	100-300 N	10000	Keine Veränderung
225 N	125 N	100-350 N	10000	Keine Veränderung
250 N	150 N	100-400 N	10000	Keine Veränderung
275 N	175 N	100-450 N	2808	Probenbruch

Tab.9: Spacer Nr.3

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
200 N	100 N	100-300 N	10000	Keine Veränderung
250 N	150 N	100-400 N	10000	Keine Veränderung
300 N	200 N	100-500 N	10000	Keine Veränderung
325 N	225 N	100-550 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100-600 N	828	Probenbruch

Tab.10: Spacer Nr. 4

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
200 N	100 N	100-300 N	10000	Keine Veränderung
250 N	150 N	100-400 N	10000	Keine Veränderung
300 N	200 N	100-500 N	10000	Keine Veränderung
325 N	225 N	100-550 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100-600 N	2748	Probenbruch

Tab.11: Spacer Nr. 5

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
200 N	100 N	100-300 N	10000	Keine Veränderung
225 N	125 N	100-350 N	10000	Keine Veränderung
250 N	150 N	100-400 N	10000	Keine Veränderung
275 N	175 N	100-450 N	10000	Keine Veränderung
300 N	200 N	100-500 N	10000	Keine Veränderung
325 N	225 N	100-550 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100-600 N	10000	Keine Veränderung
375 N	275N	100-650 N	2836	Probenbruch

Wie aus den Tabellen zu ersehen ist, kam es bei Erreichen der spacerspezifischen maximalen Belastbarkeit zum Bruch des Spacers und damit zur Beendigung der dynamischen Testung.

## 2.2 Spacer mit Endoskelett

Die 5 Spacer mit Endoskelett wurden in der gleichen Vorgehensweise wie die unverstärkten in die TIRA-Materialprüfmaschine eingespannt und die Testung begonnen. Es wurde eine statische Vorlast von 300 N gewählt. Diese Vorlast wurde ebenso wie die Kraftamplitude, die anfänglich bei 200 N lag, nach jedem durchlaufenden Zyklus um je 50 N erhöht. Der Kraftzuwachs pro Laststufe betrug demnach 100 N. Der Kraftbereich der dynamischen Belastung stieg so von initial 400 N auf bis zu 1200 N wie zum Beispiel bei Versuch B5.

Die Messergebnisse dieser Testung sind in den folgenden Tabellen (Tab.12-16) dargestellt:

Tab.12: Spacer Nr.1

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
300 N	200 N	100- 500 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100- 600 N	10000	Keine Veränderung
400 N	300 N	100- 700 N	10000	Keine Veränderung
450 N	350 N	100- 800 N	10000	Keine Veränderung
500 N	400 N	100- 900 N	10000	Wegamplitude nimmt zu, kleine Risse erkennbar
550 N	450 N	100-1000 N	10000	Bruch deutlich sichtbar, starke Zunahme der Wegamplitude

Tab.13: Spacer Nr.2

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
300 N	200 N	100- 500 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100- 600 N	10000	Keine Veränderung
400 N	300 N	100- 700 N	10000	Keine Veränderung
450 N	350 N	100- 800 N	10000	Wegamplitude nimmt zu, kleine Risse erkennbar
500 N	400 N	100- 900 N	10000	Bruch deutlich sichtbar, starke Zunahme der Wegamplitude

Tab.14: Spacer Nr.3

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
300 N	200 N	100- 500 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100- 600 N	10000	Keine Veränderung
400 N	300 N	100- 700 N	10000	Keine Veränderung
450 N	350 N	100- 800 N	10000	Wegamplitude nimmt zu, kleine Risse erkennbar
500 N	400 N	100- 900 N	10000	Bruch deutlich sichtbar, starke Zunahme der Wegamplitude

Tab. 15: Spacer Nr.4

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
300 N	200 N	100- 500 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100- 600 N	10000	Keine Veränderung
400 N	300 N	100- 700 N	10000	Keine Veränderung
450 N	350 N	100- 800 N	10000	Keine Veränderung
500 N	400 N	100- 900 N	10000	Wegamplitude nimmt zu, kleine Risse erkennbar
550 N	450 N	100-1000 N	10000	Bruch deutlich sichtbar, starke Zunahme der Wegamplitude

Tab.16: Spacer Nr.5

<b>Statische Vorkraft</b>	<b>Kraftamplitude</b>	<b>Kraftbereich</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Kommentar</b>
300 N	200 N	100- 500 N	10000	Keine Veränderung
350 N	250 N	100- 600 N	10000	Keine Veränderung
400 N	300 N	100- 700 N	10000	Keine Veränderung
450 N	350 N	100- 800 N	10000	Keine Veränderung
500 N	400 N	100- 900 N	10000	Keine Veränderung
550 N	450 N	100-1000 N	10000	Keine Veränderung
600 N	500 N	100-1100 N	10000	Keine Veränderung
650 N	550 N	100-1200 N	10000	Wegamplitude nimmt zu, kleine Risse erkennbar
700 N	600 N	100-1300 N	10000	Bruch deutlich sichtbar, starke Zunahme der Wegamplitude

Es zeigt sich eine durchschnittliche Belastungsfähigkeit von 1020 [900 / 1300] N. Durch die metallische Verstärkung der Spacer war es jedoch, ähnlich wie bei den vorgenommenen statischen Versuchen, nur eingeschränkt möglich die maximale Belastungsfähigkeit zu ermitteln. Da es nicht zu dislozierenden Brüchen kam, mussten indirekte Kriterien zur Versuchsbeendigung gefunden werden. Wie in den Spalten „Kommentar“ der Versuchsprotokolle dokumentiert, wurden daher technische und strukturelle Veränderungen herangezogen.

Der Abbruch der Testserie wurde als starke Zunahme der Wegamplitude in Verbindung mit kompletten Querbrüchen definiert. Das Auftreten von feinen Rissen und die Zunahme der Wegamplitude wurden bis zu diesem Punkt toleriert.

### **2.3 Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse der dynamischen Testung**

Die statistische Auswertung der dynamischen Testungen mittels t-Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der maximalen Belastbarkeit von metallisch verstärkten zu unverstärkten Spacern ( $p \leq 0,001$ ) (Tab.17).

Tab.17: Statistische Auswertung der dynamischen Testung

	<b>Dynamische Testung</b>	
<b>Spacertypen</b>	<b>Ohne Endoskelett</b>	<b>Mit Endoskelett</b>
<b>N</b>	5	5
<b>Werte (minimal-maximal)</b>	450-650 N	900-1300 N
<b>Range</b>	200 N	400 N
<b>Mittelwert</b>	590 N	1020 N
<b>Standardabweichung</b>	82,15	164,31
<b>Mittlere Differenz</b>	430 N	
<b>p-Wert</b>	<b><math>p \leq 0,001</math></b>	

### 3.1 Statische Testung antibiotikahaltige Spacer

Wie bereits in den vorherigen statischen Versuchen wurden die PMMA/Antibiotika-Spacer in die Zwick-Prüfmaschine nach ISO 7206-4 eingespannt und belastet. Der Abbruch der Testung erfolgte bei dislozierendem Bruch durch den Prüfer. In dieser Versuchsreihe aus 56 Spacern gab es sechs Testversager (4-1-1, 4-1-2, 2-2-3, 2-4-3, 4-4-1, 3-5-1). Dies ist auf vorzeitige Brüche durch mangelhafte Einspannung in den Versuchsaufbau oder auf Softwarefehler zurückzuführen, in deren Folge einzelne Versuche nicht dokumentiert und gespeichert wurden (Tab.18).

Tab.18: Zusammenfassung der statischen Testung aller 56 PMMA/Antibiotika-Spacer.

	Staph. epidermidis	Staph. aureus	Enterokokkus faecalis	MRSA
Teicoplanin	1-1-1 373,99 N	2-1-1 479,09 N	3-1-1 388,15 N	4-1-1 X
	1-1-2 372,83 N	2-1-2 487,88 N	3-1-2 265,86 N	4-1-2 X
	1-1-3 470,76 N	2-1-3 362,29 N	3-1-3 413,85 N	4-1-3 432,64 N
Vancomycin	1-2-1 417,90 N	2-2-1 317,96 N	3-2-1 393,71 N	4-2-1 464,33 N
	1-2-2 524,76 N	2-2-2 350,58 N	3-2-2 601,42 N	4-2-2 555,15 N
	1-2-3 536,71 N	2-2-3 X	3-2-3 479,92 N	4-2-3 541,13 N
Gentamicin	1-3-1 369,53 N	2-3-1 381,97 N	3-3-1 410,07 N	4-3-1 461,36 N
	1-3-2 378,16 N	2-3-2 354,58 N	3-3-2 481,99 N	
	1-3-3 492,15 N	2-3-3 441,68 N	3-3-3 507,27 N	
Gentamicin- Vancomycin	1-4-1 457,61 N	2-4-1 193,80 N	3-4-1 438,87 N	4-4-1 X
	1-4-2 507,67 N	2-4-2 378,71 N	3-4-2 470,85 N	
	1-4-3 516,08 N	2-4-3 X	3-4-3 462,42 N	
Gentamicin- Teicoplanin	1-5-1 231,81 N	2-5-1 306,44 N	3-5-1 X	4-5-1 357,86 N
	1-5-2 396,88 N	2-5-2 357,33 N	3-5-2 364,58 N	4-5-2 370,02 N
	1-5-3 500,90 N	2-5-3 370,87 N	3-5-3 359,37 N	4-5-3 303,79 N

Wie alle unverstärkten Spacer brachen auch diese antibiotikahaltigen PMMA-Spacer unter statischer Druckbelastung bei Erreichen ihrer jeweiligen maximalen Belastbarkeit. Bei den 50 getesteten Spacer lag diese durchschnittliche bei 417,11 [231,81 / 601,42] N. Der Versuch wurde als beendet gewertet, wenn es unter der Folge des stetigen Druckanstiegs von 1mm/s zu einem dislozierendem Bruch kam. Dieser Bruch lag immer im Bereich des Übergangs von fixiertem zu unfixiertem Spaceranteil

### **3.2 Statistische Auswertungen der Ergebnisse der statischen Druckbelastung antibiotikahaltigen PMMA-Spacer**

#### 3.2.1. Vergleich der Gruppen

Die Herstellung der antibiotikahaltigen Spacer erfolgte in einer bestimmten zeitlichen Abfolge. Die erste Gruppe bildeten die Spacer jene mit einer 1 am Ende, zum Beispiel 2-1-1 4-4-1, etc. Die darauf folgenden Gruppen 2 und 3 entstanden erst später und nach Optimierung der Herstellungsprozedur.

Um heraus zu finden, ob sich die Herstellungsmethodik auf die Stabilität der Spacer auswirkt wurden die Gruppen 1 und 3 mittels t-Test eingehender untersucht. Es zeigte sich, dass der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 signifikant war ( $p \leq 0,011$ ). Die graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 17.

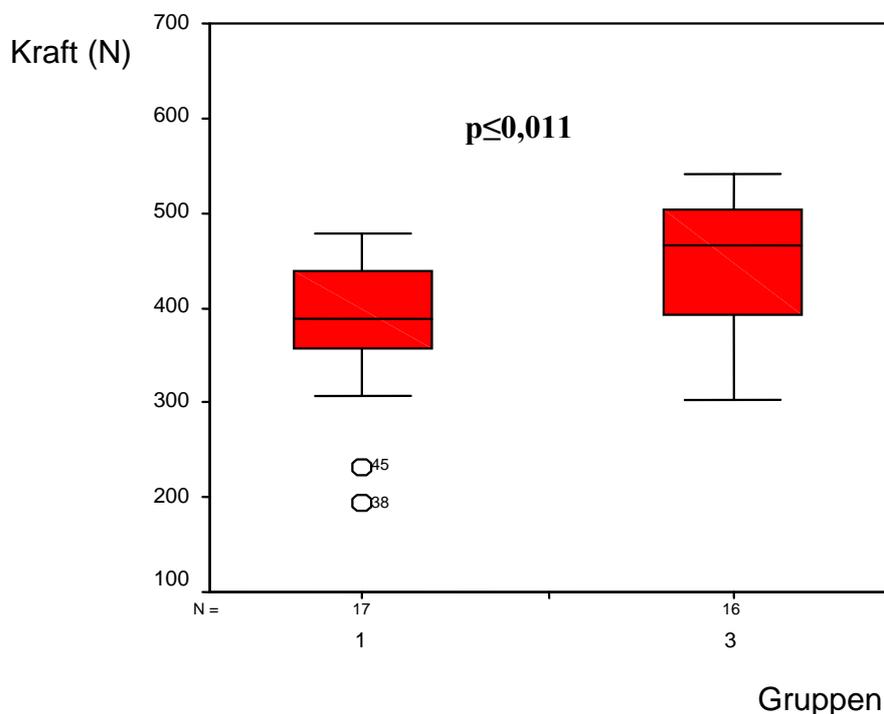


Abb.17: Graphische Darstellung zum Vergleich von Gruppe 1 und 3

### 3.2.2. Vergleich der Antibiotika

Ein weiteres Kriterium für die Stabilität ist die einem Spacer zugesetzte Antibiotikamenge. Um einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen PMMA-Antibiotika-Kombinationen zu finden, wurde eine einfaktorielles Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt (Tab.19). Die untenstehenden Ergebnisse ergaben einen signifikanten Unterschied der Belastbarkeit innerhalb der untersuchten Spacerpopulation ( $p \leq 0,022$ ).

Tab.19: ONEWAY deskriptive Statistiken

Gruppen	N	Mittel-wert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
1	10	404,73	67,48	265,86	487,88
2	11	471,68	91,44	317,96	601,42
3	10	427,87	56,12	354,58	507,27
4	8	428,25	103,78	193,80	516,08
5	11	356,21	66,16	231,81	500,90
Gesamt	50	417,21	84,41	193,80	601,42

Um herauszufinden zwischen welchen PMMA-Antibiotika-Spacern dieser signifikante Unterschied besteht, wurden nachfolgend post-hoc-Tests nach Schaffé durchgeführt. Hier zeigt sich, dass es zwischen Spacern mit Vancomycin und solchen mit Gentamicin-Teicoplanin ein signifikanter Unterschied der Belastbarkeit besteht ( $p=0.027$ ) (Tab.20).

Tab.20: Ergebnisse der Schaffé-Procuder beim Vergleich der Vancomicinspacer mit den übrigen antibiotikahaltigen Spacern.

Vancomycin gegen:	Mittlere Differenz	Signifikanz
Teicoplanin	66,95 N	0,433
Gentamicin	43,81 N	0,796
Gentamicin-Vancomycin	43,43 N	0,835
Gentamicin-Teicoplanin	115,33 N	<b>0,027</b>

### 3.2.3. Vergleich der antibiotikahaltigen Spacer mit nicht-antibiotikahaltigen PMMA-Spacern

Um die Frage zu klären, ob zwischen antibiotikahaltigen und nicht-antibiotikahaltigen PMMA-Spacern ein signifikanter Unterschied in der statischen Druckbelastbarkeit vorliegt, wurde zu diesem Zweck eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass innerhalb der Gruppe der antibiotikahaltigen Spacer bereits ein signifikanter Unterschied zwischen Vancomycin (Gruppe 2) und Gentamicin-Teicoplanin (Gruppe 5) besteht (Abb.19). Darüber hinaus weisen die Werte der antibiotikahaltigen Spacer (N=50) im Gegensatz zur Gruppe der nicht-antibiotikahaltigen Spacer (N=5) eine größere Streuung auf, was die Ergebnisse ebenfalls beeinflusst.

Es zeigt sich aber, dass die Gruppe der Spacer ohne Antibiotikabeimischung hinsichtlich der maximal Druckbelastung deutlich über den Gruppen der antibiotikahaltigen Spacer liegt (Abb.18).

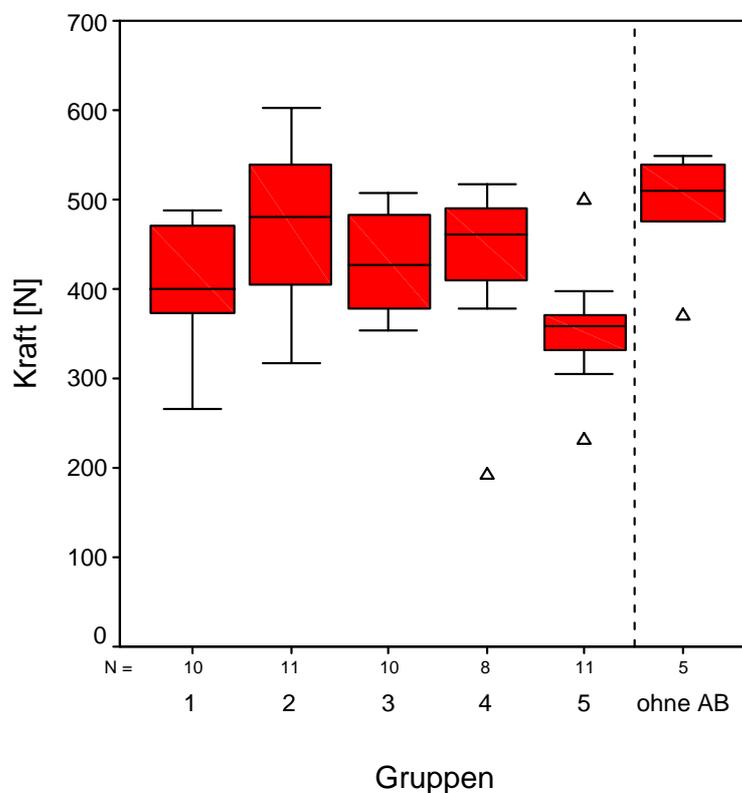


Abb.18: Vergleichende Darstellung der 5 antibiotikahaltigen Gruppen (1-5) mit den nicht-antibiotikahaltigen PMMA-Spacern (Gruppe 6)

Vergleicht man, trotz der festgestellten Unterschiede innerhalb der Gruppe der antibiotikahaltigen Spacer, die antibiotikahaltigen PMMA-Spacer (Gruppe A) mit den nicht-antibiotikahaltigen PMMA-Spacer (Gruppe B) mittels t-Test so wird deutlich, dass die Gruppe B im Mittel 71,41 N mehr Last tolerieren. Dennoch besteht hier bei  $p=0,074$  kein signifikanter Unterschied zwischen der Belastungsfähigkeit beider Spacerpopulationen (Tab.21).

Tab.21: Ergebnisse des t-Test

	N	Mittelwert	Signifikanz	Mittlere Differenz
Gruppe A	50	417,21 N	0,074	71,41 N
B	5	488,63 N		

## VI. DISKUSSION

Mit einer postoperativen Infektion nach durchgeführter primäre Hüftersatzoperation ist in ca. 1-2% der Fälle zu rechnen (JOSEFSSON et al. 1999; HANSSEN and OSMON 1998; ISIKLAR et al. 1999; RUCHHOLZ et al. 2004). Bei geschätzten 170.000 Implantationen in Deutschland pro Jahr bedeutet dies ca. 1700 postoperative Infektionen. Bedenkt man ferner, dass nach therapiertem Infekt noch mit einer Reinfektionsrate von bis zu 14% gerechnet werden muss (NELSON et al. 1993), so stellt die postoperative Infektion im Bereich der primären Hüftendoprothetik ein ernst zu nehmendes Problem dar.

Je nach Klinik und Verlauf werden unterschiedliche Methoden zur Infektsanierung angewandt. Diese umfassen neben dem ein- oder zweizeitigen Prothesenwechsel, in besonders schweren Fällen auch die permanente Gelenkresektion (Girdlestone-Hüfte) oder die Amputation mit Extraartikulation im Hüftgelenk (RUCHHOLZ et al. 2004).

Allen Verfahren ist gemeinsam, dass der Erfolg hinsichtlich der Infektsanierung mit einem möglichst langen Zeitintervall bis zur Reoperation steigt (RUCHHOLZ et al. 2004). Andererseits gestaltet sich die Prothesenreimplantation mit der Zeit immer schwieriger, da es zur Inaktivitätsatrophie des Knochens, Weichteilverkürzungen sowie erheblichen oberflächlichen und tiefen Narbenbildungen kommt. Alle diese Komplikationen sind verbunden mit erheblichen Kosten durch langwierige Klinikaufenthalte (BARRACK et al. 1999). Ein immer mehr an Bedeutung gewinnendes Verfahren ist der zweizeitige Prothesenwechsel, bei dem der Patient temporär mit einem Hüftspacer versorgt wird. Im Zeitraum zwischen dem Ausbau der infizierten Prothese und der Versorgung mit einer neuen Prothese erfolgt die Infektsanierung mittels systemischer Antibiose und einem lokalen, antibiotikahaltigen PMMA-Spacer.

Bis heute wurden viele unterschiedliche Spacer und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben, mit deren Hilfe den oben aufgeführten Komplikationen begegnet werden sollte. Anfangs wurde antibiotikahaltiger Knochenzement von Hand zu einer Spacerform modelliert (KRAAY et al. 1992). Dieser Behandlungsansatz zielte primär auf die Infektsanierung ab, die Patientenmobilität spielte nur eine untergeordnete Rolle. Da dieser Aspekt aber an Bedeutung

gewann, wurde versucht antibiotikahaltigen Knochenzement durch das Einbringen von Kirschnerdrähten mehr Stabilität zu verleihen (DESHMUKH et al. 1998). Dies führte schließlich zur Entwicklung von standardisierten Herstellungsverfahren in Gussformen, mit denen Spacer mit und ohne innerer metallische Verstärkung hergestellt werden konnten. Hervorzuheben sind hier die Arbeiten von MASRI et al. (1998) (PROSTALC-Spacer), MAGNAN und REGIS (2001) (Spacer-G), KELM et al. (2001) oder auch SCHOELLNER et al. (2003) (individual bone cement spacer; IBCS). Es konnte gezeigt werden, dass die Infektsanierung durch die implantierten antibiotikabgebenden Interimsprothesen nicht nur verbessert und beschleunigt, sondern auch die Reimplantation technisch vereinfacht werden konnte (HSIEH et al. 2004).

Nur ungenügend wurde bisher das Problem behandelt, wie für Patienten bei zweizeitigem Prothesenwechsel die Zeit zwischen den Operationen, die je nach Infekt und Heilungsverlauf zwischen mehreren Wochen und Monaten liegen kann, im Hinblick auf eine schnellst mögliche Mobilisation gestaltet werden kann. Trotz der hohen Behandlungskosten einer infizierten Hüftgelenksprothese von ca. 50.000 Euro (BARRACK et al. 1999), ist der mit einem Spacer versorgte Patient nur bedingt mobil. Trotz verschiedener Versuche die mechanische Belastbarkeit von Knochenzement durch metallische Binnenverstärkung wie zum Beispiel Kirschnerdrähten zu erhöhen, ist es noch nicht befriedigend gelungen dem Patienten eine zufriedenstellende Beweglichkeit zu ermöglichen. In den publizierten Arbeiten zu diesem Thema wird meist darauf verwiesen, dass es trotz minimaler Belastung immer wieder zu Brüchen und Dislokationen von PMMA-Spacer kommt (YOUNGER et al. 1997; LEUNIG et al. 1998; MAGNAN et al. 2001). Bis auf die Veröffentlichung von SCHOELLNER (2003) und die Prüfberichte der Firma DePuy Orthopädie GmbH von 2000 (CARRERO and HONL 2000) sind uns trotz intensiver Literaturrecherche keine Publikationen bezüglich der Belastbarkeit von Hüftspacern bekannt. Diese mangelnde Vorhersagbarkeit bezüglich der mechanischen Belastbarkeit drückt sich auch in den unterschiedlichen postoperativen Nachbehandlungsregimen aus. So bevorzugen manche Autoren gelockerte Bettruhe, während andere zumindest eine Teilbelastung an Unterarmgestützen befürworten (MAGNAN et al. 2001).

In dieser Arbeit wurde versucht die Belastbarkeit von Hüftinterimsprothesen anhand verschiedener Parameter zu analysieren. Es stellte sich zum einen die Frage inwiefern sich eine metallische Binnenverstärkung auf die Stabilität von Hüftspacern auswirkt. Zum anderen

sollte geklärt werden, ob eine Antibiotikazumischung und deren in vitro Abgabe einen Einfluss auf die Belastbarkeit von Spacern hat.

### 1. Vergleich von metallisch verstärkte und unverstärkten PMMA-Spacern

Bei den von uns hergestellten und untersuchten Spacern verglichen wir daher zunächst die Belastungsunterschiede von metallisch verstärkten und unverstärkten Spacern miteinander. Es zeigte sich sehr deutlich, dass metallisch verstärkte Spacer unverstärkten Spacern in Bezug auf die Belastungsfähigkeit signifikant überlegen sind. Dieses Ergebnis ergab sich sowohl aus den statischen als auch aus den dynamischen Druckversuchen.

Bei der statischen Druckbelastung zeigte sich dies anhand von zwei Parametern:

#### 1. der maximale Druckbelastbarkeit in Newton:

Beim Vergleich der maximalen Druckbelastungen erreichten die unverstärkten Spacer eine durchschnittliche Belastbarkeit von 488,63 [370,96 / 548,42] N, während metallisch verstärkte Spacer eine durchschnittliche Belastbarkeit von 1070 [950 / 1160] N erreichten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p \leq 0,001$ ).

#### 2. der maximalen Dehnbarkeit der Spacer in Millimetern:

Beim Vergleich der maximalen Dehnbarkeit zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,001$ ) zwischen unverstärkten und metallisch verstärkten Spacern. Während unverstärkte Spacer durchschnittlich 4,7 [5,92 / 8,83] mm erreichten, erzielten metallisch verstärkte Spacer durchschnittlich eine Dehnung von 11,69 [10,50 / 13,33] mm ohne Formverlust.

Für die Ergebnisse der statischen Prüfung bedeutet dies, dass metallisch verstärkte Spacer nicht nur belastungsstabiler, sondern auch flexibler sind. Während unverstärkte Spacer beim Erreichen ihrer jeweiligen Maximalbelastung brechen und sogar dislozieren, tolerieren metallisch verstärkte Spacer höhere Belastungen signifikant besser und passen sich dieser sogar durch eine höhere Dehnungsfähigkeit an. Diese höhere Dehnbarkeit geht einher mit einer bei allen metallisch verstärkten Spacern beobachteten Formstabilität. Während unverstärkte Spacer dislozierend brechen, verbleibt der metallisch verstärkte Spacer auch nach dem Bruch noch in Funktionsform und ist somit, was seine mechanischen Eigenschaften angeht, weiterhin belastbar.

In der Fachliteratur finden sich zu diesem Thema nach unserem Kenntnisstand kaum vergleichbare Arbeiten. Einzig die Arbeit von CARRERO und HONL (2000) und SCHOELLNER et al. (2003) versuchten die Belastbarkeit ihrer Spacer mittels statischer Druckversuche zu quantifizieren. SCHOELLNER et al. (2003) ermittelten bei der statischen Testung ihrer fünf mit zwei 15 cm langen Kirschnerdrähten verstärkten PMMA-Spacer eine durchschnittliche Druckbelastbarkeit von 1550 [1350 / 2000] N. Diese auf den ersten Blick höhere Belastbarkeit von Schoellners Spacern im Vergleich zu unseren lässt sich jedoch auf die Verwendung anderer Materialien (metallische Verstärkung) und eines anders gearteten Versuchsaufbaus erklären. Neben der Tatsache, dass die metallische Binnenverstärkung der von uns hergestellten Spacer über einen stumpferen Winkel von  $130^\circ$  im Vergleich zu Schoellners  $135^\circ$  verfügt, besteht ein nicht zu unterschätzender Unterschied in der Art und Weise der Spacereinbettung. Die ISO 7206-4 fordert eine Einbettung des Prothesenstiels in 80 mm  $\pm$  2 mm unterhalb des Hüftkopfzentrums und bezieht sich damit auf die klinischen Erfahrung, dass Prothesenstiele statistisch zwischen 25 und 90 mm Entfernung vom Prothesenkopfzentrum brechen (ISO 1989). Da dies jedoch auf die wesentlich kleiner proportionierten Hüftspacer nicht zu übertragen war, wurden sie in unseren Versuchen bei 60%, bzw. 60 mm, des Stieles eingebettet, womit die Einbetttiefe in dem Abschnitt des Spacerstiels lag, in dem dieser nach unserer klinischen Beobachtung am häufigsten gebrochen war. SCHOELLNER et al. (2003) bevorzugten hingegen eine 80%ige Einbettung des Spacerschaftes, ohne jedoch in ihrer Arbeit auf die Gründe dafür einzugehen. Darüber hinaus muss Erwähnung finden, dass die in dieser Studie verwendeten 5 Spacer nicht gemäß ISO 7206-4 in  $10^\circ$  ( $\pm 1^\circ$ ) frontaler Kippung und  $9^\circ$  ( $\pm 1^\circ$ ) saggitaler Kippung einbettet wurden und eine Belastung somit nur in axialer, kraniokaudaler Richtung stattfand. Unsere Ergebnisse sollten sich an den physiologischen Verhältnissen orientieren und eine Vergleichbarkeit sollte gewährleistet sein. Deshalb waren wir bestrebt, uns so exakt wie

möglich an die ISO 7206-4 zu halten. Es steht außer Frage, dass sich eine derartige Verlagerung der Belastungsachse zum Zentrum des Spacers hin positiv im Sinne einer Zunahme der maximalen Belastbarkeit auswirken muss. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei einer solchen Versuchsanordnung die axiale Druckspannung größer als die tangential wirkende Biegespannung ist. Bei einem Versuchsaufbau nach ISO 7206-4 ist gerade das Gegenteil der Fall.

Ähnlich sind die Ergebnisse der statischen Testung von Hüftspacern der Firma DePuy Orthopädie GmbH, Sulzbach, Deutschland von 2000 zu interpretieren (CARRERO and HONL 2000). Hier wurden 10 metallisch nicht-verstärkte Spacer aus CMW-3® Knochenzement statisch getestet. Fünf dieser Spacer wurden in einen Schaumstoffblock, weitere 5 in einen E-Modul-adaptierten Glasfaserknochen eingebettet. Bei einer axialen Ausrichtung der Spacer zur Druckachse wurden maximale Druckwerte von 4129,73 [ $\pm$  432,1] N bei Schaumstoffeinbettung und 2218,12 [ $\pm$  660,35] N bei Fixation in Glasfaserfemur erreicht. Die Unterschiede der Ergebnisse wurden von CARRERO und HONL (2000) durch die tiefere Verankerung der Spacer im Schaumstoff im Vergleich zur weniger tiefen im Glasfaserknochen erklärt. Laut CARRERO und HONL (2000) sei für die höheren Druckwerte bei den in Schaumstoff fixierten Spacern der sich zum Spacerkopf hin verbreiternde Schaft und der daher größere Querdurchmesser verantwortlich.

Die für unverstärkte Spacer ungewöhnlich hohen Ergebnisse lassen sich jedoch nicht nur durch die Formunterschiede, sondern vor allem durch den unphysiologischen, sich nicht an der ISO 7206-4 orientierenden Art des Versuchsaufbaus erklären. Bei SCHOELLNER (2003) verläuft die Druckachse durch die kraniokaudale Belastung zentrumsnah und ermöglicht daher wesentlich höhere Maximalbelastungen. Da aus dem Prüfbericht von CARRERO und HONL (2000) nicht hervorgeht welche Einbetttiefe gewählt wurde, lässt sich nicht klären zu welchem Anteil dies die Ergebnisse beeinflusst. Dass dies eine wichtige Variable bei der Stabilitätsprüfung ist, zeigen auch die Versuche von KELM et al. (2000). Bei einer Einbettung ihrer Spacer über die gesamte Stiellänge zeigte sich bei der statischen Testung, dass ihre Spacer Werte von bis zu 20 kN tolerierten (16), während die gleichen Spacer bei den hier diskutierten Testungen bei einem an der ISO 7206-4 orientierten Versuchsaufbau und mit 60% Einbettung nur Werte um 500 N erreichten.

Ein weiterer Faktor zur Beschreibung des mechanischen Verhaltens von Spacern unter Druckbelastung ist die Materialdehnbarkeit. Die von CARRERO und HONL (2000) getesteten Spacer erreichen bei Maximalkraft Werte von 8,51 [ $\pm$  0,9] mm im

Schaumstoffblock, bzw. 4,602 [ $\pm$  1,11] mm im Glasfaserknochen. Vergleicht man diese Ergebnisse mit den von uns gemessenen durchschnittlich 7,4 [5,83 / 8,70] mm, so fällt auf, dass in Bezug auf die Dehnbarkeit der Spacer der Unterschied wesentlich geringer ist. Dies stützt die Annahme, dass der Grund für die höhere Druckbelastbarkeit der DePuy-Spacer nicht etwa in einem leistungsfähigerem Material oder einer stabileren Formgebung, sondern viel mehr in einem Versuchsaufbau zu suchen ist, der Rückschlüsse auf physiologische Verhältnisse nur in sehr beschränkter Masse zulässt und einen objektiven Vergleich der verschiedenen Spacer unmöglich macht (MAAS 2004). Um diese Annahme jedoch zu verifizieren, sind Spannungstestungen der Spacer während der Versuchsdurchführung erforderlich. Die Analyse der Spannungsverläufe innerhalb des Spacers erlauben nicht nur Rückschlüsse auf den Grund der Spacerbrüche, sondern sind zudem bei der Verbesserung der Spacerform hinsichtlich ihrer Belastbarkeit unerlässlich. Eine ebenfalls zu erwähnende Einflussgröße bezüglich der Leistungsmerkmale zwischen den DePuy-Spacern und unseren ist der, dass sie aus unterschiedlichem PMMA-Zement hergestellt wurden. Während CARRERO and HONL (2000) CMW-3® Knochenzement verwandte, benutzten wir Palacos®-Knochenzement. Bezüglich der mechanischen Stabilität dieser beiden Zementsorten gibt es in der Literatur einige vergleichende Arbeiten. Ihnen allen ist die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse gemeinsam. Während einige Autoren CMW-3® für belastungsstabiler als Palacos® halten (ARMSTRONG et al. 2002), stellen andere Autoren fest, dass kaum bis gar kein Unterschied vorliegt (LEE et al. 2002). In der Literatur wird jedoch verstärkt darauf hingewiesen, dass für diese unterschiedlichen Ergebnisse in erster Linie so genannte „Umweltfaktoren“ verantwortlich sind. Hierbei spielt die Dauer zwischen Polymerisation und Testung eine ebenso entscheidende Rolle, wie das umgebende Medium, die Temperatur, die Art der Herstellung und die Erfahrung desjenigen, der die Spacer herstellt (LEE et al. 2002). Es ist hier allerdings zu erwähnen, dass es sich bei diesen Werkstoffprüfungen um Versuche mit Zementplatten oder -blöcken handelt, deren Ergebnisse nicht direkt auf komplexere Formen wie Hüftspacer übertragen werden können.

SALVATI (1982) zitierte eine Arbeit von „The Centers for Disease Controls“ vom Jahr 1973, die nachgewiesen hat, dass die Sensitivität der Antibiotikaabgabe aus normierten Scheiben, so genannten Disks, nicht standardisiert ist und mehrere beeinflussende Faktoren enthält: dazu werden u.a. die Wahl der Antibiotika, die Antibiotikakonzentration der Disks, das Volumen und das Alter der Agarplatte, die Behandlung und die Lagerung der Disks, die Untersuchungsmethoden und die Kriterien zur Auswertung der Ergebnisse gezählt.

Bei der dynamischen Testung ähneln die Ergebnisse denen der statischen Versuche. Unverstärkte Spacer erreichen hierbei Werte zwischen 450-650 N, wohingegen metallisch verstärkte Spacer Werte zwischen 900-1300 N erreichen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p \leq 0,001$ ) und beweist eine signifikant höhere Belastbarkeit von metallisch verstärkten Spacern gegenüber Unverstärkten. In der Versuchsdurchführung erwies es sich sogar als äußerst schwierig festzustellen, wann ein verstärkter Spacer gebrochen und der Versuch damit zu beenden war, da die von der ISO 7206-4 postulierten Abbruchkriterien hier nicht zu überprüfen waren. Die Spacer brachen nicht eindeutig, sie lockerten sich auch nicht und da keine maximal zu erreichende Belastungsstufe vorgegeben war, wurden die Versuche fortgesetzt. Zur Beendigung mussten andere Kriterien wie zum Beispiel vollständige sichtbare Querbrüche und eine steigende Schwingungsamplitude gewählt werden. Es stellte sich heraus, dass die metallisch verstärkten Spacer nicht nur belastungsfähiger als unverstärkte Spacer, sondern auch über den Zeitpunkt des Bruches hinaus mechanisch belastbar und formstabil sind.

Dies ist eine für die klinische Anwendung wichtige Erkenntnis und verdeutlicht, übertragen auf die klinische Situation, dass Patienten trotz stattgehabten Spacerbruches die Extremität weiterhin zumindest teilbelasten könnten. Desweiteren bleiben dadurch trotz eines eventuellen Spacerbruchs die Vorteile der Interimsprouthese bei der später folgenden Reimplantation erhalten. Nach derzeitigem Stand der Literaturrecherche existieren zur dynamischen Testung von Hüftgelenksinterimsprouthesen keine Publikationen, mit denen wir unsere Ergebnisse vergleichen könnten.

## 2. Vergleich von antibiotikahaltigen mit nicht-antibiotikahaltigen PMMA-Spacern

Zur Beantwortung der Frage, wie sich die unterschiedlichen Antibiotika und deren Abgabe aus dem Spacer bei der Keimeradikation auf die Stabilität auswirken, wurden 52 Spacer mit 5 verschiedenen Antibiotikakonzentrationen statisch getestet und die Ergebnisse ausgewertet.

Die 52 Spacer aus der Versuchsreihe von ANAGNOSTAKOS (2002), die zwischen 12 und 35 Tage in einem Nährbouillon bebrütet worden waren und dabei Antibiotika in unterschiedlichen Mengen abgaben, wurden ebenfalls statischen Druckbelastungstests unterzogen, um ihre mechanische Belastbarkeit nach Antibiotikaabgabe zu ermitteln. Hier zeigte sich eine durchschnittliche Belastbarkeit von 417,11 [231,81 / 601,42] N. Bei einer durchschnittlichen Belastbarkeit der metallisch nicht verstärkten und nicht antibiotikahaltigen Spacer von 488,63 [370,96 / 548,42] N, bedeutet dies, dass antibiotikahaltige Spacer im Durchschnitt 71,41 N mehr Druckbelastung tolerieren und damit tendenziell stabiler sind. Dennoch konnte bei der statistischen Analyse der Versuchsergebnisse, auch aufgrund der festgestellten Unterschiede innerhalb der Gruppe der antibiotikahaltigen Spacer, kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die statische Druckbelastbarkeit zwischen nicht-antibiotikahaltigem und antibiotikahaltigem PMMA-Spacern festgestellt werden ( $p=0,074$ ).

Neben der Antibiotikaabgabe als Faktor für die Stabilität der PMMA-Spacer sollten auch der Einfluss der einzelnen Antibiotikakombination auf die Belastbarkeit der Interimsprothesen untersucht werden. Die durchgeführte einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zeigte, dass zwischen den Spacern mit Vancomycin und denen mit Gentamicin-Teicoplanin als Antibiotikabeimischung ein signifikanter Unterschied bezüglich ihrer Stabilität besteht. Während die Vancomycin-Spacer durchschnittlich eine Belastbarkeit von 471,68 [365,45 / 453,01] N aufwiesen, lag die der Gentamicin-Teicoplanin-Spacer bei 356,21 [311,89 / 400,80] N statistisch signifikant niedriger ( $p\leq 0,022$ ).

Dieses Ergebnis ist in sofern relevant als bei derzeitiger Literaturlage davon ausgegangen werden muss, dass die Stabilität von Antibiotika-Knochenzementgemischen mit der Zunahme des Antibiotikaanteils abnimmt. Der dem Zement maximal hinzumischbare Antibiotikaanteil darf nach der „American Society of Testing and Materials“, West Conshohocken, Pennsylvania, USA, nicht das „minimum compressive strength level“ von 70 MPa unterschreiten, was nach MURRAY (1984) bei einer Antibiotikabeimischung von mehr als

4,5 g auf 40 g PMMA der Fall ist. Dieser proportionale Zusammenhang zwischen Antibiotikabeimischung und Stabilität wirft daher die Fragen auf, warum Vancomycin-Spacer mit einer Vancomycinbeimischung von 2 g auf 40 g PMMA eine höhere Belastung tolerieren als Gentamicin-Teicoplanin-Spacer mit einem Antibiotikaanteil von nur 1,4 g auf 40 g PMMA. ARMSTRONG et. al. (2002) führten Duckversuche mit antibiotikahaltigen PMMA-Platten durch, die zeigten, dass nicht nur die Menge an hinzu gegebenen Antibiotika die Stabilität beeinflusst, sondern dass auch die Art der verwendeten Antibiotika selbst eine Rolle spielt. In den Versuchen konnte beobachtet werden, dass PMMA-Platten mit Gentamicin/Vancomycin-Beimischung tendenziell geringerer Belastung standhalten können als PMMA-Platten mit Gentamicin/Flucloxacillin und das, obwohl beide das gleiche PMMA-Antibiotika-Mischungsverhältnis aufwiesen. So konnte belegt werden, dass verschiedene Antibiotika und deren Kombinationen sich unterschiedlich auf die Belastbarkeit des Knochenzementes auswirken. Diese Versuche zeigen, dass die Wechselwirkungen von verschiedenen Antibiotika miteinander, sowie die viskoelastischen Eigenschaften der Antibiotika selber, neben dem prozentualen Anteil der Antibiotika am PMMA-Zement, ein ebenfalls nicht zu vernachlässigende Faktoren bei der Belastbarkeit von PMMA-Antibiotika-Kombinationen sind (ARMSTRONG et. al. 2002).

Auch in diesem Zusammenhang sei nochmals darauf verwiesen, dass die PMMA-Antibiotika-Spacer während der Bebrütung im Nährboullion unterschiedlich hohe Mengen an Antibiotika freigesetzt haben. In wie weit dies die Belastbarkeit der Spacer bei der statischen Testung beeinflusst hat ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

### 3. Erfahrung als ein Hauptumweltfaktor

In den veröffentlichten Arbeiten wird verstärkt darauf hingewiesen, dass die mechanische Belastbarkeit sowohl von PMMA-Zement als auch von PMMA-Hüftspacern in erheblichem Maße von Umweltfaktoren abhängig ist (MURRAY 1984; LEE et al. 2002). Vielfach wurde in diesem Zusammenhang die Erfahrung des Operateurs herausgestellt (WAHLIG 1987, SCHOELLNER et al. 2003; HSIEH et al. 2004). In der Fertigung von PMMA-Spacern erfahrene Personen erzielen danach wesentlich bessere und reproduzierbarere Ergebnisse, was der Erfahrung im Umgang mit PMMA-Zement eine nicht zu unterschätzende Bedeutung beimisst.

Bei der Analyse der Ergebnisse der statischen Testung der antibiotikahaltigen Spacer konnten diese Aussagen bestätigt werden. Die einzelnen Spacerpopulationen mit den Antibiotikazusätzen Teicoplanin, Vancomycin, Gentamicin, Gentamicin-Vancomycin und Gentamicin-Teicoplanin wurden in zeitlich von einander getrennten Gruppen hergestellt. So waren alle Spacer mit einer „1“ am Ende ihrer Kennung, wie zum Beispiel der Vancomycinspacer gegen *Staphylokokkus aureus* 2-2-1, vor denen aus der zweiten (z.B. 2-2-2) und dritten (z.B. 2-2-3) Gruppe hergestellt und im Nährbouillon bebrütet worden. Bei Spacern der ersten Gruppe konnte eine durchschnittliche Belastbarkeit von 379 [194 / 479 N] N ermittelt werden. Dem gegenüber stand eine durchschnittliche Belastbarkeit der Spacer der dritten Gruppe von 449 [304 / 541] N. Dieser Unterschied ist mit  $p \leq 0,011$  signifikant. Es ist anzunehmen, dass es durch den Erfahrungsgewinn zu einer Verbesserung der Technik im Umgang mit PMMA-Knochenzement kommt, der zu einer homogeneren Verteilung und Untermischung der flüssigen und festen Komponenten und damit zu einer höheren Druckbelastbarkeit führt. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits von ANAGNOSTAKOS (2002) beschrieben. Hierin wird deutlich, dass die durch die Herstellung der Spacer gewonnene Erfahrung sich positiv auf die Herstellung weitere Spacer auswirkt und es daher im klinischen Alltag relevant ist, ob die mit der Herstellung befassten Personen im Umgang mit PMMA-Zement und der Herstellung von Spacern geübt ist.

#### 4. Zusammenfassung

Es ist festzustellen, dass sich metallisch verstärkte PMMA-Spacer bei statischen und dynamischen Versuchen unverstärkten PMMA-Spacern gegenüber aufgrund einer signifikant höheren Belastungsfähigkeit als überlegen erwiesen haben. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich um in-vitro-Ergebnisse handelt, deren Übertragbarkeit auf die in-vivo-Situation nur bedingt möglich ist. Die Einflussfaktoren reichen von der Art der Mischung des PMMA, über die intraoperativen Verhältnisse, wie Temperatur, Druck, bis zu den individuellen Fähigkeiten des Operateurs und den von ihm vorgefunden anatomischen Verhältnissen des Patienten. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass metallisch verstärkte Spacer im Gegensatz zu unverstärkten über erhebliche Vorteile im Bezug auf Belastbarkeit, Flexibilität und Formstabilität verfügen.

Die Belastbarkeit des metallisch verstärkten Spacers ist höher, wodurch die Mobilität des Patienten gesteigert werden könnte. Gerade in Hinblick auf die Kostenentwicklung im Gesundheitssystem lohnt hier eine genauere Analyse. Durch eine frühere Mobilisation des Patienten könnte nicht nur der pflegerische Aufwand reduziert, sondern auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes verkürzt werden, was langfristig die Behandlungskosten von postoperativen Infektionen nach Hüftersatzoperation reduziert. Erwähnung sollte natürlich auch die Tatsache finden, dass sich eine frühere Mobilisation des Patienten sehr positiv auf dessen weitere Genesung auswirkt. Vor allem ältere und multimorbide Patienten können so schnell wieder am sozialen Leben teilnehmen, was zu einer Erhöhung der Patientencompliance und einer beschleunigten Reintegration in den Alltag führt. Ferner sinkt das Risiko für immobilisationsbedingte Probleme wie Decubiti, Inaktivitätsatrophie von Muskulatur und Knochen oder krankenhaustypische Komplikationen wie nosokomiale Infektionen.

Es sollte darüber hinaus erwähnt werden, dass mit einer durchschnittlichen Belastbarkeit der metallisch verstärkten Spacer von 1070 N im Vergleich zu 570 N der unverstärkten bei der statischen Testung, noch keine an die alltägliche Bedürfnisse adaptierte Belastbarkeit erreicht wurde. BERGMANN et al. (2001) wiesen nach, dass auf ein Hüftgelenk beim Stand auf beiden Beinen schon 70% des Körpergewichts und beim Gehen bis zu 300% des Körpergewichts wirken. Ginge man von einem Körpergewicht zwischen 60 und 100 Kg aus, so wäre eine Belastbarkeit der Imterimsprothese zwischen 1800 und 3000 N anzustreben. Dies zielt allerdings nur auf die Integrität des Spacers ab und beschäftigt sich nicht mit den Auswirkungen des Spacers auf das umgebende Knochen- und Weichteilgewebe. Schon das jetzt erreichte Belastungsniveau wirft bezogen auf eine klinische Anwendung Fragen auf. Die derzeit eingesetzten Spacer unseres Designs ohne metallische Verstärkung brechen, wenn ihre maximale Belastung erreicht ist. Dies führt bei Patienten zu einer oft asymptomatischen Dislokation des Spacerkopfes (Abb.19), die nur in seltenen Fällen mit Schmerzen einhergehen. Dabei kann man jedoch Schädigung des umgebenden Gewebes nicht ausschließen. Darüber hinaus beeinflusst dies auch die spätere Reimplantation, da die Operation bei der daraus resultierenden, höherer Weichteilspannung zeitintensiver und technisch aufwändiger wird (LEUNIG et al. 1998; JAHODA et al. 2003).

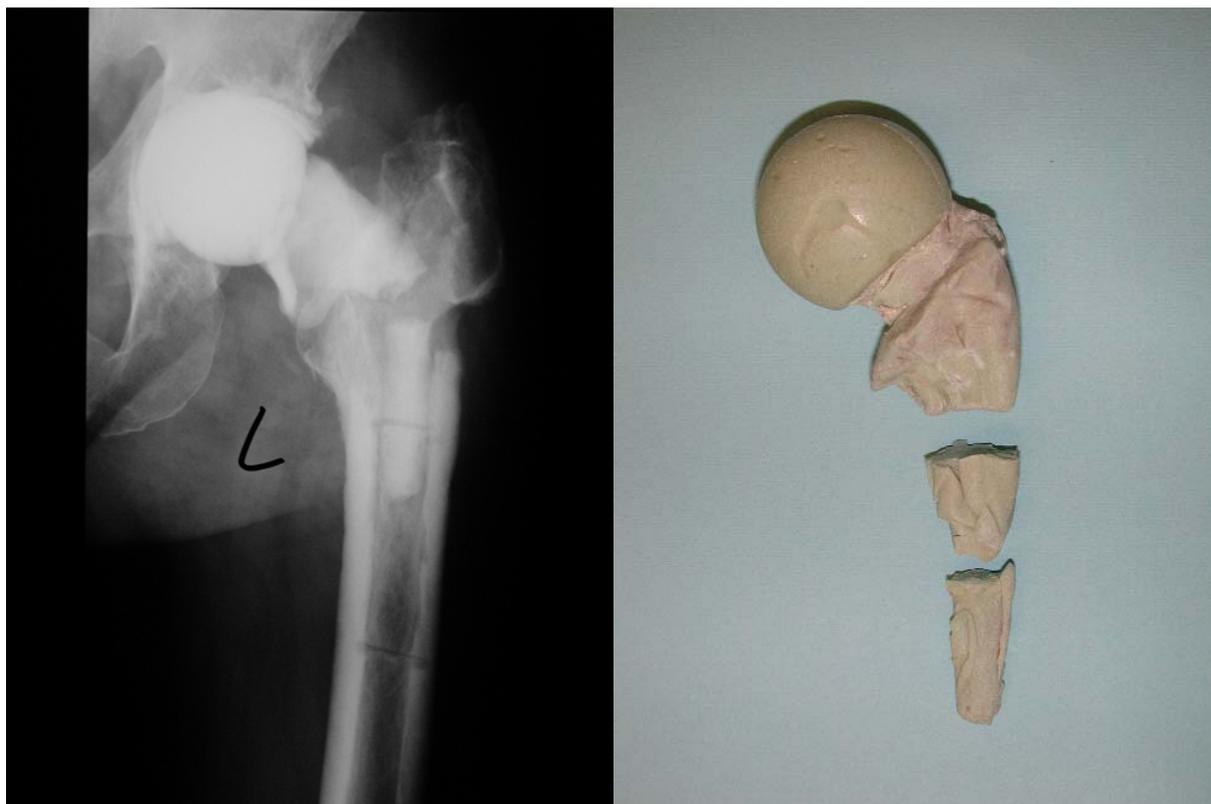


Abb.19: Gebrochener Hüftspacer in-vivo (Röntgenbild li.) und nach der Explantation (re.)

Metallisch verstärkte Spacer haben in den Versuchen Formstabilität und weitere Belastbarkeit nach ihrem Bruch bewiesen. Daraus ergeben sich mehrere Fragen:

1. In welchem Maße gewährleistet ein gebrochener Spacer noch die Mobilität des Patienten?
2. Wie groß ist die Gefahr, dass durch eine Fehlbelastung des Patienten statt der Interimsprothese das Femur bricht? In diesem Fall ist die Erfolgchance der Reimplantation einer Hüftprothese, sowie die technische Durchführbarkeit gegen eine frühere und umfassendere Mobilisation mit Hilfe eines möglichst stabilen Hüftspacer abzuwägen!
3. Kann es durch den Bruch des Spacers zu frei liegenden metallischen Oberflächen und damit, wie von KÖNIG et al. (1999) beschrieben, zu einer Keimbesiedlung und Infektpersistenz kommen? (Abb.20)

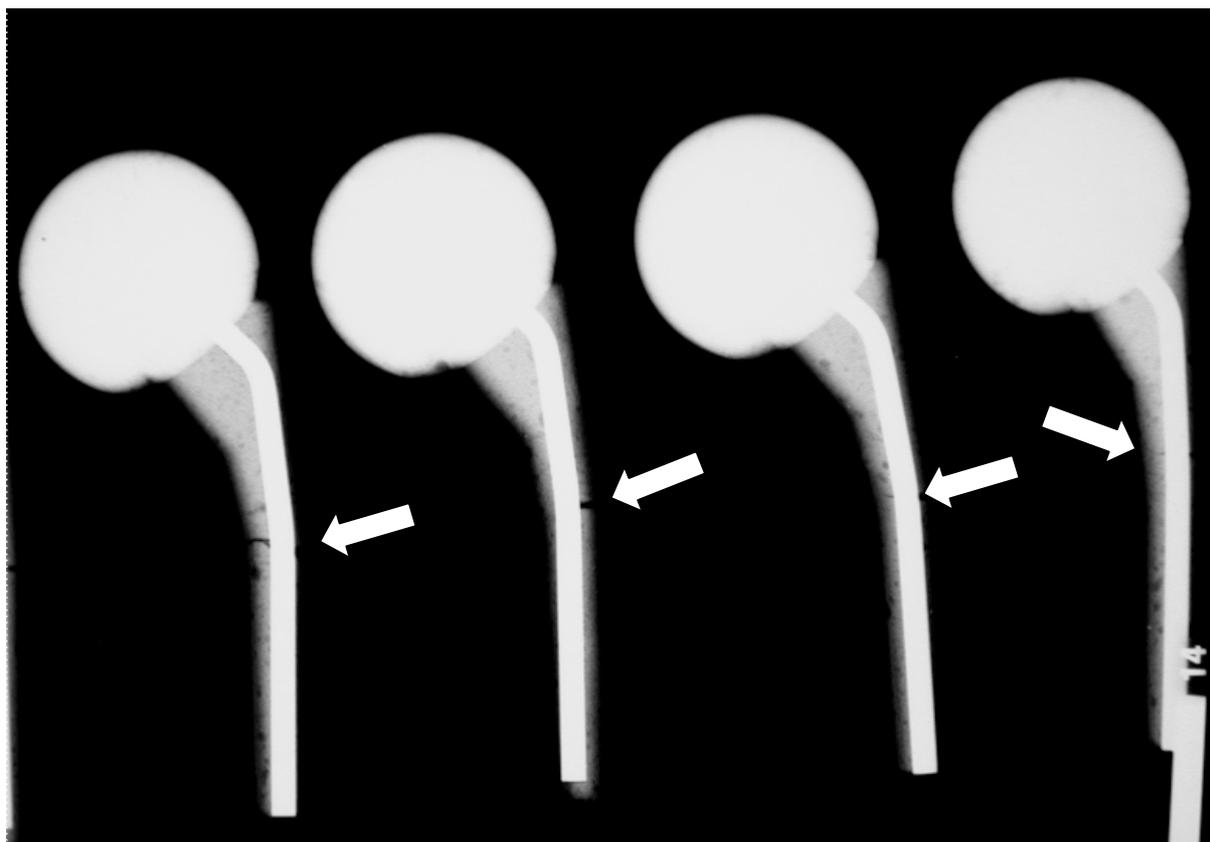


Abb.20: Röntgenbild von Spacer nach der statischen Testung, mit bis zum metallischen Endoskelett reichenden Brüchen.

In Bezug auf die von uns getesteten Spacer mit und ohne metallische Verstärkung sind daher weiterführende Untersuchungen der mechanischen Eigenschaften wünschenswert. Wie bereits beschrieben kommt es bei beiden Gruppen mit Erreichen der maximalen Belastbarkeit immer zu Brüchen knapp oberhalb der Einbettung, in der Übergangszone zwischen proximalem Schaft und Spacerkopf. Zu diesem Zweck sollten Spannungstestungen unter Belastungsbedingungen vorgenommen werden, um die Kraftausbreitung innerhalb des Spacers zu analysieren. Zur Optimierung der Spacerform und zur Anpassung an die mechanische Druckbelastung sind die dadurch gewonnenen Erkenntnisse von größter Relevanz. Dies würde nicht nur zu einer verbesserten Formgebung führen, sondern auch Rückschlüsse auf eine bessere in-vivo Einbettung in das Femur erlauben.

Ein allgemeines Problem stellte die mangelnde Vergleichbarkeit der verschiedenen Testergebnisse dar. Den Großteil der Literatur zum Thema der mechanischen Belastbarkeit von Knochenzement bilden Versuche mit standardisierten Zementplatten und -blöcken. Aufgrund der großen Formunterschiede sind die so gewonnenen Erkenntnisse nur bedingt auf

PMMA-Hüftinterimsprothesen übertragbar. Dazu kommt, dass die Literatur, die sich mit der mechanischen Druckbelastbarkeit von PMMA-Spacern beschäftigt, aufgrund der unterschiedlichen Versuchsaufbauten ebenso ungeeignet ist objektive Vergleiche anzustellen. Es ist daher erforderlich, feste Kriterien, wie sie zum Beispiel in der ISO 7206-4 zur „dynamischen Testung von Hüftprothesenstielen mit Torsionskomponente“ festgeschrieben sind, festzulegen, um eine Vergleichbarkeit der verschiedenen PMMA-Spacern herzustellen.

Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass antibiotikahaltige Spacer nach ihrer Bebrütung zwar im Durchschnitt weniger belastungsstabil waren als Spacer ohne Antibiotikabeimischung, zwischen den beiden Gruppen jedoch kein signifikanter Belastungsunterschied nachzuweisen war. Bei der Frage, ob sich die Belastbarkeit von verschiedenen Antibiotikakombinationen unterscheidet, konnte einzig zwischen Spacern mit Vancomycin und solchen mit Gentamicin-Teicoplanin ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die maximale Belastbarkeit festgestellt werden.

#### 4. Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Arbeit

1. Metallisch verstärkte PMMA-Spacer besitzen eine signifikant höhere Belastbarkeit als unverstärkte PMMA-Spacer.
2. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Belastbarkeit von Spacern mit Antibiotikabeimischung und solchen ohne nachgewiesen werden.
3. Antibiotikahaltige Spacer mit beigemischem Vancomycin waren signifikant höher belastbar als Spacer mit der Antibiotikakombination Gentamicin-Teicoplanin.
4. Bei der Herstellung von Hüftinterimsprothesen und deren maximalen mechanischen Belastbarkeit spielt die Erfahrung der mit der Spacerherstellung befassten Personen eine entscheidende Rolle.
5. Zur weiteren Analyse des Bruchverhaltens und zur optimalen Formgebung sind Spannungsanalysen der Interimsprothesen notwendig.
6. Um die unterschiedlichen Spacermodelle und ihre Belastbarkeit objektiv zu bewerten, fehlen bindende Kriterien für den Versuchsaufbau und die Versuchsdurchführung.
7. Um den Einfluss der einzelnen Antibiotika und deren Kombinationen auf die Belastbarkeit von PMMA/Antibiotika-Spacer zu analysieren, sind weitere Versuche nötig, bei der die maximale Belastbarkeit mit der Antibiotikaabgabe korreliert werden sollte.

## VII. ANHANG

### 1. Vergleich der Antibiotikahaltigen Spacer bezüglich ihrer mechanischen Belastbarkeit (Ergänzung zu Kapitel 3.1)

Grup- pen	N	Mittel- wert	Standard- abweichung	Standard- fehler	95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Unter- grenze	Ober- grenze		
1	10	404,73	67,48	21,34	356,45	453,01	265,86	487,88
2	11	471,68	91,44	27,57	410,25	533,11	317,96	601,42
3	10	427,87	56,12	17,74	387,72	468,02	354,58	507,27
4	8	428,25	103,78	36,69	341,48	515,01	193,80	516,08
5	11	356,21	66,16	19,94	311,89	400,80	231,81	500,90
ge- samt	50	417,21	84,41	11,93	393,21	441,20	193,80	601,42

	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
zwischen den Gruppen	77059,346	4	19264,836	3,186	<b>0,022</b>
innerhalb der Gruppen	272128,7	45	6047,305		
gesamt	349188,1	49			

### Mehrfachvergleiche

Abhängige Variable: WERT

Scheffé-Prozedur

(I) ANTIBIOT	(J) ANTIBIOT	Mittlere Differenz (I-J)	Standardf ehler	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
1	2	-66,9542	33,97772	,433	-176,0801	42,1717
	3	-23,1420	34,77730	,978	-134,8359	88,5519
	4	-23,5172	36,88690	,981	-141,9866	94,9521
	5	48,3840	33,97772	,731	-60,7419	157,5099
2	1	66,9542	33,97772	,433	-42,1717	176,0801
	3	43,8122	33,97772	,796	-65,3137	152,9381
	4	43,4369	36,13403	,835	-72,6144	159,4883
	5	115,3382*	33,15886	,027	8,8422	221,8342
3	1	23,1420	34,77730	,978	-88,5519	134,8359
	2	-43,8122	33,97772	,796	-152,9381	65,3137
	4	-,3752	36,88690	1,000	-118,8446	118,0941
	5	71,5260	33,97772	,365	-37,5999	180,6519
4	1	23,5172	36,88690	,981	-94,9521	141,9866
	2	-43,4369	36,13403	,835	-159,4883	72,6144
	3	,3752	36,88690	1,000	-118,0941	118,8446
	5	71,9013	36,13403	,423	-44,1501	187,9526
5	1	-48,3840	33,97772	,731	-157,5099	60,7419
	2	-115,3382*	33,15886	,027	-221,8342	-8,8422
	3	-71,5260	33,97772	,365	-180,6519	37,5999
	4	-71,9013	36,13403	,423	-187,9526	44,1501

\*. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe .05 signifikant.

2. Vergleich der Gruppen antibiotikahaltiger Spacer bezüglich ihrer mechanischen Belastbarkeit (Ergänzung zu Kapitel 3.1.)

**Gruppenstatistiken**

	GRUPPE	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
WERT	1	17	379,0853	79,90234	19,37916
	3	16	449,4894	70,49189	17,62297

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit		
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)
Varianzen sind gleich	0,007	0,933	-2,677	31	<b>0,012</b>
Varianzen sind nicht gleich			-2,688	30,879	<b>0,011</b>

	T-Test für die Mittelwertgleichheit			
	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
			untere	obere
Varianzen sind gleich	-70,4041	26,29624	-124,036	-16,77255
Varianzen sind nicht gleich	-70,4041	26,19391	-123,835	-16,97278

## **VIII. LITERATURVERZEICHNIS**

1. Anagnostakos K. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes: Pharmakologisches und mikrobiologisches Verhalten von PMMA-Hüft-Spacern in vitro. 2002.
2. Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, Schmitt E, Jung W, Schneider G, Ahlhelm F. In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers [MRSA-infections-treatment with intraoperatively produced gentamycin-vancomycin PMMA beads]. *J Biomed Mater Res* 75 (10): 988-995, 2004.
3. Barrack RL, Sawhney J, Hsu J, Cofield RH. Cost analysis of revision total hip arthroplasty: A 5-year-follow-up study. *Clin Orthop* 369: 175-178, 1999.
4. Bergmann G, Deuretzbacher G, Heller M, Graichen F, Rohlmann A, Strauss J, Duda GN. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *J Biomech* 34: 859-871, 2001.
5. Carrero V, Honl M. Mechanischer Test eines Knochenzementspacers für die Revisionshüftendoprothetik. 2000.
6. Deshmukh RG, Thevarajan K, Kok CS, Sivapathasundaram N, George SV. An intramedullary cement spacer in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 13 (2): 197-199, 1998.
7. DeWijn JR, Slooff TJJH, Driessens FCM. Mechanical Properties of bone cements in vitro and in vivo. The knee joint-Proceedings of the international congress. Amsterdam: Excerpta Medica, 1974.
8. Difco manual, (1954) 9th edition, Difco Laboratories, Detroit, Michigan
9. Haaker R., Senge A., Kramer, J., Rubenthaler, F. "[Osteomyelitis afte endoprotheses]." *Orthopade* 33(4):431-438, (2004)
9. Hallmann L., Burkhardt F. (1974). *Klinische Mikrobiologie*. 4. Auflage. Thieme Verlag, pp531-550
10. Hanssen SL, Osmon DR. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 80: 910-922, 1998.
11. Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, Lee MS, Shih HN, Yang WE. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: Comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am* 86: 1989-1997, 2004.

12. Isiklar ZU, Demirors H, Akpınar S, Tandogan RN, Alparslan M. Two-stage treatment of chronic staphylococcal orthopaedic implant-related infections using vancomycin impregnated PMMA spacer and rifampin containing antibiotic protocol. *Bull Hosp Jt Dis* 58 (2): 79-85, 1999.
13. ISO. ISO 7206-4: Determination of endurance properties of stemmed femoral components with application of torsion; [www.iso.org](http://www.iso.org). 1989.
14. Jahoda D, Sosna A, Landor I, Vavrik P, Pokorny D, Hudec T. Two-stage reimplantation using spacers-the method of choice in the treatment of hip joint prosthesis-related infections. comparison with methods used from 1979 to 1998. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 70: 17-24, 2003.
15. Josefsson G, Lindenberg L, Wiklander B. Systematic antibiotics and Gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in the total hip arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 159: 201-207, 1981.
16. Kelm J, Anagnostakos K, Regitz T, Schmitt E, Schneider G, Ahlhelm F. [MRSA-infections-treatment with intraoperatively produced gentamycin-vancomycin PMMA beads]. *Chirurg* 75 (10): 988-995, 2004.
17. Kelm J, Regitz T, Schmitt E., (2000): "Infektsanierung durch resistenzgerechte Zweikomponenten-Hüftinterimsprothesen und Antibiotikaketten", Poster deutscher Orthopädenkongress 2000 Wiesbaden, Kelm J., Regitz Th, Schmitt E.
18. Kelm J, Regitz TH, Schmitt E. Infektsanierung durch resistenzgerechte Hüftinterimsprothese und Antibiotikaketten. *Journal DGPW* 23: 61-62, 2001.
19. König DP, Perdreau-Remington F, Rütt J, Hilgers HD, Schierholz JM. Adherence to and accumulation of *S. epidermidis* on different biomaterials due to extracellular slime production. In vitro comparison of a slime-producing strain (RP 62 A) and its isogenic slime negative mutant (M7). *Zentralbl Bakteriologie* 289: 355-364, 1999.
20. Kraay MJ, Goldberg VM, Figgie HE, 3rd. Use of an antibiotic impregnated polymethyl methacrylate intramedullary spacer for complicated revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 7 Suppl: 397-402, 1992.
21. Kühn KD. Knochenzement für die Endoprothetik. Ein aktueller Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften handelsüblicher PMMA-Zemente. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2001.
22. Lee AJ, Ling RS, Gheduzzi S, Simon JP, Renfro RJ. Factors affecting the mechanical and viscoelastic properties of acrylic bone cement. *J Mater Sci Mater Med* 13 (8): 723-733, 2002.
23. Lee AJ, Ling RS, Vangala SS. Some clinically relevant variables affecting the mechanical behaviour of bone cement. *Arch Orthop Trauma Surg* 92 (1): 1-18, 1978.
24. Leunig M, Chosa E, Speck M, Ganz R. A cement spacer for two-stage revision of infected implants of the hip joint. *Int Orthop* 22 (4): 209-214, 1998.

25. Maas S. Maas, Stefan: persönliche Mitteilung. Universität du Luxembourg, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Campus Kirchberg. 2004.
26. Magnan B, Regis D, Biscaglia R, Bartolozzi P. Preformed acrylic bone cement spacer loaded with antibiotics: use of two-stage procedure in 10 patients because of infected hips after total replacement. *Acta Orthop Scand* 72 (6): 591-594, 2001.
27. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J Arthroplasty* 13 (3): 331-338, 1998.
28. Murray WR. Use of antibiotic-containing bone cement. *Clin Orthop* (190): 89-95, 1984.
29. Nelson CL, Evans RP, Blaha JD. A comparison of gentamicin-impregnated polymethylmethacrylate bead implantation to conventional parenteral antibiotic therapy in infected total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop* 295: 96-103, 1993.
30. Ruchholz S, Träger G, Nast-Kolb D. Die infizierte Hüftgelenksprothese. *Unfallchirurg* 4: 307-319, 2004.
31. Schoellner C, Fuerderer S, Rompe JD, Eckardt A. Individual bone cement spacers (IBCS) for septic hip revision-preliminary report. *Arch Orthop Trauma Surg* 123 (5): 254-259, 2003.
32. Wahlig H. Über die Freisetzungskinetik von Antibiotika aus Knochenzement-Ergebnisse vergleichender Untersuchungen in vitro und in vivo. *Chirurgie und Orthopädie* 31: 221-226, 1987.
33. Weinstein AM, Bingham DN, Barry W, Sauer DVM, Lunceford EM. The effect of high pressure insertion and antibiotic inclusions upon the mechanical properties of polymethylmethacrylate. *Clin Orthop* 121: 67, 1976.
34. Younger AS, Duncan CP, Masri BA, McGraw RW. The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip. *J Arthroplasty* 12 (6): 615-623, 1997.

## **IX. DANKSAGUNG**

Bedanken möchte ich mich bei

Prof. Dr. med. E. Schmitt, Leitender Oberarzt der Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Überlassung des Themas, die mir bei der Arbeit gewährte Unterstützung sowie für die Durchsicht und Korrektur der Doktorarbeit.

Dr. med. J. Kelm, Oberarzt der Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, für seine hervorragende Betreuung, seine wertvollen fachlichen und persönlichen Ratschläge und seine Geduld, die er mir während der gesamten Doktorarbeit gewährte.

Prof. Stefan Maas, Université du Luxembourg, Faculté des Sciences, de la Technologie et de la Communication, Campus Kirchberg, Luxembourg, für die zu jeder Zeit glänzende Zusammenarbeit im Rahmen der in seinem Institut durchgeführten dynamischen Testungen.

Dr. med. Konstantinos Anagnostakos, Assistenzarzt an der Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, für seine freundschaftliche und fachlich hoch kompetente Hilfe zu jeder Tages- und Nachtzeit.

.

Fa. Merck und Fa. Aventis für den Knochenzement und die Antibiotikamengen, die sie uns freundlicherweise gewährten.

## X. LEBENSLAUF

Name	Christian Dippmann
Anschrift	Bexbacherstr.35 66424 Homburg/Saar
Geburtsdatum	29. April 1977
Geburtsort	Bergisch Gladbach
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

### Schulbildung, Wehrdienst:

1983 – 1996                      Grundschule, Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium in Berg. Gladbach

Abschluß: Allgemeine Hochschulreife (Note: 2,0)

1996 – 1997                      Grundwehrdienst als Sanitäter (Heeresamt, Köln)

### Studium:

1997 – 2004                      Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes

Auslandsaufenthalte im Rahmen von Stipendien des **ERASMUS-Programms:**

2001-2002                      Universität zu **Kopenhagen**

2003-2004                      Chirurgisches PJ-Tertial an der Universität **Oslo**

Seit Nov. 2004                      Mitglied des **Deutschen Sportärztebund e.V.**