

Spezifikationen einer Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte

Specifications of a development environment for the synthesis of a patient-specific short shaft endoprosthesis of the hip

Patrik Müller, Paul Christoph Gembarski, Roland Lachmayer

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Institut für Produktentwicklung und Gerätebau, Hannover
{Mueller, Gembarski, Lachmayer}@ipeg.uni-hannover.de

Abstract (deutsch): In der Endoprothetik können konfektionierte Kurzschaftprothesen die anatomischen und osteologischen Anforderungen an die Standzeit, Funktionalität und Komplikationsfreiheit nicht optimal erfüllen. Dieser Beitrag bietet die Spezifikationen für eine rechnerunterstützte Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte, die den Erfüllungsgrad dieser Anforderungen an das Implantat maximieren kann. Dafür werden im Rahmen einer Design Research Methodology die osteologischen und anatomischen Einflussfaktoren auf den Produktlebenszyklus einer Kurzschaftendoprothese identifiziert und Lösungsmethoden zur Erfüllung der Anforderungen konzipiert. Im Anschluss an den Entwurfsprozess der Kurzschaftendoprothese wird das Effect-Engineering in der Prothetik, mithilfe der additiven Fertigung, vorgestellt, welches durch die Funktionsintegration verschiedener physikalischer Effekte und Optimierungsstrategien die Lebensqualität der operierten Patienten erhöht.

Keywords (deutsch):

Rechnerunterstützte Entwicklungsumgebung, Kurzschaftendoprothetik, Hüftgelenkersatz, Effect-Engineering, Funktionsintegration

Abstract (english): In endoprosthetics, standardized short shaft prostheses cannot optimally fulfil the anatomical and osteological requirements for durability, functionality and freedom from complications. This article provides the specifications for a Computer-aided Engineering Environment for the synthesis of a patient-specific short shaft endoprosthesis of the hip, which can maximise the degree to which these requirements are met by the implant. To this end, the osteological and anatomical factors influencing the product life cycle of a short-shaft endoprosthesis are identified in the course of a design research methodology and solution methods are designed to meet the requirements. Following the design process of the short shaft endoprosthesis, the Effect-Engineering in prosthetics, with the help of additive manufacturing, is presented, which increases the quality of life of the operated patients through the functional integration of various physical effects and optimisation strategies.

Keywords (english):

Computer-aided Engineering Environment, Short Shaft Endoprosthetics, Hip Joint Replacement, Effect-Engineering, Integration of Functions

1 Einleitung

Mit dem steigenden Anspruch an die Endoprothetik und der erhöhten Nachfrage an weichteilschonenden sowie knochensparenden Operationstechniken wächst auch die Bedeutung der patientenindividuellen Lösungen (Tusk 2020). Der prothetische Gelenkersatz der Hüfte gilt laut der renommierten Fachzeitschrift „The Lancet“ als „Operation des 20. Jahrhunderts“ (Learmonth et al. 2007). So wurden im Jahr 2018 alleine in Deutschland insgesamt 240.000 Hüftendoprothesen implantiert, was einer Steigerung von ca. 23 % im Vergleich zum Jahre 2005 entspricht (Destatis 2020). Aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Patienten sowie einer begrenzten Standzeit der Endoprothesen werden schmerzhaft und aufwändige Revisionsoperationen am künstlichen Hüftgelenk stetig häufiger. Der Grund für den revidierenden Eingriff ist oftmals in den konstruktiven Eigenschaften und der verminderten Funktionalität heutiger konfektionierter Standardschaftprothesen zu finden (Moskal et al. 2016).

Bei der derzeitigen präoperativen Planung mit konfektionierten Schaftprothesen am Hüftgelenk werden vom Operateur verschiedene osteologische und anatomische Zielkonflikte durch das Eingehen diverser Kompromisse gelöst. Ein beispielhafter Zielkonflikt zwischen den osteologischen Grundanforderungen und der Erzeugung einer individuellen Hüftanatomie ist die gezielte Knochenverankerung des Standardschafts an der starren Knochenwand mit einer exakten Rekonstruktion der gesunden Hüftanatomie (Babisch 2017). Unter der Annahme, dass kein Mensch einem anderen gleicht, wird die Frage gestellt, ob eine patientenindividuelle Schaftprothese am Hüftgelenk diesen Zielkonflikt besser lösen kann. Die nicht vernachlässigbare Individualität von Hüftknochen und der gegebenen Anatomie eines Patienten wurde bereits von Noble et al. (1988) herausgestellt. Durch die Reduzierung von klassischen Fertigungsrestriktionen, beispielsweise durch die additive Fertigung sowie einem stärkeren Fokus auf den rechnerunterstützten Entwurf, ist die patientenindividuelle Designsynthese von Schaftprothesen am Hüftgelenk zur Steigerung der Standzeit und der Funktionalität des künstlichen Hüftgelenks geeignet. Im Rahmen dieses Beitrags soll nach Blessing und Chakrabati (2009) mit der Design Research Methodology (*kurz: DRM*) eine rechnergestützte Entwicklungsumgebung (*engl. Computer-aided Engineering Environment*) konzipiert werden, durch welche eine patientenindividuelle Kurzschaftendoprothese für die additive Fertigung entworfen und ausgelegt wird.

In den verschiedenen Stufen der Design Research Methodology werden die gegenwärtigen Fragestellungen und Probleme der Prothetik ermittelt, welche in der Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Hüftschaftendoprothese gelöst werden sollen. Dafür werden im ersten Abschnitt die Anforderungen identifiziert, Hypothesen aufgestellt und Einflussfaktoren detektiert. Im nächsten Schritt werden ein umfassendes Problemverständnis sowie der Forschungsfokus erarbeitet, welcher im letzten Schritt zur Entwicklungsumgebung ausformuliert wird. Um Implantate mit einer maximalen Funktionalität zu entwickeln, werden hocheffiziente Effekte mit dem Ansatz des Effect-Engineerings integriert. Das Potenzial der Funktionsintegration durch das Effect-Engineering in der additiven Fertigung soll am Beispiel einer Hüftschaftendoprothese mithilfe verschiedener exemplarischer Effekte, wie einer gradierten, osteointegrativen Porosität oder der Möglichkeit zur präoperativen Medikamenteninfiltration, demonstriert werden.

2 DRM: Spezifikation einer Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte

2.1 Klärung des Forschungsziels – Kann die Standzeit, Funktionalität und Komplikationsfreiheit von Implantaten maximiert werden?

Um die Revisionsoperationen zeitlich möglichst weit nach hinten zu verschieben oder im Idealfall zu verhindern, sind die obersten Ziele der Endoprothetik, die Standzeit, die Funktionalität und die Komplikationsfreiheit der Implantate zu maximieren (BVMed 2016). Bei der Umsetzung dieser Ziele in

konkrete Anforderungen an das Implantat entstehen Zielkonflikte, welche sich mit den vorwiegend verwendeten konfektionierten Standardimplantaten nicht bzw. nur bedingt lösen lassen. So lässt sich beispielsweise mit Hüftschäften in konfektionierten Größen die Rekonstruktion der gesunden Hüftanatomie mit einer bestmöglichen proximalen metaphysären Knochenverankerung nicht kompromissfrei realisieren (Tusk 2020).

Mit der steigenden Anzahl an Erstimplantationen steigt auch stetig die Zahl der Revisionsoperationen, aufgrund von Komplikationen, die das Implantat im Körper hervorruft. Endoprothesen haben eine durchschnittliche Standzeit von 15 bis 20 Jahren (Wintermantel 2009). So wurden im Jahr 2018 ca. 36.000 Revisionsoperationen durchgeführt, bei welchen das künstliche Hüftgelenk vollständig bzw. teilweise ausgetauscht, ersetzt oder entfernt wurden. Mit rund 30 % ist die Lockerung von knochenverankerten Komponenten der Hauptgrund für den revidierenden Eingriff (Grimberg et al. 2019). Eine aseptische Lockerung (ohne Beteiligung von Krankheitserregern) ist beispielsweise der häufigste Grund bei einem späten Ausfall (> 2 Jahre postoperativ) der Endoprothese. Der Effekt des Stress-Shieldings (zu Deutsch: *Spannungsabschirmung* oder *periprothetische Osteopenie*) spielt dabei eine übergeordnete Rolle. Aufgrund des deutlich höheren Elastizitätsmoduls des Implantatwerkstoffs im Vergleich zum Knochen führt die Abschirmung der mechanischen Belastungen alltäglicher Bewegungen der Patienten im Knochen zu einer erhöhten Knochenresorption (Reduktion der Knochendichte) und einem verminderten Knochenaufbauprozess. Die aufgrund des Stress-Shieldings auftretenden Veränderungen in der Knochendichte des Femurs im postoperativen Zustand um einen zementfreien Hüftschaff sind in Bild 1 dargestellt.

Im Vergleich der postoperativen Zustände kurz nach der Implantation (vgl. Bild 1a) sowie nach 2,5 Jahren (vgl. Bild 1b) ist eine deutliche Radioluzenz (Aufhellung) der Knochenstruktur im Bereich der proximalen Knochenwand erkennbar (rot durchgezogen). Diese Entwicklung ist kritisch, da im metaphysären Bereich die hauptsächliche Knochenverankerung vorliegen soll (Koch und Kälicke 2017). Der Effekt des Stress-Shieldings lässt sich gezielt durch das Implantatdesign und der angestrebten Knochenverankerung beeinflussen (Arabnejad et al. 2016).

In Hinblick auf die drei hauptsächlichen Ursachen für eine Revision wurde vor allem die Individualisierung der

Endoprothese an jeden Patientenfall als Maßnahme zur besseren Erreichung der Ziele identifiziert. Zur Herstellung von patientenindividuellen Implantaten bieten sich die additiven Fertigungsverfahren an, da damit die Fertigungsrestriktionen reduziert und die Integrationsfähigkeit verschiedener Funktionen im Implantat maximiert werden (Ehlers et al. 2020). Die Potenziale von additiv gefertigten Implantaten in Bezug auf das Auflösen der gegebenen Zielkonflikte sollen im Rahmen dieses Beitrags am Beispiel der schenkelhalsteilerhaltenden Kurzschaffendoprothese an der Hüfte dargestellt werden.

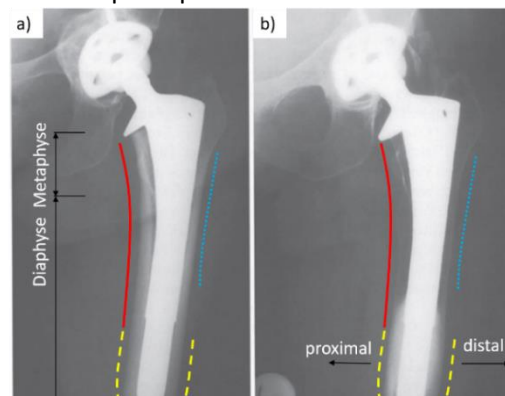


Bild 1: Veränderungen der Knochendichte kurz nach der Implantation (a) sowie 2,5 Jahre nach der Implantation (b). Bild nach Roth und Winzer 2002.

2.2 Erste deskriptive Studie

2.2.1 Anatomische und osteologische Anforderungen an die Kurzschaffendoprothese

Im Vergleich zur Standardprothese ist die Implantation von Kurzschäften, bei gleichbleibender oder sogar besserer Haltbarkeit, knochenschonender und bietet im Revisionsfall deutlich mehr Optionen (Jerosch 2017). Die Vorteile der Kurzschaffendoprothese sind nach Babisch (2017) die metaphysäre Knochenverankerung mit partieller Schonung der proximalen Knochenstruktur, die proximale Kraftübertragung und die Möglichkeit einer weichteilschonenden Implantationstechnik.

Diese Vorzüge resultieren in verschiedenen Frühergebnissen, die von einer längerfristigen und revisionsfreien Überlebensrate, im Vergleich zu Langschaffprothesen, berichten und die Kurzschaffendoprothese deshalb vor allem für junge Patienten mit einer guten Knochenqualität

interessant machen (Ettinger et al. 2011). Hinsichtlich einer knochen- und weichteilschonenden Implantation ist eine möglichst hohe Schenkelhalsresektion anzustreben, die eine proximale Verankerung gewährleistet. Für die Verankerung der Schaftprothese im Femur ist die Geometrie des Femurkanals relevant. Es zeigt sich, dass neben der Hüftanatomie auch der Femurkanal bei jedem Patienten individuelle Ausprägungen besitzt (Noble et al. 1988). Auch trotz der besseren klinischen Ergebnisse mit Kurzschaftendoprothesen ergeben sich durch die Verwendung standardisierter Größen verschiedene Hindernisse.

Mit Kurzschaftprothesen in konfektionierten Größen ist eine optimale Wiederherstellung der Gelenkgeometrie nicht bei jedem Patienten möglich, da oftmals keine hinreichenden Knochenverankerung im Femurkanal für die geforderte Hüftanatomie garantiert werden kann. Zu dessen Zielerreichung muss derzeit entweder mit einer großen Zahl von Schaftgrößen oder mit einer modularen Prothese gearbeitet werden. Konfektionierte Kurzschäfte haben in der Regel nur leichte bis sehr wenig Variationsmöglichkeiten bzgl. der Winkelverhältnisse sowie des horizontalen und vertikalen Längenausgleichs der Stellung des Femurs zum Pelvis (Becken) (Tusk 2020). Mit modularen Schaftsystemen, die durch einen Steckhals diese Variabilität gewinnen, gab es allerdings in der Vergangenheit immer wieder Korrosionsprobleme, sodass von dessen Verwendung größtenteils abgesehen wird (Tusk 2020). So werden aktuell während der präoperativen Planung die verschiedenen Kurzschafttypen mit analogen oder digitalen Röntgensablonen „ausprobiert“ und eine möglichst gute Lösung dieses Zielkonflikts iteriert. Es erscheint daher viel naheliegender, die Konfiguration des Implantats an die individuellen anatomischen Gegebenheiten eines jeden Patienten anzupassen (Tusk 2020). Knochenverankernde Implantate, wie die Kurzschaftendoprothese der Hüfte, müssen zudem diverse osteologische Kompetenzen erfüllen, um eine Biokompatibilität, Primärstabilität sowie ausreichende Langzeitstabilität zu gewährleisten. Nach Koch und Kälicke (2017) ergeben sich daraus osteologische Grundanforderungen an Schaftprothesen im Oberschenkelknochen:

- eine proximale Krafteinleitung soll die natürlichen biomechanischen Bedingungen des proximalen Femurs nachahmen,
- Schaftgeometrie und Material sollen eine günstige Implantatsteifigkeit aufweisen, die Dehnreize oberhalb des Schwellenwerts der Aktivierung des mechanosensorischen Systems zulassen,
- eine Oberflächenvergrößerung des kurzen Implantats mit osteotroper Beschichtung der Implantatoberfläche soll die Osteointegration verbessern,
- eine neben der kompakteren Verklemmung bevorzugten spongiösen Einbettung des Implantats zur Schaffung eines rasch knochenadaptiven Um- und Anbaus soll die Langzeitstabilität sichern und die periprothetische Osteopenie verhindern.

Dabei muss in Bezug auf die Kurzschaftendoprothese aus osteologischer Sicht vor allem der Zielkonflikt zwischen der erforderlichen hohen Primärstabilität und der Gewährleistung einer bioharmonischen Langzeitstabilität durch die Reduzierung des Stress-Shielding-Effekts gelöst werden.

Während der Implantation wird der Femur durch Raspelungen, Fräsungen oder Impaktionen geschädigt. Dabei wird das lakunär-kanalikuläre Netzwerk zentral gestört, womit die Verbindung der Osteozyten untereinander unterbrochen wird. Zu dessen Wiederherstellung werden, auch in Anwesenheit des metallischen Implantats, ähnlich der Frakturheilung, Kaskaden der Reparatur vom Körper in Gang gesetzt und das osteonale Remodelling (Havers-Umbau) angepasst (Davies 2005).

Hohe Scherspannungen zu Beginn der Implantation unterbinden allerdings die Osteointegration, da sie das Anhaften der Knochenzellen am Implantat verhindern. Für eine hinreichende Primärstabilität und knöchernen Einheilung sind deshalb tolerierbare Mikrobewegungen von maximal 100 bis 150 Mikrometer zulässig (Albrektsson und Johansson 2001). In dieser Hinsicht sind auch die Oberflächenrauigkeiten sowie die Porosität relevant. So beeinflussen Oberflächenrauigkeiten kleiner 10 Mikrometer die zelluläre Reaktion, während Oberflächenrauigkeiten größer 10 Mikrometer die mechanische Stabilität beeinflussen (Thomsen 1991). Außerdem fördern Porengrößen von 50 bis 500 Mikrometern das Knocheneinwachsen, sodass damit eine knöchernen Schicht erzeugt werden kann, die die großen Unterschiede des E-Moduls zwischen Knochen und Implantat ausgleichen kann, dämpfend wirkt und die Kräfte im Interface vergleichmäßigt, wie in Bild 2 dargestellt (Rojek und Telega 2001).

Diese Gradierungsstrategien, beispielsweise in Form von Porosität, lassen sich vor allem mithilfe der additiven Fertigung und den hier verwendeten Methoden des Effect-Engineerings realisieren. Die Grundvoraussetzung für die Langzeitstabilität ist die ungestörte knöcherne Einheilung. Ist das gewährleistet, tritt der Knochen-Implantat-Verbund in die Langzeitphase des adaptiven Knochenumbaus ein. Bei nun intaktem Interface ergeben sich aufgrund der verschiedenen E-Module des Implantats und des Knochens neue Spannungszustände und Relativbewegungen an der Grenzzone. Die Minderbeanspruchung infolge der fehlenden Übertragungen von Verformungen des metallischen Schafts in den Knochen führen zum Versiegen der spannungsinduzierten Flüssigkeitsströme im Knochen (Koch und Kälicke 2017). In der Folge werden keine Belastungen durch das mechanosensorische System registriert und der adaptive Knochenumbau kommt zum Erliegen. Die osteologische Anforderung an das Implantat sieht demnach während der Einheilphase eine hohe Primärstabilität mit einer Abschirmung von ungünstigen Scherspannungen an der Knochen-Implantat-Grenzfläche und einem für den Knochenhalt wiederum erforderlichen mechanischen Reiz vor.

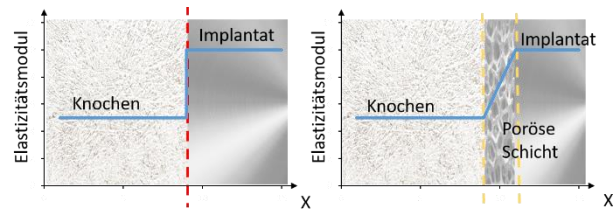


Bild 2: Schema der Veränderung des Elastizitätsmoduls an der Knochen-Implantat-Grenzfläche mit glatter bzw. poröser Implantatoberfläche nach Rojek und Telega (2001).

2.2.2 Effect-Engineering in der Kurzschaftendoprothetik mithilfe der additiven Fertigung

In der Terminologie der Konstruktionsmethodik werden physikalisch und mathematisch beschreibbare Funktionen, die ein Bauteil oder System übernehmen kann, durch Effekte realisiert (Roth 2000). Dabei liegen vor allem in der Kombination und Integration von verschiedenen Effekten die Potenziale der Funktionsfähigkeit der Bauteile, da mittels der additiven Fertigung das Auflösen konstruktiver Widersprüche völlig neu gelöst werden kann (Lachmayer et al. 2020). Aufgrund der geringen klassischen Fertigungsrestriktionen sind vor allem in der Endoprothetik erhebliche Effizienzsteigerungen aufgrund der steigenden Funktionalität des Implantats möglich. Im Folgenden werden verschiedene Effekte vorgestellt, die im Implantat angewendet und integriert werden können.

Optimierung der strukturellen Porosität zur Reduzierung des Stress-Shielding-Effekts

Das effektivste Vorgehen zur Reduzierung des Stress-Shielding-Effekts ist die Verwendung von einem porösen Implantatdesign auf Basis von Gitterstrukturen, welches sich den Materialeigenschaften des realen Knochens annähert. Damit wird der in Abschnitt 2.2.1. dargestellte Sprung des Elastizitätsmoduls verhindert und Kraftflussverhältnisse, ähnlich des präoperativen Zustands, für einen förderlichen Knochenumbau in der proximalen Metaphyse hergestellt. Die Ausgangslage ist das Volumenmodell der patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese (vgl. Bild 3a). Zur Diskretisierung des Modells wird die Geometrie voxelisiert und jedes Volumenelement in eine periodische Einheitszelle umgewandelt und im Modell tesseliert. Eine numerische Optimierungssoftware berechnet im nächsten Schritt die Spannungen sowie Mikrobewegungen und passt die relative Dichte in jeder Einheitszelle an. Die neue poröse Zellstruktur wird im Modell angepasst und erneut berechnet.

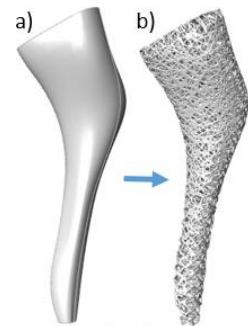


Bild 3: Erzeugung einer Gitterstruktur mit einer optimierten Dichteverteilung.

Sobald die Konvergenzkriterien (bspw. Sicherheitsfaktor der Zellstrukturen, erhöhte Ausprägung der Spannungsverteilung am proximalen Femur, tolerierbare Mikrobewegungen etc.) erreicht sind, wird die Optimierung beendet. Das Ergebnis ist eine optimierte Porosität des Hüftschafths (vgl. Bild 3b).

Kommunizierende Hohlräume zur Einbringung von Arzneimittel

Mithilfe der additiven Fertigung und der Möglichkeit zur Realisierung von komplizierten Geometrien sind kommunizierende Hohlräume im Inneren des Hüftschafths ausführbar, in welche postoperativ Arzneimittel eingebracht werden können. Das gibt den Medizinern die Möglichkeit, die Einheilphase medikamentös zu beeinflussen, indem gezielt Arzneimittel zur Wundheilung oder Schmerzlinderung

in die Grenzschicht zwischen Implantat und Knochen gebracht werden. Außerdem sind weitere Effekte mit den kommunizierenden Hohlräumen realisierbar, die die Osteointegration positiv beeinflussen.

Auslegung einer interkonnektierenden Oberflächenschicht

Mithilfe einer interkonnektierenden Oberflächenschicht kann der Sprung der Elastizitätsmodule zwischen Prothesengrundkörper und Knochen an kritischen Stellen ausgeglichen werden. Diese Schicht, beispielsweise mit stochastisch angeordneten Tripoden, kann vom Knochen dreidimensional umschlossen werden und erhöht die Oberfläche des Knochen-Implantat-Verbunds. Dadurch wird das Elastizitätsmodul beider Werkstoffe durch eine isoelastische Knochenschicht angepasst, die stetig Dehnungsreize für den dauerhaft knochenadaptiven An- und Umbau gibt.

Konfigurator zur Rückgewinnung der patientenindividuellen Hüftanatomie

Die Rekonstruktion der patientenindividuellen Hüftanatomie kann gezielt mithilfe der additiven Fertigung gewährleistet werden. Indem der knochenverankerte Schaft als fixiertes Design festgesetzt wird, kann die Anbindung durch einen Konfigurator variabel entworfen werden. Dafür wird das Rotationszentrum als variabler Designpunkt definiert, welcher durch verschiedene Variablen wie dem femoralen und vertikalen Offset oder dem CCD-Winkel beeinflusst werden kann, wie in Bild 4 dargestellt. Dadurch wird eine optimale Knochenverankerung gewährleistet.

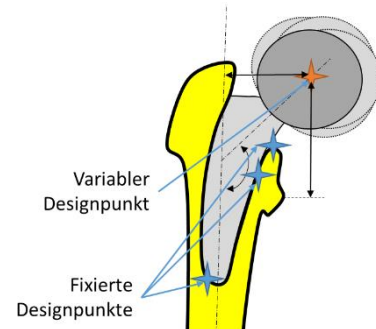


Bild 4: Erzeugung einer optimalen postoperativen Hüftanatomie durch einen Designkonfigurator mit fixiertem Hüftschafft.

Das Wissen für die Gestalt der Anbindung wird in Form von Sensitivitäten gespeichert, die angeben, wie sich die Kräfteverhältnisse an den Muskeln mit einer variierten Hüftanatomie verändern. Diese Sensitivitäten können aus einer muskuloskelettalen Mehrkörpersimulation und einem Wissen über die anschließenden numerischen Spannungszustände im Knochen gewonnen werden.

2.3 Präskriptive Studie – Rechnerunterstützte Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte

Die Entwicklung von technisch-medizinischen Produkten folgt bekannten Prozessmodellen. Die methodische Produktentwicklung ist beispielsweise nach VDI 2221 in die Phasen Planung, Konzipieren, Entwerfen und Ausarbeiten gegliedert. Die Berücksichtigung der Patientenindividualität erhöht die möglichen Freiheitsgrade im Produkt. Um dem entgegenzuwirken, werden rechnergestützte Entwicklungsumgebungen eingesetzt. Diese Entwicklungsumgebung hilft dabei dem Entwickler, sequentiell die richtigen Entscheidungen zu treffen und führt durch die Entwurfsphase des Produktentstehungsprozesses. Außerdem besitzt die Entwicklungsumgebung in der Regel alle notwendigen Synthese- und Analysewerkzeuge, um ein Produkt zu entwerfen und gibt die Möglichkeit, die Lösung in Bezug auf die Anforderungserfüllung und Funktionen zu überprüfen (Brockmöller et al. 2020).

Die in Bild 5 dargestellte Entwicklungsumgebung für patientenindividuelle Kurzschaftendoprothesen mit einer hohen Funktionsintegration repräsentiert eine Unterstützung in Form eines Konzepts.

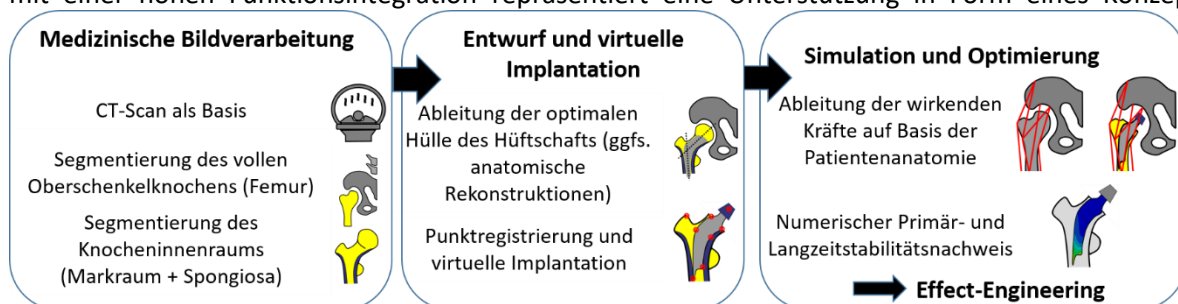


Bild 5: Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte.

Innerhalb der ersten beiden Stufen wurde die Erkenntnis erarbeitet, dass ein patientenindividuelles und osteologisch gefordertes Schaftdesign mithilfe des Funktionsintegrationspotenzials der additiven Fertigung die Anforderungen an die Standzeit, die Funktionalität und die Komplikationsfreiheit der Implantate maximieren kann. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der Merkmale des Produkts direkt modelliert werden, wie die Gestaltparameter der Geometrie. Resultierende Eigenschaften, wie beispielsweise die Spannungsverteilungen, werden von den Gestaltparametern beeinflusst und lassen sich demnach nur indirekt modellieren. Dies führt zu Syntheseschleifen, die in der Entwicklungsumgebung berücksichtigt werden müssen. Die Entwicklungsumgebung, als Ergebnis dieser Studien, gliedert sich in drei Teilbereiche, die den Prozess der Designsynthese mithilfe verschiedener rechnergestützter Werkzeuge darlegt. Die Spezifikationen der rechnerunterstützten Entwicklungsumgebung werden in Form einer User Story Map dargestellt, die die Anforderungen der einzelnen Teilbereiche anwenderorientiert abbildet. In Bild 6 ist dafür ein Ausschnitt der User Stories für die ersten beiden Teilbereiche abgebildet.

| Medizinische Bildverarbeitung | | Entwurf und virtuelle Implantation | |
|---|--|---|----|
| 1. Segmentierung von CT-Scans | 2. Ableitung der optimalen Implantathülle | 3. Punktregistrierung und virtuelle Implantation | |
| 3 | 9 | 20 | 35 |
| 0 | 2 | 10 | 15 |
| 1.1. Flächenmodell (FM 1 + FM 2) Als User möchte ich den vollen Femur sowie den Markraum segmentieren, um ein virtuelles Flächenmodell zu erhalten. | 2.1. Manipulation FM2 Als User möchte ich das Flächenmodell des Markraums math. manipulieren können, um die geom Anforderungen der Implantation einzuhalten. | 3.1. Virtuelle Implantation Als User möchte ich das Flächenmodell des Implantats virtuell in den Femur implantieren. | |
| 0 | 2 | 10 | 15 |
| 1.2. Materialeigenschaften Als User möchte ich die inhomogenen Materialeigenschaften des Femurs identifizieren, um eine exakte numerische Simulation zu gewährleisten. | 2.2. Anatomiekonfigurator Als User möchte ich das Flächenmodell des Markraums mathematisch manipulieren können, um eine optimale Hüftanatomie erzeugen zu können. | | |
| 3 | 5 | 10 | 20 |

Bild 6: Ausschnitt der User-Story Map zur Spezifikation des Entwurfsprozesses der optimalen Implantatgeometrie.

Durch dieses Vorgehen kann eine Implantatgeometrie erzeugt werden, welche die anatomischen Randbedingungen der patientenindividuellen Hüfte abbildet. Die User Stories beschreiben die Anforderungen an die Entwicklungsumgebung und die Erwartungen an den Funktionsumfang aus Sicht der Nutzer. Dieses Vorgehen erleichtert die Validierung und Bewertung der Spezifikationen. Ein Ausschnitt der User Stories aus dem weitaus umfangreichsten Teilbereich der Entwicklungsumgebung, der Simulation und Optimierung, ist in Bild 7 dargestellt.

| Simulation und Optimierung | | | |
|---|--|---|----|
| 4. Ableitung der wirkenden Kräfte | 5. Numerischer Stabilitätsnachweis | 6. Effect-Engineering | |
| 5 | 11 | 6 | 19 |
| 5 | 11 | 20 | 60 |
| 4.1. MKS präoperativ Als User möchte ich die patientenindividuellen Muskelkräfte am Femur bestimmen, um die exakten Randbedingungen zu identifizieren. | 5.1. Primärstabilität Als User möchte ich den Knochen-Implantat-Verbund statistisch simulieren, um die Primärstabilität abschätzen zu können. | 6.1. Multikriterielle Optimierungen Als User möchte ich multikriterielle Optimierungen durchführen, um hocheffiziente Effekte im Implantat zu integrieren. | |
| 3 | 7 | 4 | 10 |
| 2 | 4 | 2 | 9 |
| 4.2. MKS postoperativ Als User möchte ich die Mehrkörpersimulation parametrisieren können, um die Muskelreaktionskräfte im postoperativen Zustand zu identifizieren. | 5.2. Langzeitstabilität Als User möchte ich den prä- und postoperativen Zustand simulieren, um den Knochenumbau abschätzen zu können. | | |
| 2 | 4 | 2 | 9 |

Bild 7: Ausschnitt der User-Story Map zur Spezifikation des Simulations- und Optimierungsprozesses der optimalen Implantatgeometrie unter Verwendung der Methoden des Effect-Engineerings.

Durch das Effect-Engineering werden vor allem die osteologischen Anforderungen an die Kurzschaftendoprothese, beispielsweise durch die Integration der in Abschnitt 2.2.2. vorgestellten Funktionen realisiert. Im Folgenden werden die einzelnen Phasen mit den erforderlichen Eingangs- und gewünschten Ausgangsdaten dargestellt sowie verwendete Werkzeuge charakterisiert.

2.3.1 Medizinische Bildverarbeitung

Die Basis der patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese sind computertomografische Bilddaten des Patienten (kurz CT-Scans). Diese CT-Scans sind die Grundlage für das Reengineering unterschiedlicher Gewebetypen, welche mithilfe der Hounsfield-Skala differenziert werden können. Im ersten Schritt wird der volle Femur aus dem CT-Scan segmentiert, sodass ein dreidimensionales Modell des Knochens entsteht (vgl. Bild 8a). Aus diesem Modell des Femurs wird der Markraum sowie die Spongiosa anschließend separat segmentiert, welche den Bauraum für die patientenindividuelle Kurzschaftendoprothese darstellt (vgl. Bild 8b). Durch diese Segmentierung wird in der Designsynthese gewährleistet, dass die intakte metaphysäre Knochenwand vollständig erhalten bleibt und zur Herstellung der Stabilität sowie zur Osteointegration genutzt werden kann. Die Berücksichtigung dieser individuellen Femurgeometrie im Designprozess der Kurzschaftendoprothese ist essenziell für die Rekonstruktion der Hüftanatomie und die Primär- sowie Langzeitstabilität des Implantats.

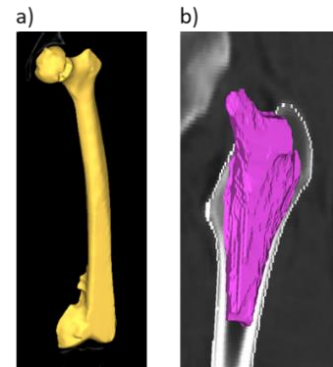


Bild 8: Segmentierung des vollen Femurs (a), sowie Segmentierung des Markraum und der Spongiosa (b).

2.3.2 Entwurf und virtuelle Implantation

Aus dieser zweiten Segmentierung wird anschließend, mithilfe generativer Algorithmen, eine optimale Hülle der patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese abgeleitet. Die Methode des Reverse Engineerings wird in dieser Entwicklungsumgebung auf die Designsynthese der patientenindividuelle Kurzschaftendoprothesen übertragen, um die optimale Passgenauigkeit zu gewährleisten. Die Ausgabe der Segmentierung ist ein unstrukturiertes trianguläres Oberflächennetz. Die Entwicklungsumgebung muss dafür in der Lage sein, dieses Netz mithilfe einer Flächenrückführung in ein NURBS-Flächenmodell (Non-uniform rational B-Splines) zu transformieren. Die Geometrie und das Design werden durch die Entwicklungsumgebung berechnet und nicht, wie im Reverse Engineering üblich, durch mehrere repetitiver Schritte aus geometrischen Primitiven manuell erzeugt.

Dieses so erzeugte mathematische Flächenmodell ist deshalb besonders für organische Bauteilformen geeignet und lässt eine parametrische Bearbeitung der Konturen zu (Biedermann und Meboldt 2020). Anders als mit der polygonbasierter Modellierung können mit NURBS beliebige Kurven und Flächen präzise dargestellt werden. Außerdem lässt sich das NURBS-Flächenmodell mithilfe der visuellen Programmiersprache *Grasshopper*[®] nach vordefinierten Regeln bearbeiten, sodass ein stetiges Bauteil mit einer glatten Oberfläche entsteht, welches auch ohne anschließendes Effect-Engineering in der additiven Fertigung herstellbar ist.

Bei der Kurzschaftendoprothese sollen die proximale Krafteinleitung, metaphysäre Knochenverankerung sowie eine spongiösen Einbettung berücksichtigt werden. Zur Erfüllung dieser Anforderungen werden charakteristische Orientierungspunkte im Bauraum definiert, die als Designpunkte für die Oberflächengeometrie agieren. Beispielsweise werden so Punkte an der proximalen Knochenwand gesetzt, um die Knochenwandgeometrie an dieser Stelle identisch abzubilden. An anderen Stellen, wie beispielsweise dem Trochanter Major, werden die Orientierungspunkte im Lösungsraum dreidimensional verschoben, um eine spongiösen Einbettung zu realisieren. Mithilfe der parametrischen Modellierung in *Grasshopper*[®] lassen sich zudem aus der Wissensbasis heraus verschiedene weitere Anforderungen an die Kurzschaftendoprothese abbilden, die zum Beispiel auch die Implantierbarkeit gewährleisten. Die generischen Algorithmen überprüfen in diesem Fall die konisch verlaufenden Querschnitte vom Ort der Femurkopffosteotomie und passen diese gegebenenfalls automatisiert an. Das Bild 9 stellt beispielhaft das Vorgehen zum Entwurf der Implantatgeometrie dar.

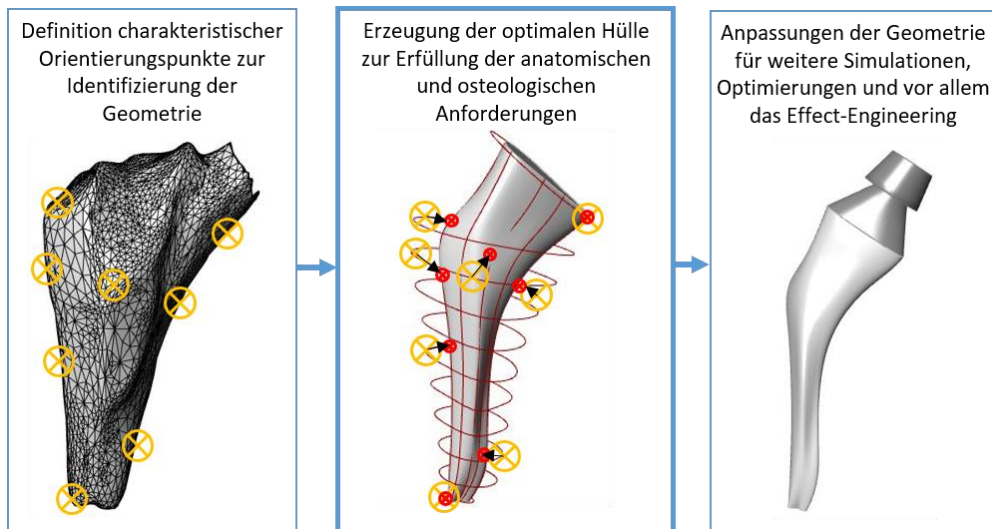


Bild 9: Vorgehen der Erzeugung einer optimalen Implantatgeometrie mit den Methoden des Reverse Engineering sowie einer anschließenden mathematischen Modifikation des Flächenmodells.

Abschließend wird eine Anbindung für den Kugelkopf des Hüftgelenks erzeugt, welche initial die alte Hüftanatomie des Patienten darstellt und in Hinblick auf die Ziel-Anatomie variiert werden kann. Dafür kann die Wissensbasis mit Sensitivitäten versehen werden, die verschiedene Konfigurationen ausschließt. Für weitere, vor allem numerische, Untersuchungen wird die Kurzschaftendoprothese virtuell in den Femur implantiert und eine Baugruppe des Modells erzeugt.

2.3.3 Simulation und Optimierung

Die Simulation der patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese im Knochenverbund ist grundlegend für den Nachweis der Anforderungen an die (Langzeit-)Stabilität des Implantats. Um diesen Nachweis durchzuführen, wird die patientenindividuelle Kinematik und Kinetik in der numerischen Simulation berücksichtigt.

Dafür wird die Hüftanatomie des Patienten in einem Mehrkörpersystem in *OpenSim*[®] implementiert und verschiedene Bewegungsabläufe (Gehen, Laufen, Springen) im prä- sowie postoperativen Zustand simuliert. Das Mehrkörpersystem besteht aus einem muskuloskelettalen System, welches durch eine Parametrisierung der Femurgeometrie und Muskelangriffspunkte an den Patienten angepasst werden kann. Diese Anpassung kann durch die Aufnahme von verschiedenen Landmarken der Patientenanatomie im CT-Scan und der späteren Registrierung im Mehrkörpersystem erfolgen. Das Ergebnis dieser Simulation sind valide Gelenk- und Muskelreaktionskräfte des Patienten, die für die weiteren numerischen Untersuchungen verwendet werden. Mit diesem Vorgehen lässt sich auch der postoperative Zustand mit ggfs. angewendeten Veränderungen an der Hüftgelenkanatomie simulieren, die durch die Veränderung der Längen, Hebelarme und Massen die Kräfteverhältnisse des Gelenks und der Muskeln verändern (vgl. Bild 10).

Anschließend wird die Stabilität des Knochen-Implantat-Verbunds numerisch in *Abaqus Unified FEA*[®] untersucht. *Abaqus Unified FEA*[®] bietet die Möglichkeit zur akkuraten Berechnung der Festigkeit und Verformungen von Festkörpern mithilfe von Differentialgleichungen. Für diese numerischen Untersuchungen sind vor allem die Materialeigenschaften des Knochens relevant. Da der Knochen gradierte Dichteigenschaften aufweist und inhomogene Stoffeigenschaften besitzt, verfügen unterschiedliche Knochenregionen über unterschiedliche Elastizitätsmodule. Diese Materialeigenschaften werden auf Basis der Hounsfield-Units aus dem CT-Scan auf das in der

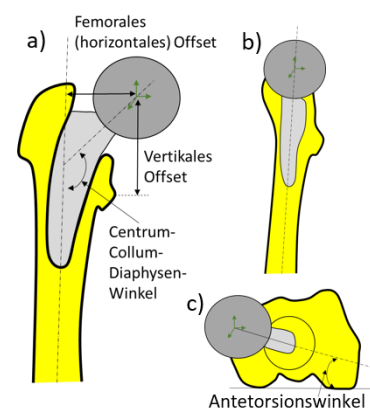


Bild 10: Parametrisierung der postoperativen Hüftanatomie zur Berechnung der Realen Muskelreaktionskräfte.

Simulationsumgebung erzeugte Volumenmodell des Knochens übertragen, sodass nicht nur die patientenindividuelle Geometrie, sondern auch das exakte Materialverhalten gewährleistet werden kann. Zur Primärstabilität werden die Spannungen und vor allem Mikrobewegungen analysiert, da nur geringe Relativbewegungen zwischen Knochen und Implantat für ein positives Einwachsen zulässig sind. Sobald der numerische Nachweis für die Primärstabilität erbracht ist, werden Untersuchungen zur Langzeitstabilität durchgeführt, da hier der Stress-Shielding-Effekt besondere Betrachtung findet. Der beanspruchungsadaptive Knochenumbau wird mit einem Modell nach Bouguecha (2007) berechnet. In dem numerischen Modell werden die Spannungen im Knochen des präoperativen Zustands mit den veränderten Spannungszuständen im postoperativen Zustand verglichen. Beide Spannungszustände werden verrechnet, ein Stimulus zum Knochenumbau und neue Materialkennwerte berechnet (Bouguecha 2007).

An die numerischen Simulationen schließen umgehend die multikriterielle Optimierungen durch das Effect-Engineering an. Durch die Integration von verschiedenen Effekten werden die optimierbaren Gestaltparameter verändert. Im Gegensatz zur konventionellen Topologieoptimierung, die für die Dichte der finite Elemente nur binäre Zustände (Material da, oder Material nicht da) zulässt, wird in dieser Entwicklungsumgebung eine relative Dichteverteilung berechnet, die sich in unterschiedlichen Porositäten des Volumens äußert. Grundsätzlich werden alle Optimierungsmaßnahmen durch die Bedingungen des Knocheneinwachsens, der Mikrobewegungen, der Ermüdungsfestigkeit des Werkstoffs sowie der additiven Herstellbarkeit begrenzt. So müssen beispielsweise Porengrößen von 50 bis 500 Mikrometern eingehalten (Rojek und Telega 2001), minimale Wandstärken bis 180 Mikrometern beachtet werden und die lokale Scherspannungen in der Knochen-Implantat-Grenzfläche unterhalb der Versagensgrenze liegen (Hoffman 1967). An dieser Stelle sei darauf hinzuweisen, dass jede Veränderung der Geometrie des Implantats eine aktualisierte numerische Überprüfung der Stabilität benötigt, sodass sich in dieser Phase der Entwicklungsumgebung eine Schleife bildet.

3 Kritische Würdigung, Zusammenfassung und Ausblick

Anhand der identifizierten Einflussfaktoren auf die Leistungsfähigkeit der knochenverankerten Endoprothesen ist es möglich, dass die im Rahmen dieses Beitrags vorgestellte Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte die Standzeit, die Funktionalität und die Komplikationsfreiheit der Implantate maximieren kann. Allerdings fehlt in der DRM die letzte Phase, die Evaluation, vollständig. Erst mit Abschluss dieser Phase ist eine umfassende Aussage über den Nutzen dieser rechnerunterstützten Entwicklungsumgebung sowie der patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte möglich.

Des Weiteren zeigen sich weitere Hindernisse in der Fertigung und Anwendung des Implantats. Aufgrund der Patientenindividualität und der individuellen Designsynthese ist für jede Kurzschaftendoprothese mit erhöhten Herstellungspreisen im Vergleich zu konfektionierten Standardprothesen zu rechnen. Außerdem entsteht aufgrund der Patientenindividualität ein enormer Dokumentationsaufwand, um eine Zulassung des Implantats zu erhalten. Durch die additive Fertigung ist das Prozess- und Qualitätsmanagement ohnehin aufwändiger als bei konventionellen Herstellungsverfahren, wie beispielsweise dem Gießen. In diesem Zusammenhang würde jede integrierte Funktion bzw. Individualisierungsmaßnahme den Dokumentationsaufwand sowie die Zulassungshürde weiter erhöhen.

Dieser Beitrag stellt eine Entwicklungsumgebung dar, die die Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte ermöglicht. Dafür werden die grundlegenden geometrischen, anatomischen sowie osteologischen Anforderungen an ein Implantat detektiert und in einem Entwurfsprozess abgebildet. Die Entwicklungsumgebung umfasst dabei die virtuelle Produktentwicklung, ausgehend vom CT-Scan der Patienten, über das Effect-Engineering, bis hin zum numerischen Stabilitätsnachweis in-silico (anhand rechnerunterstützter und mathematische Modelle).

Für die Konzeptionierung des Vorgehens wurden die ersten drei Phasen der Methode der Design-Research-Methodology angewendet.

Grundsätzlich sind die zu erwartenden Vorteile der im Rahmen dieses Beitrags vorgestellten Entwicklungsumgebung zur Synthese einer patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese der Hüfte vielversprechend. Allerdings sind, wie in diesem Abschnitt dargestellt, weitere Untersuchungen notwendig, um die Entwicklungsumgebung sowie die Designsynthese zu evaluieren. Die vierte Phase der DRM-Methode ist notwendig, um beispielsweise Probleme in der additiven Fertigung der patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese detailliert zu erkennen und auch die Funktionsfähigkeit in-vitro (in künstlicher Umgebung) sowie abschließend die Stabilität in-vivo (am lebenden Objekt) zu überprüfen. Für die Evaluation der rechnergestützten Entwicklungsumgebung bietet sich mittelfristig eine Kooperation mit einem tiermedizinischen Institut an, welches die Implantation der entworfenen patientenindividuellen Kurzschaftendoprothese, beispielsweise bei einem Hund mit einer ausgeprägten Coxarthrose, durchführt und medizinisch betreut.

Literatur

- Albrektsson und Johansson 2001 ALBREKTSSON, T.; JOHANSSON, C.: *Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration*. In: *European Spine Journal* 2001, 10, S. 96-101, doi: 10.1007/s005860100282.
- Arabnejad et al. 2016 ARABNEJAD, S.; JOHNSTON, B.; TANZER, M.; PASIN, D.: *Fully Porous 3D Printed Titanium Femoral Stem to Reduce Stress-Shielding Following Total Hip Arthroplasty*. In: *J Orthop Res*. 2017, 35, S. 1774-1783, doi: 10.1002/jor.23445.
- Babisch 2017 BABISCH, J.: *Kann man mit Kurzschaftprothesen besser planen und rekonstruieren?* In: Jerosch, Jörg (Hrsg.): *Kurzschaftendoprothese an der Hüfte*, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017, S. 32-45.
- Biedermann und Meboldt 2020 BIEDERMANN, M.; MEBOLDT, M.: *Computational design synthesis of additive manufactured multi-flow nozzles*. In: *Additive Manufacturing* 2020, 35 doi: 10.1016/j.addma.2020.101231.
- Blessing und Chakrabati 2009 BLESSING, L. T. M.; CHAKRABARTI, A.: *DRM, a Design Research Methodology*, 1. Aufl., Springer-Verlag London, 2009, doi: 10.1007/978-1-84882-587-1.
- Bouguecha 2007 BOUGUECHA, A.: *Numerische und experimentelle Untersuchungen zum beanspruchungsadaptiven Knochenumbau im peripröthetischen caninen Femur*, 1. Aufl. TEWISS, 2007.
- Brockmüller et al. 2020 BROCKMÖLLER, T.; SIQUEIRA, R.; GEMBARSKI, P. C.; MOZGOVA, I.; LACHMAYER, R.: *Computer-aided Engineering Environment for Designing Tailored Forming Components*. In: *Metals* 2020, 10, 1589, doi: 10.3390/met10121589.
- BVMed 2016 Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) (2016): *Der lange Weg eines Medizinprodukts von der Idee bis zur Anwendung am Patienten*.
- Davies 2005 DAVIES, J. E.: *Understanding Peri-Implant Endosseous Healing*. In: *J Dent Educ*, 67, S. 932-949.
- Destatis 2020 Statistisches Bundesamt (2020): *Anzahl der Implantationen künstlicher Hüftgelenke in deutschen Krankenhäusern in den Jahren 2005 bis 2019*.
- Ehlers et al. 2020 EHLERS, T.; LACHMAYER, R.; VAJNA, S.; HALLE, T.: *Producibility*, In: Vajna, S. (Hrsg.): *Integrated Design Engineering*, Springer Nature Switzerland AG 2020, Cham Switzerland, S. 287 - 323, doi: 10.1007/978-3-030-19357-7_9.

- Ettinger et al. 2011 ETTINGER, M.; ETTINGER, P.; LERCH, M.; RADTKE, K.; BUDDE, S.; EZECHIELI, M.; BECHER, C.; THOREY, F.: *The NANOS short stem in total hip arthroplasty: a mid term follow-up*. In: *Hip Int.* 2011, S. 583-586, doi: 10.5301/HIP.2011.8658 .
- Grimberg et. al 2019 GRIMBERG, A.; JANSSON, V.; Melsheimer, O.; Steinbrück, A.: *Endoprothesenregister Deutschland (EPRD): Jahresbericht 2019 – Mit Sicherheit mehr Qualität*, 2019.
- Hoffman 1967 HOFFMAN, O.: *The Brittle Strength of Orthotropic Material*. In: *J. Compos. Mater.* 1967 , 1, S. 200–206, doi: 10.1177/002199836700100210 .
- Jerosch 2017 JEROSCH, J.: *Klassifikation von Kurzschaftsystemen in der Hüftendoprothetik*. In: Jerosch, Jörg (Hrsg.): *Kurzschaftendoprothese an der Hüfte*, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017, S. 3-6.
- Koch und Kälicke 2017 KOCH, F. W.; KÄLICHE, T.: *Osteologische Aspekte*. In: Jerosch, Jörg (Hrsg.): *Kurzschaftendoprothese an der Hüfte*, 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017, S. 14-32, doi: 10.1007/978-3-662-52744-3.
- Lachmayer et al. 2020 LACHMAYER, R.; BODE, B.; GRABE, T.; RETTSCHLAG, K.: *Integration spezifischer Effekte in Strukturbauteilen mittels Additiver Fertigungsverfahren*. In: Lachmayer, R.; Rettschlag, K.; Kaierle, S. (Hrsg.): *Konstruktion für die Additive Fertigung 2019*, Springer-Verlag, doi: 10.1007/978-3-662-61149-4_1.
- Learmonth et al. 2007 LEARMONTH, I. D.; YOUNG, C.; RORABECK, C.: *The operation of the century: total hip replacement*. In: *Lancet* 2007, 370, S. 1508–1519, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7.
- Moskal et al. 2016 MOSKAL, J. T.; CAPPS, S. G. ; SCANELLI, J. A.: *Still no single gold standard for using cementless femoral stems routinely in total hip arthroplasty*. In: *Arthroplasty Today* 2016, 4, S. 211-218, doi: 10.1016/j.artd.2016.02.001.
- Noble et al. 1988 NOBLE, P. C.; ALEXANDER, J. W.; LINDAHL, L. J.; YEW, D. T.; GRANBERRY, W. M.; TULLOS, H. S.: *The anatomic basis of femoral component design*. In: *Clin Orthop Relat Res.* 1988, 235, S. 148-65.
- Rojek und Telega 2001 ROJEK, J.; TELEGA, J. J.: *Contact problems with friction, adhesion and wear in orthopaedic biomechanics. Part I – General developments*. In: *Journal of Theoretical and Applied Mechanics* 2001, 39, S. 655-677.
- Roth 2000 ROTH, K.: *Konstruieren mit Konstruktionskatalogen. Band 1: Konstruktionslehre*, Springer-Verlag, 3. Auflage, 2000.
- Roth und Winzer 2002 ROTH, A.; Winzer, T.: *Periprothetische Osteopenie*. In: Peters, K.. M: *Knochenkrankheiten*, 1. Aufl., Steinkopff-Verlag Heidelberg, 2002, S. 105-108.
- Rubin et al. 1992 RUBIN, P. J.; LEYVRAZ, P. F.; AUBANIAC, J.M.: *The morphology of the proximal femur. A three-dimensional radiographic analysis*. In: *J Bone Joint Surg Br* 1992, 74, doi: 10.1302/0301-620X.74B1.1732260.
- Thomsen und Ericson 1991 THOMSEN, P.; ERICSON, L. E.: *Inflammatory Cell Response to Bone Implant Surfaces*. In: *Bone-Bio Material Interface* 1991, S. 153–164.
- Tusk 2020 TUSK, I.: *Warum individuelle Schäfte am Hüftgelenk?*, In: *Orthopäde* 2020, 49, S. 403-407, doi: 10.1007/s00132-020-03904-w.
- Wintermantel 2009 WINTERMANTEL, E.: *Biokompatibilität*. In: Wintermantel, Erich; Ha, Suk-Woo (Hrsg.): *Medizintechnik*, 5. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009, S. 67-104, doi: 10.1007/978-3-540-93936-8.