

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die trabekuläre Struktur der Implantumgebung qualitativ und quantitativ zu beschreiben. Die quantitative Bewertung war insgesamt durch die geringe Zahl von Patienten und dementsprechend von Präparaten belastet, d.h. für verschiedene Kombinationen von Fragen statistisch nicht sinnvoll. Die Frage der Anisotropie des Knochens stand im Mittelpunkt. Hierzu erfolgte die histologische Aufbereitung von Implantat enthaltenden Präparaten und die Anfertigung von Schnitten. Diese wurden dann digitalisiert, und anschließend erfolgte die Strukturerrfassung des Trabekelwerkes. Im folgenden werden die dafür notwendigen einzelnen Schritte diskutiert:

1. Histomorphometrie (Methodik: Auswahl der ROI, Auflösung der Bilder, BV/TV)
2. Knochenmenge
3. Orientierung der Trabekel (Knochenumbau, Remodeling und Regulation, Anisotropie, andere Methoden der Orientierungsbestimmung wie MIL und LFD, Connectivity und Eulersche Zahl)

4.1. Histomorphometrie

4.1.1 Auswahl der Messbereiche

Wie bereits eingangs erwähnt, wurden jeweils vier Regionen an jedem Implantat ausgewählt und ausgewertet, nämlich jeweils ein ventraler, medialer, lateraler und dorsaler Bereich. Jeder Bereich bestand aus mehreren Messfeldern. Eine komplette Untersuchung eines einzigen Knochens ist mit einem sehr großen Rechenaufwand verbunden, so dass eine Einschränkung auf bestimmte Untersuchungsregionen unerlässlich ist. Die folgende Übersichtstabelle enthält die Daten über die verschiedenen Untersuchungsbereiche anderer Autoren.

Tabelle 37: Übersicht über die Messbereiche bei verschiedenen Arbeiten

Autor	Methode	Knochen	Bereich	Form	Maße
Sabo [65]	DXA	Femur	Implantatumgebung	Quadrate	1/3 der Prothesenlänge
Mitton [49]	Histomorphometrie und CT	Corpus vertebrae LWK 3 und 5		Würfel	Kantlänge 5 mm und 9 mm
Beck et al. [5]	Histomorphometrie	Corpus vertebrae	sagittaler Längsschnitt	Zylinder	Durchmesser 8 mm, Höhe 10 mm
O'Kelly et al. [54]	Histomorphometrie, Röntgen	Rinder-Femur	lateral distaler Condylus	Würfel	12x10x8 mm
Mullender et al. [50, 51]	μ -CT	Corp. vertebrae LWK		Würfel	Kantlänge 3,9 mm ²
Majumdar et al. [43, 44]	Q-CT, MRT	Femur		Würfel	5mm Schichtdicke
Korstjens et al. [39, 40]	RÖ	Radius	distal, standardisierter Abstand von der Epiphysenfuge	Quadrat	Kantlänge: 7mm
Goulet et al. [29]	3D- μ -CT	Verschiedene humane Knochen	trabekuläre Bereiche	Würfel	Kantlänge 8 mm

Wie aus der Tabelle ersichtlich, hat sich bei der Auswahl des Untersuchungsmaterials und der Untersuchungsbereiche kein Standard durchsetzen können. Die einzelnen Messbereiche bei unseren Messreihen hatten eine Größe von 6,94 mm x 4,65 mm, dies entspricht dem Abschnitt des Mikroskopbildes, der in dem Morphometer eingeblendet wurde.

4.1.2. Auflösung

Die Auflösung der Bilder besagt, wie viele Punkte pro Flächeneinheit verwendet wurden, um ein Bild darzustellen, oder besser gesagt, wie groß die kleinste Einheit ist, die eben noch durch einen Punkt auf dem Bildschirm oder auf dem Röntgen-, CT- oder MRT-Bild dargestellt werden kann. Sie ist ein Maß für die Originaltreue des Abbildes und besagt, wie stark man das Bild vergrößern kann, ohne eine sichtbare Änderung der Struktur zu erhalten.

Die Auflösung der Abbildungen hängt von der Aufnahmetechnik ab. Ob Histomorphometrie, CT oder MRT bei der Darstellung der mineralisierten Anteile des Körpers die besseren Untersuchungsergebnisse bringen, hängt im wesentlichen von der erreichbaren Auflösung der verschiedenen Methoden ab. Der Vorteil der Histomorphometrie ist, dass die Video-Kamera bereits das vom Mikroskop vergrößerte Bild als Eingangsbild erhält und nur noch die letzte Stufe der Vergrößerung durch die Übertragung dieses Bildes auf den Monitor übernimmt. Damit ist an unserem Morphometer eine Vergrößerung bis 315-fach bei einer sehr guten Auflösung möglich.

Die folgende Übersichtstabelle informiert über die erreichten Auflösungen anderer Autoren:

Tabelle 38: Optische Auflösung bei der Bilddarstellung bei verschiedenen Arbeiten

Autor	Verfahren	Schichtdicke	Auflösung	Farben
Mitton [49]	HR-CT Histo- morphometrie	330 µm	150µm	
Feldkamp [17]	CT		70 µm	
Chevalier et al. [12]			0,5 x 0,5 mm	
Durand et al. [15]	Ultra-HR-CT		170 µm	
Majumdar et. al [43, 44]	HR-MRI	300 µm	117 µm	
Wehrli et al. [74, 75, 76]	MRT, 1,5 Tesla		78 µm	
Müller et al. [52]	µ-CT		14 µm	

Müller et al. [53]	3D-CT		1024 x 1024 x 286 Voxel möglich, (286 x 286 x 286 Voxel bei 4 x 4 x 4 cm ³ dauerte 3 Stunden)	32000 Graustufen
Müller et al. [52, 53]	Histo-morphometrie (CCD-Kamera)		768 * 512 Pixel	256 Graustufen
Beck et al. [5]	Histo-morphometrie (CCD-Kamera)		640 x 480 Pixel	256 Graustufen
Wigianto et al. [79]	Histo-morphometrie (CCD-Kamera)	80 µm		
Mullender et al [50, 51]	µ-CT		28 µm	
Whitehouse und Dyson [78]	Elektronen-mikroskopie	Vergrößerung 16-40-fach		
Majumdar und Genant [43]	HR-MRI	300 µm	78 x 78 x 300 µm	
Y. Wu et al. [81]	MRT		2mm	

Die Autoren machten unterschiedliche Angaben zu den Auflösungen, weshalb ein Vergleich schwer zu erzielen ist. Unser Morphometer hatte eine Bildauflösung von 640 x 480 Bildpunkte. Damit entsprach ein Pixelbild des Bildschirmes etwa 1µm. Damit waren die Trabekel im einzelnen sehr gut darstellbar.

4.1.3. Knochenanteil an der Gesamtoberfläche der Präparate (BV / TV)

Zur Bestimmung der Knochenmenge wurden die mit dem Mikroskop vergrößert dargestellten Messbereiche morphometrisch ausgewertet. Die von Knochen ausgefüllte Fläche wurde bestimmt und in das Verhältnis zu der Gesamtoberfläche des Messbereiches gesetzt. Die histomorphometrisch bestimmte Knochenmenge gilt als Goldstandard bei der Bestimmung

der Knochenmenge. Andere Methoden zur Bestimmung der Knochenmenge wie DXA, CT und MRT, sind weniger invasiv und werden klinisch angewandt. Die Ergebnisse dieser Methoden wurden mit den histomorphometrisch ermittelten Werten verglichen, und damit die Validität dieser Methoden überprüft (Cody et al. [13], Heilmann et al. [31], Majmdar et al. [43], Müller et al. [53], Oden et al. [55], Uchiyama et al. [72], Wu et al. [81]). Die Ergebnisse der röntgenologischen Osteodensitometrie, der quantitativen CT und der MRT erreichen wegen der beschränkten Auflösungsvermögen der Geräte nicht die Präzision der Histomorphometrie. Eine Differenzierung der knöchernen kortikalen und trabekulären Anteile ist bei DXA nicht möglich und bei den anderen Verfahren nicht automatisch durchführbar. Die Vorteile dieser Verfahren liegen in der relativ schnellen Auswertung eines großen dreidimensionalen Areals.

Die Menge des vorhandenen mineralisierten Knochens ist ein Faktor für die Bruchfestigkeit des Knochens. Bei Untersuchungen an kubischen Knochenwürfeln stellten Goldstein et al. [26], Goulet et al. [29] und Keaveny et al. [36,37] fest, dass die Knochendichte allein für 50% bis 60% der Stabilität des Knochens verantwortlich ist. Lang et al. [41] haben biomechanische Tests mit Femora durchgeführt. Alle errechneten Werte für die Knochenmineraldichte korrelierten signifikant mit der berechneten Knochenfestigkeit (Bone Strength), d. h. je höher der Knochenanteil war, desto höhere Belastungen waren notwendig, um eine Fraktur des Knochens herbeizuführen. Auch Bayton et al. [4], Kleerekoper et al. [38], LoCascio et al. [42] und Yang et al. [82] stellten fest, dass die Struktur umso stärker ist je mehr Knochengewebe vorhanden ist.

Bei unseren Messungen hatten mehr als die Hälfte der ausgewerteten Areale einen Knochenanteil an der Gesamtoberfläche von 34% bis 66%. Diese Werte liegen in dem Bereich, der in der Literatur angegeben wird (Ito et al. [35], Lo Casio et al. [42], Heilmann et al. [31]).

Der Knochenanteil war um so höher, je länger die postoperative Verweildauer der Prothese andauerte. Auch die Patienten, die nach der Implantation mobil waren, verglichen mit den bettlägerigen Patienten, hatten insgesamt einen höheren Knochenanteil in der Umgebung der Prothese, dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Die These, dass die Belastung der Prothese ein Knochenwachstum in der Implantatumgebung anregt, konnte mit unseren

Ergebnissen bestätigt werden. Akhter et al. [1] haben tierexperimentell eine Zunahme des Knochenwachstums nach mechanischer Reizung des Knochens festgestellt.

Sabo et al. [65] hatten mittels DXA festgestellt, dass die Knochendichte post implantationem zunächst innerhalb der ersten 6 Monate sinkt und anschließend innerhalb der ersten 24 Monate bei den Männern wieder ansteigt. Da wir den Knochengehalt bei unseren Fällen nicht direkt postoperativ kennen, ist die interindividuelle Veränderung der Knochenmenge nicht ermittelt worden, so dass ein direkter Vergleich mit der Arbeit von Sabo et al. nicht möglich ist. Sie beschreiben den Zuwachs des Knochenanteils zwischen dem 6. und 24. Monat post implantationem bei Männern, obwohl bei den Frauen ein Verlust der Knochenmenge in diesem Zeitraum festgestellt wurde. Unsere männlichen Patienten mit Hüftprothesen hatten mehr Knochen als die weiblichen, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant, was an der geringen Zahl der Patienten in den Kollektiven liegen kann.

Die Infektion der Prothese hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge. Vergleichbare Werte für den Knochengehalt in der Umgebung der infizierten Prothese waren in der Literatur nicht zu eruieren. Bei Patienten mit Osteoarthritis haben Bayton et al. [4] mittels computergestützter Histomorphometrie der Femora festgestellt, dass der Anteil an trabekulärem Knochen bei den Arthritis-Patienten deutlich höher ist als bei der Kontrollgruppe.

Die Zementierung der Prothesen und die Seite der Implantation (rechts / links) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmenge.

Zusammenfassend lässt sich bei den morphometrischen Daten feststellen, dass je länger die Prothese in situ war und je mehr sie belastet wurde, desto mehr Knochen in der Umgebung der Prothese vorhanden war.

4.2. Hauptorientierung der Trabekel

Die Struktur des trabekulären Knochens wird durch die anatomische Platzierung im Skelett, die mechanischen Eigenschaften des Trabekelwerks und die Architektur des Knochens charakterisiert. Sie wird hauptsächlich durch die physiologische Funktion und die mechanische Belastung des Skeletts geformt (Majumdar et al. [44], Kleerekoper et al. [38],

Parfitt [57, 58, 59]). Selbst an einer anatomischen Stelle kann der Elastizitätsmodulus stark variieren und ein einzelnes Stück Knochen kann verschiedene Belastungseigenschaften aufweisen, wenn es in verschiedenen Richtungen unter Belastung gesetzt wird (Brown et al. [8]).

Die Bedeutung der Änderung der Struktur des Knochens und die dadurch bedingte Änderung der mechanischen Eigenschaften hat Parfitt [57, 58, 59] so beschrieben, dass der Verlust einzelner Trabekel im trabekulären Verbund, wie der Zustand bei fortgeschrittener Osteoporose, irreversibel zu sein scheint, da laut Parfitt neue Knochenabschnitte nur an der Oberfläche der bereits vorhanden Knochen angelagert werden. In einem solchen Zustand ist der Knochen weitaus weniger belastbar.

Die Anisotropie der Orientierung der Trabekel soll bei der Belastbarkeit des Knochens eine wichtige Rolle spielen (Majumdar et al.[44]). Goldstein et al. [26] zeigten, dass ein signifikanter Anteil der Varianz nicht durch die Knochendichte allein zu erklären ist, obwohl die Knochendichte und der elastische Modulus korrelieren.. Bei zwei Proben mit nahe zu gleichem Knochengehalt war die mechanische Belastbarkeit signifikant unterschiedlich. Der Unterschied wurde durch die anisotrope Struktur des Trabekelwerks erklärt. Auch Cody et al. [13] haben Proben aus unterschiedlichen Richtungen aus einem Knochen entnommen, die bei etwa gleicher Knochendichte unterschiedliche mechanische Eigenschaften hatten.

Oden et al. [55] bemerken, dass die Knochendichte ein Skalar ist, der von der Orientierung der Trabekel unabhängig ist. Aber der trabekuläre Knochen ist eine anisotrope Struktur, in der die Belastungseigenschaften von der Richtung der Trabekel abhängig sind. Laut Oden et al. erklärt der Knochengehalt allein 50% bis 60% der Variabilität der Bruchfestigkeit des Knochens, der Knochengehalt und die Struktureigenschaften zusammen können aber 87% bis 99% der Variabilität dieser Daten erklären.

Bei dieser Arbeit wurden zur Bestimmung der Orientierung der Trabekel die im Mikroskop dargestellten Messbereiche digitalisiert und in ein CAD-Programm überführt. In diesem Programm wurde der Winkel, den die einzelnen Trabekel mit der Oberfläche der Prothese bildeten, gemessen. Dieses Verfahren ist semiautomatisch.

Ohne Einsatz eines semiautomatischen Systems und einer Rechner-Unterstützung ist die Bestimmung der Winkel der einzelnen Trabekel zu der Prothese äußerst zeitaufwendig und

mühsam. Deshalb wurden bislang Alternativmethoden gesucht, um eine Aussage über die Struktur des Trabekelwerkes zu machen, ohne den Winkel der einzelnen Trabekel zu messen. Zu diesen Verfahren gehören Mean Intercept Length, MIL, (Synder et al. [69], Goldstein et al. [26], Oden et al. [55], Majumdar et al. [43, 44] und Raux et al. [63]), Line Fraction Deviation, LFD, (Geraets et al. [25]) und Star Volume Distribution, SVD, (Crusz-Orive et al. [14]). Die drei Methoden basieren auf unterschiedlichen mathematischen Berechnungen, machen sich aber alle folgende Tatsache zunutze: Wenn in einem Messbereich mit Trabekeln zwei senkrecht zu einander stehende Hilfslinien gezeichnet werden, überqueren diese Hilfslinien in unterschiedlichen Abständen die einzelnen Trabekel und Weichgewebe. Das Verhältnis von Anteilen der Hilfslinien, die über den Trabekeln liegen, zu den Anteilen, die über Weichgeweben liegen, ist ein Maß für die Orientierung der Trabekel, denn dieses Verhältnis ist abhängig von der Verlaufsrichtung der Trabekel. Dieses Verfahren hat den Nachteil, dass es nur bei großer Fallzahl zuverlässige Aussagen treffen kann, da dieser Wert bei einzelnen Messbereichen auch von der Dicke der einzelnen Trabekel abhängig ist. Wenn also die Hilfslinien über einen breiteren Trabekel zu liegen kommen, verändert sich das Ergebnis verglichen mit einem Messbereich mit der gleichen Orientierung der Trabekel und dünneren Trabekeln. Nur wenn die Fallzahl groß genug ist, kann man davon ausgehen, dass die verschieden breiten Trabekel alle entsprechend ihrer Verteilungswahrscheinlichkeit berücksichtigt wurden.

Die Ergebnisse von MIL werden in Form einer Ellipse dargestellt und geben damit die wahrscheinliche Hauptorientierung der Trabekel wieder, aber nicht die genaue Verteilung der Orientierung der einzelnen Trabekel.

O'Kelly et al. [54] haben von lateralen distalen Condylen der Rinderfemora Proben entnommen und Röntgenbilder von den kleinen Proben angefertigt, um die Inhomogenität der Strukturen zu eliminieren. MIL wurde als Maß für die Orientierung der Trabekel angewandt. Die Winkelergebnisse wurden als Graphik dargestellt (Abb. 39).

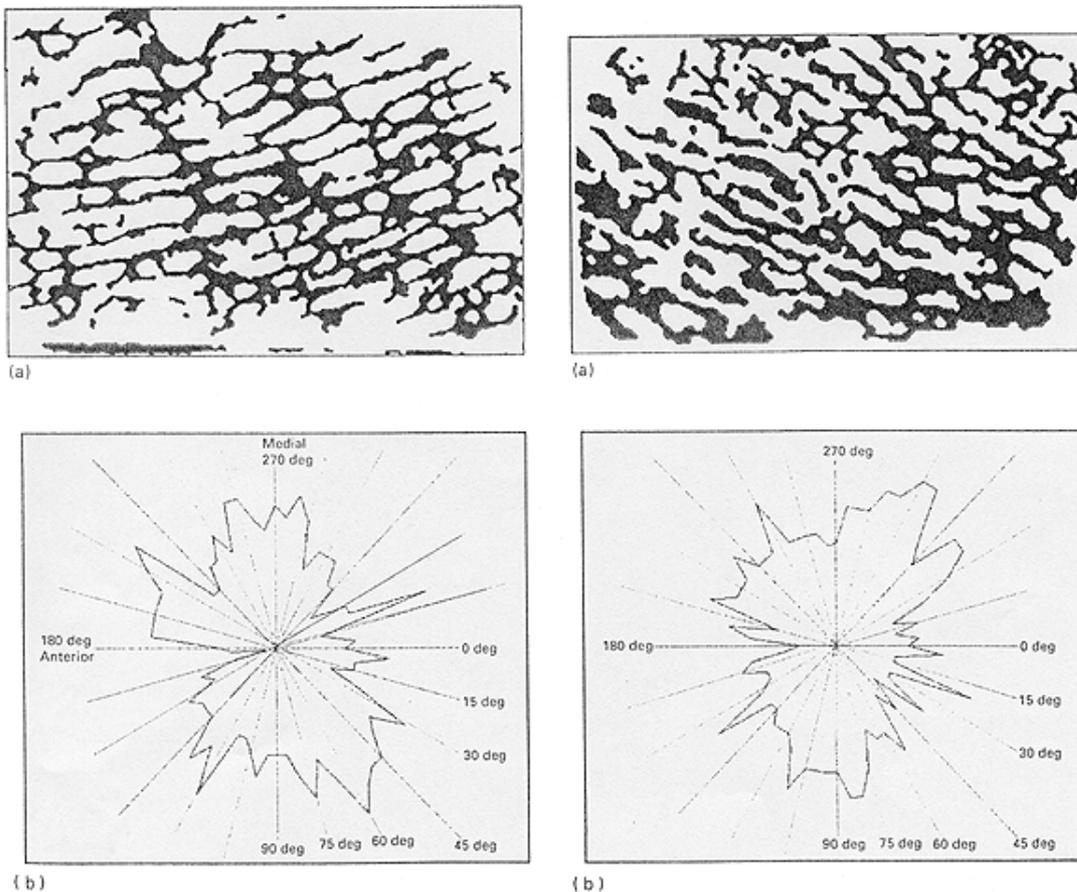


Abb. 39) MIL-Berechnung für Rinderfemora nach O'Kelly et al. [54]

Die Hauptorientierung der Trabekel war schräg zur Längsachse des Knochens.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Trabekel in der Umgebung der Endoprothesen eine Hauptorientierung aufweisen. Mit dem von uns entwickelten Verfahren lassen sich mit beherrschbarem Aufwand die Verlaufsrichtung der einzelnen Trabekel feststellen. Die Hauptorientierung der Trabekel bei allen Prothesen war die schräge Verlaufsrichtung zu der Prothesenoberfläche. Die parallel zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel waren weniger häufig vertreten. Die senkrecht zu der Prothesenoberfläche verlaufenden Trabekel bildeten die kleinste Gruppe.

Eine starke positive Korrelation ($r=0,73$) bestand zwischen der Verweildauer der Prothese in situ und der Hauptorientierung „schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Trabekel“ bei

den femoralen Anteilen der Knieprothesen, bei den Hüftendoprothesen bestand hier ein positiver Zusammenhang ($r=0,27$).

Sowohl bei den infizierten als auch bei den nicht infizierten Prothesen war die Hauptorientierung der Trabekel schräg, in der Umgebung der infizierten Prothesen waren insgesamt mehr Trabekel vorhanden. Auch hier waren für eine wirklich valide Bewertung zu wenig Probanden vorhanden. Die zweithäufigste Richtung der Trabekel war die parallele Orientierung.

Da alle Hüftendoprothesen postoperativ belastet wurden, fehlt hier ein Vergleich. Bei den Knieprothesen fehlte ein signifikanter Zusammenhang.

Die Zementierung der Prothesen führte dazu, dass mehr Trabekel vorhanden waren. Die Hauptorientierung der Trabekel bei den zementierten und nichtzementierten Prothesen war die schräg zu der Prothesenoberfläche verlaufende Orientierung.

Zwischen dem Geschlecht der Patienten bzw. der Seite der Implantation und der Orientierung der Trabekel bestand kein Zusammenhang, die Zahl der Probanden war auch hier ungenügend.

Vergleichbare Werte in der Literatur findet man bei Oden et al. [55]. Dort wurde MIL bei der Auswertung der Architektur des Knochens mittels MRT angewandt. Sie fanden heraus, dass der Winkel der trabekulären Orientierung zwischen $2,8^\circ$ und $88,2^\circ$ (Mittelwert $34,6^\circ \pm 32,8^\circ$) betrug.

Zusammenfassend war festzustellen, dass bei unseren Präparaten die Trabekel eine Vorzugsrichtung aufwiesen, nämlich die schräge Verlaufsrichtung zu der Prothesenoberfläche. Je länger die Prothese in situ implantiert war, desto mehr Trabekel wiesen diese Hauptorientierung auf. Die anderen klinischen Parameter hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Vorzugsrichtung der Trabekel.