

## Prüfplan

# Optimierung der Prothesenplanung mittels digitalen Röntgensystem (EOS)

## 1. Studienleitung / Prüferärzte / Untersuchende

### Studienleitung:

Univ.-Prof. Dr. med. Andrea Meurer  
Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH  
Marienburgstraße 2  
60528 Frankfurt/Main  
Tel.: +49(0)69-6705-225  
Fax: +49(0)69-6705-375  
a.meurer@friedrichsheim.de

Unterschrift:.....

Datum.....

### Prüferärzte / Untersuchende:

Dr. phil., Diplom Sportwissenschaftler Felix Stief  
Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH  
Marienburgstraße 2  
60528 Frankfurt/Main  
Tel.: +49(0)69-6705-862  
f.stief@friedrichsheim.de

Dr. Stefan van Drongelen  
Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH  
Marienburgstraße 2  
60528 Frankfurt/Main  
Tel.: +49(0)69-6705-1903  
s.vandongelen@friedrichsheim.de

Dr. med. Timur Tarhan  
Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH  
Marienburgstraße 2  
60528 Frankfurt/Main  
Tel.: +49(0)69-6705-225  
Fax: +49(0)69-6705-375  
timur.tarhan@friedrichsheim.de

Prof. Dr. Frank Zaucke  
Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH  
Marienburgstraße 2  
60528 Frankfurt/Main  
Tel.: +49(0)69-6705-1910  
frank.zaucke@friedrichsheim.de

## 2. Hintergrund

Die Software basierte präoperative Planung der Hüftgelenksprothese ist Grundvoraussetzung für ein gutes operatives Ergebnis (Davila et al., 2006; Knight und Atwater, 1992; Wedemeyer et al., 2008). Klassischerweise wird die Prothesenplanung anhand einer Beckenübersichtsaufnahme im Liegen durchgeführt. Dies führt regelhaft zu einer Diskrepanz zwischen den anatomischen Gegebenheiten in der röntgenologischen Aufnahme und der tatsächlichen Anatomie des Patienten im Stehen, insbesondere durch Vergrößerungseffekte (Della Valle et al., 2005). Darüber hinaus existieren mehrere Software Programme mit Vorlagen von den gängigen Gelenkskomponenten (TraumaCad®, Brainlab AG, Feldkirchen, Deutschland; MediCad®, HECTEC GmbH, Landshut, Deutschland usw.). Diese Programme nutzen die digitalen Röntgenaufnahmen sowie die Vorlagen der Gelenkskomponenten um eine passende Kombination von Kopf, Pfanne und Schaft zu planen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit die Beinlänge zu berechnen. Die Passgenauigkeit der Prothese wird über den Vergleich zwischen der geplanten Größe der Komponenten (Kopfgröße, Pfannengröße, Schaftlänge und Schaft-Offset) und den tatsächlich eingebauten Komponenten beurteilt. Die Literatur zeigt, dass diese digitale, präoperative Planung bis auf 1-2 Passgrößen genau ist (Pullen und Whiddon, 2013; Steinberg et al., 2010).

Im Gegensatz zum konventionelle Röntgen basiert die präoperative Planung des künstlichen Hüftgelenkersatzes mit dem EOS® Röntgensystem (EOS Imaging, Paris, France) auf einer Aufnahme im Stehen. Mit dieser neuartigen Technologie ist es möglich, anterior-posterior sowie seitliche Ganzkörperaufnahmen eines stehenden Patienten in einem einzigen Scanvorgang ohne Stitching oder vertikale Verzerrung durchzuführen. In Studien konnte gezeigt werden, dass hierfür nur ca. 50% der gewöhnlichen Röntgenstrahlung notwendig sind (Dietrich et al., 2013). Über ein Auswertungsprogramm kann eine detaillierte 3D-Rekonstruktion berechnet werden. So ist z.B. eine exakte Beurteilung von Statik, Beinachsen, Beinlängendifferenzen und Beckenfehlstellungen (unter Belastung) möglich. Zusätzlich übernimmt eine spezielle Software (hipEOS) die Planung des künstlichen Hüftgelenkersatzes. Da diese Planung auf einer 3-Dimensionalen Bildgebung sowie einer Aufnahme im Stehen basiert wird erwartet, dass die Hüftgelenksprothese besser geplant werden kann.

Das prothetische Design und die Positionierung der Komponenten bestimmen die postoperative Stellung der Prothese (Malik et al., 2007). Diese beiden Variablen bestimmen nicht nur die postoperative Stellung, sondern zusammen mit biomechanischen Parameter und individuellen anthropometrischen Daten auch das Risiko auf ein Impingement (Malik et al., 2007) sowie den funktionellen Outcome (Lecerf et al., 2009; Sariali et al., 2014). Dynamische Studien haben gezeigt, dass Personen mit einer Asymmetrie in der Beinlänge, Kompensationsmechanismen entwickeln und dadurch eine höhere Hüftgelenksbelastung zeigen (Needham et al., 2012; Wretenberg et al., 2008). Diese Kompensationsmechanismen können sowohl der Funktion des Implantats als auch den gesunden Gelenken im kontralateral Bein schaden (Li et al., 2015). Funktionelle Parameter, wie z.B. das Bewegungsausmaß im Kniegelenk können mit Hilfe der Instrumentellen Ganganalyse erfasst werden. Mit dieser Studie möchten wir prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen Statik (EOS) und Dynamik sowohl präoperativ als auch postoperativ gibt. Insbesondere soll der Einfluss der Beinlängendifferenz auf das Gangbild bei Patienten mit Hüftgelenksarthrose untersucht werden.

Die postoperative Stellung der Prothese wird immer nach Implantation der Hüftprothese mittels Röntgen überprüft. So kann festgestellt werden, ob die Pfannenposition ideal an der Tränenfigur angelegt worden ist und ob der kortikale Raum ausgefüllt ist (Della Valle et al., 2005; Scheerlinck, 2010). Diese Aufnahme ist auch wichtig um Mikrofrakturen zu detektieren welche zum Versagen der Prothese führen können.

Intraoperativ wird die Prothese nach Annahmen von Lewinnek (Lewinnek et al., 1978) eingebaut. Es gibt aber viele Diskussionen, ob diese Angaben korrekt sind (Barrack et al., 2013; Biedermann et al., 2005; Malik et al., 2007). Die tatsächliche postoperative Stellung der Prothese kann man nur am stehenden Patienten untersuchen und funktionell beurteilen Diese Möglichkeit bietet das EOS®

System, da es mit diesem System möglich ist, dreidimensionale Ganzkörperaufnahmen eines stehenden Patienten in einem einzigen Scanvorgang durchzuführen.

Der Verlauf einer Osteoarthritis kann mit sogenannten Biomarkern aus verschiedenen Körperflüssigkeiten verfolgt werden. Als geeignete diagnostische Biomarker haben sich in den letzten Jahren vor allem Komponenten bzw. Abbauprodukte der extrazellulären Knorpelmatrix bewährt (Hsueh et al., 2014). Das fast ausschließlich im Knorpel vorkommende Protein COMP (cartilage oligomeric matrix protein) wurde in mehr als 50 Studien untersucht und es konnte gezeigt werden, dass dessen Serumkonzentration sowohl mit dem Verlauf der Osteoarthritis (Hoch et al., 2011; Saberi Hosnijeh et al., 2015) als auch mit röntgenologischen Befunden korreliert (Vilim et al., 2002). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde kürzlich vorgeschlagen, dass die COMP Serumkonzentration eventuell auch als prognostischer Marker für den weiteren Verlauf der Erkrankungen dienen könnte (Verma und Dalal, 2013).

Die Bestimmung von COMP aus dem Blutserum ist mit kommerziell erhältlichen ELISAs (enzyme linked immunosorbent assay) möglich und erfordert lediglich eine normale Blutabnahme. In der hier beschriebenen Studie wird sowohl prä- als auch postoperativ Blut abgenommen, aus dem die COMP Serumkonzentration direkt bestimmt werden kann. Daraus könnte ermittelt werden, ob die COMP Serumkonzentration direkt mit den Parametern der Ganganalyse korreliert. In der hier geplanten Studie könnten somit die Hypothese überprüft werden, dass sich bei guter Prothesenversorgung und entsprechender Verbesserung des Gangbildes auch die COMP Serumkonzentration normalisiert. Von besonderem Interesse wären daher auch zwei zusätzliche, bisher nicht geplante Blutentnahmen (nicht in der klinischen Routine vorgesehen) zu späteren Zeitpunkten, 3 Monate und 1 Jahr postoperativ.

Diese Bestimmungen würden den Patienten einerseits einen weiteren Parameter zur Qualität der Prothesenversorgung liefern, können aber andererseits auch Rückschlüsse auf die Beteiligung anderer Gelenke geben, da die Veränderung der COMP Serumkonzentration von der Gesamtheit aller Gelenke abhängt.

## **Literatur**

- Ackermann, H., 1991. BIAS. A program package for biometrical analysis of samples. *Comput Stat Data An* 11, 223-224.
- Barrack, R.L., Krempec, J.A., Clohisy, J.C., McDonald, D.J., Ricci, W.M., Ruh, E.L., et al., 2013. Accuracy of acetabular component position in hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 95, 1760-8.
- Biedermann, R., Tonin, A., Krismer, M., Rachbauer, F., Eibl, G., Stockl, B., 2005. Reducing the risk of dislocation after total hip arthroplasty: the effect of orientation of the acetabular component. *J Bone Joint Surg Br* 87, 762-9.
- Davila, J.A., Kransdorf, M.J., Duffy, G.P., 2006. Surgical planning of total hip arthroplasty: accuracy of computer-assisted EndoMap software in predicting component size. *Skeletal Radiol* 35, 390-3.
- Della Valle, A.G., Padgett, D.E., Salvati, E.A., 2005. Preoperative Planning for Primary Total Hip Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 13, 455-462.
- Dietrich, T.J., Pfirrmann, C.W., Schwab, A., Pankalla, K., Buck, F.M., 2013. Comparison of radiation dose, workflow, patient comfort and financial break-even of standard digital radiography and a novel biplanar low-dose X-ray system for upright full-length lower limb and whole spine radiography. *Skeletal Radiol* 42, 959-67.
- Harris, W.H., 1969. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 51, 737-55.
- Hoch, J.M., Mattacola, C.G., Medina Mckee, J.M., Howard, J.S., Lattermann, C., 2011. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 1396-404.

- Hsueh, M.F., Onnerfjord, P., Kraus, V.B., 2014. Biomarkers and proteomic analysis of osteoarthritis. *Matrix Biol* 39, 56-66.
- Knight, J.L., Atwater, R.D., 1992. Preoperative planning for total hip arthroplasty. Quantitating its utility and precision. *J Arthroplasty* 7 Suppl, 403-9.
- Lecerf, G., Fessy, M.H., Philippot, R., Massin, P., Giraud, F., Flecher, X., et al., 2009. Femoral offset: anatomical concept, definition, assessment, implications for preoperative templating and hip arthroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res* 95, 210-9.
- Lewinnek, G.E., Lewis, J.L., Tarr, R., Compere, C.L., Zimmerman, J.R., 1978. Dislocations after total hip-replacement arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 60, 217-20.
- Li, J., McWilliams, A.B., Jin, Z., Fisher, J., Stone, M.H., Redmond, A.C., et al., 2015. Unilateral total hip replacement patients with symptomatic leg length inequality have abnormal hip biomechanics during walking. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 30, 513-9.
- Malik, A., Maheshwari, A., Dorr, L.D., 2007. Impingement with total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 89, 1832-42.
- Needham, R., Chockalingam, N., Dunning, D., Healy, A., Ahmed, E.B., Ward, A., 2012. The effect of leg length discrepancy on pelvis and spine kinematics during gait. *Stud Health Technol Inform* 176, 104-7.
- Pullen, W.M., Whiddon, D.R., 2013. Accuracy and reliability of digital templating in primary total hip arthroplasty. *J Surg Orthop Adv* 22, 148-51.
- Saberi Hosnijeh, F., Siebuhr, A.S., Uitterlinden, A.G., Oei, E.H., Hofman, A., Karsdal, M.A., et al., 2015. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Res Ther* 18, 81.
- Sariali, E., Klouche, S., Mouttet, A., Pascal-Mousellard, H., 2014. The effect of femoral offset modification on gait after total hip arthroplasty. *Acta Orthop* 85, 123-7.
- Scheerlinck, T., 2010. Primary hip arthroplasty templating on standard radiographs. A stepwise approach. *Acta Orthop Belg* 76, 432-42.
- Shaarani, S.R., Mchugh, G., Collins, D.A., 2013. Accuracy of digital preoperative templating in 100 consecutive uncemented total hip arthroplasties: a single surgeon series. *J Arthroplasty* 28, 331-7.
- Steinberg, E.L., Shasha, N., Menahem, A., Dekel, S., 2010. Preoperative planning of total hip replacement using the TraumaCad system. *Arch Orthop Trauma Surg* 130, 1429-32.
- Verma, P., Dalal, K., 2013. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res* 31, 999-1006.
- Vilim, V., Olejarova, M., Machacek, S., Gatterova, J., Kraus, V.B., Pavelka, K., 2002. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 10, 707-13.
- Wedemeyer, C., Quitmann, H., Xu, J., Heep, H., Von Knoch, M., Saxler, G., 2008. Digital templating in total hip arthroplasty with the Mayo stem. *Arch Orthop Trauma Surg* 128, 1023-9.
- Wretenberg, P., Hugo, A., Brostrom, E., 2008. Hip joint load in relation to leg length discrepancy. *Med Devices (Auckl)* 1, 13-8.

### 3. Hypothesen

Fragestellung 1: Das Hauptziel dieser Studie ist es Unterschiede in der Passgenauigkeit zwischen der konventionellen Prothesenplanung (Röntgen im Liegen und Planungssoftware „TraumaCad®“) und der Prothesenplanung im Stehen mit dem EOS-System (Planungssoftware „hipEOS“) aufzuzeigen. Es wird erwartet, dass die Genauigkeit mittels Prothesenplanung im Stehen (EOS) höher ist als mittels der konventionellen Prothesenplanung im Liegen (Röntgen). Dies heißt, die Abweichung von der präoperativen Planung zu der operativ eingebauten Komponente ist kleiner.

Fragestellung 2: In einem weiteren Schritt möchten wir prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen Statik (EOS) und Dynamik sowohl präoperativ als auch postoperativ gibt. Insbesondere soll der Einfluss der Beinlängendifferenz auf das Gangbild bei Patienten mit Hüftgelenksarthrose untersucht werden.

Es wird erwartet, dass die statischen Befunde der EOS-Aufnahme (Beinlängendifferenz und Achs- bzw. Rotationsfehlstellung) einen Einfluss auf das Gangbild haben und dadurch eine höhere Hüft- und Kniegelenksbelastung nachgewiesen werden kann.

Fragestellung 3: Das prothetische Design und die Positionierung der Komponenten bestimmen die postoperative Stellung der Prothese. Wir erwarten, dass die postoperative Stellung zwischen beiden Gruppen (konventionell Röntgen geplant vs. EOS geplant) Unterschiede aufzeichnen. Wir erwarten, dass die mit EOS geplanten Prothesen eine physiologischere Prothesenstellung aufweisen. Das heißt, die postoperative Beinlängendifferenz und der Schaft-Offset sind näher an den vorhergesagten Werten. Mit zwei weiteren Variablen (Pfannen-Anteversion, Pfannen-Inklination) kann funktionell bewertet werden, wie die Komponenten zueinander sitzen. Hiermit können also auch die Annahmen von Lewinnek erstmals im Stehen bzw. Sitzen überprüft werden.

Fragestellung 4: Mit Hilfe der Serumkonzentration von COMP (cartilage oligomeric matrix protein) soll zunächst der Zusammenhang zwischen diesem Biomarker und den mechanisch-funktionellen Parametern aus der Ganganalyse (Gelenkmomente) untersucht und mit dem Arthrosegrad korreliert werden. Weiterhin soll der Effekt der Prothesenversorgung auf den Verlauf der COMP Konzentration und den Zusammenhang mit der funktionellen Gelenkbelastung (Gelenkmoment) während des Gehens erforscht werden.

#### **4. Zielgrößen**

Hauptzielgrößen Fragestellung 1: Abweichung der Pfannengröße und Schaftgröße zu den tatsächlich operativ eingebauten Komponentengrößen in mm (eine Größenänderung der Pfanne bzw. des Schaftes entspricht in der Regel einer Änderung von 2 mm).

Nebenzielgrößen zu Fragestellung 2: Korrelationen zwischen Statik (Beinlänge, Achsfehlstellung und Rotationsfehlstellung) und Dynamik (Gelenksbelastung, Weg-Zeit Parameter und Bewegungsausmaß beim Gehen).

Nebenzielgrößen zu Fragestellung 3: Schaft-Offset, Beinlängendifferenz, Pfannen-Anteversion und Pfannen-Inklination.

Nebenzielgröße zu Fragestellung 4: COMP Konzentration aus Blutprobe

#### **5. Untersuchungsdesign**

Es handelt sich um eine klinisch prospektive randomisierte Studie.

##### **Vorauswahl der Probanden**

Die Akquirierung der Patienten erfolgt über die ambulante Sprechstunde bzw. während des stationären Aufenthalts in der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH. Patienten, die mit einem künstlichen Hüftgelenk versorgt werden sollen, wird eine Teilnahme an der Studie angeboten insofern die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 9) erfüllt sind. Es werden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine endoprothetische Versorgung des Hüftgelenks indiziert worden ist und auch durchgeführt wird.

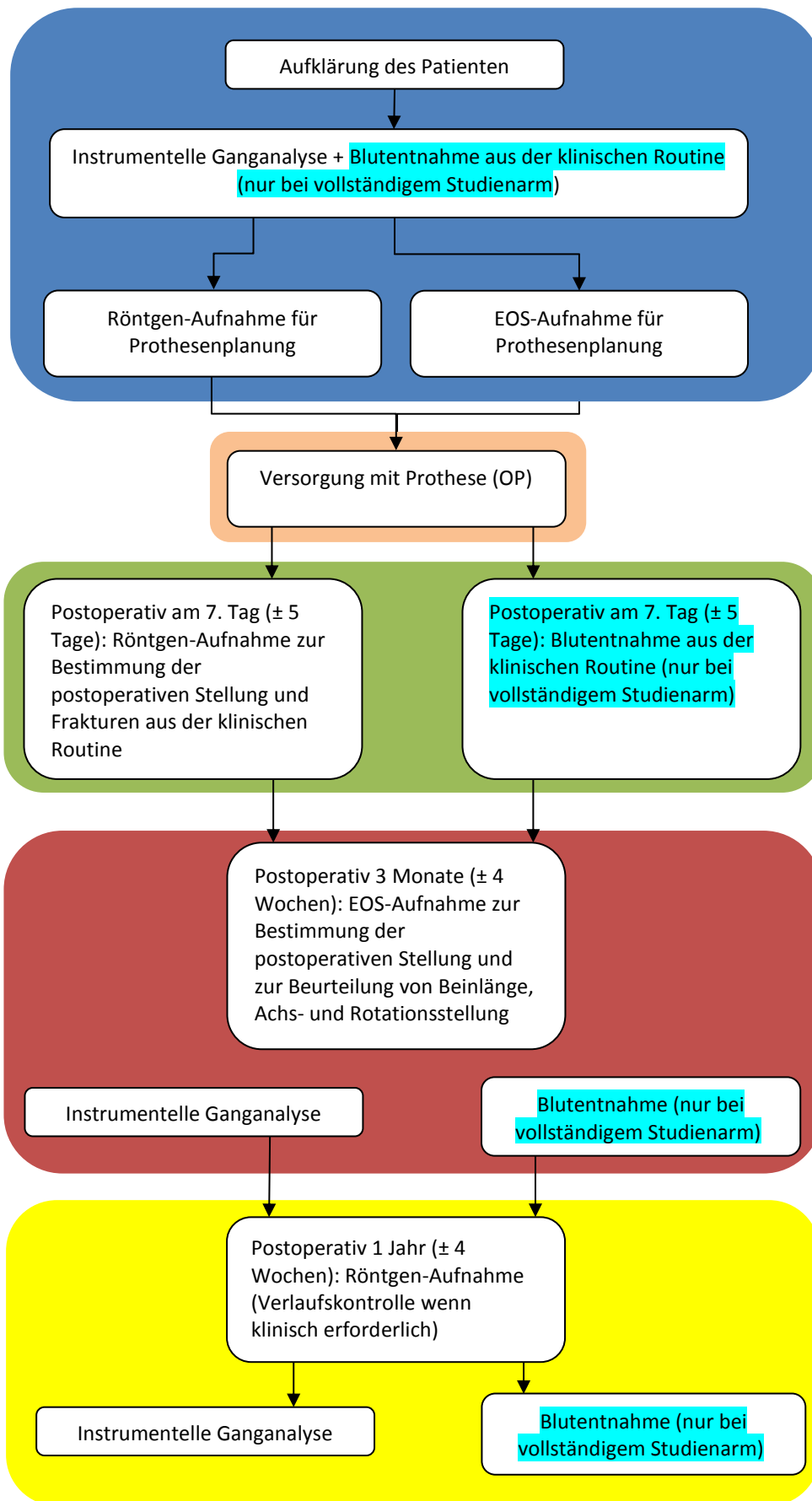
Die Patienten werden in randomisierte Reihenfolge entweder in eine „EOS-Gruppe“ bzw. in eine „Röntgengruppe“ eingeteilt. Die Zuordnung erfolgt nach dem Prinzip der balancierten Randomisierung (permutierte Blöcke gleicher Länge).

##### **Untersuchungszeitpunkte der Patientenstichprobe**

Anmerkung: Alle hier aufgeführten Röntgen bzw. EOS-Messungen werden unabhängig von der Studie durchgeführt. Sie gehören zur klinischen Routine der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH

- Präoperativ: Instrumentelle Ganganalyse + Röntgenaufnahme ODER EOS Aufnahme + Blutentnahme (inklusive COMP Bestimmung) aus der klinischen Routine
- Postoperativ am 7. Tag ( $\pm$  5 Tage): Röntgen Aufnahme (AP-Beckenübersicht) + Blutentnahme (inklusive COMP Bestimmung) aus der klinischen Routine
- Postoperativ 3 Monate ( $\pm$  4 Wochen): EOS Aufnahme im Stehen aus der klinischen Routine + Instrumentelle Ganganalyse. (Wenn klinisch erforderlich wird eine zusätzliche EOS Aufnahme im Sitzen durchgeführt). Alle Patienten, unabhängig vom Studienarm, bekommen routinemäßig nach 3 Monaten eine EOS-Aufnahme zur Bestimmung der postoperativen Stellung der Prothese und zur Beurteilung von Beinlänge, Achs- und Rotationsstellung. Diese EOS-Aufnahme ersetzt die routinemäßige Kontrollaufnahme (konventionelles Röntgen) nach 4-6 Wochen, die die Patienten üblicherweise nach der Reha bzw. nach Vollbelastung erhalten.  
Zusätzliche Blutentnahme zur Bestimmung der COMP Konzentration
- Postoperativ 1 Jahr ( $\pm$  4 Wochen): Instrumentelle Ganganalyse + wenn klinisch erforderlich Röntgenaufnahme oder EOS aus der klinischen Routine  
Zusätzliche Blutentnahme zur Bestimmung des COMP Konzentration

Eine detaillierte Übersicht des Studiendesigns liefert das folgende Ablaufschema:



**Figur 1:** Ablaufschema

## **Versuchsvarianten**

Um die Patientenakquirierung zu optimieren wird den Patienten die Möglichkeit gegeben sich zwischen 2 Studienarmen zu entscheiden:

1. Basis-Studienarm: Die Patienten nehmen zu 3 verschiedenen Messzeitpunkten an der Instrumentellen Ganganalyse teil. Eine zusätzliche Blutentnahme entfällt.
2. Vollständiger Studienarm: Die Patienten nehmen zu 3 verschiedenen Messzeitpunkten an der Instrumentellen Ganganalyse teil. Weiterhin wird zu 4 Messzeitpunkten eine Blutentnahme durchgeführt. Dabei werden bei 2 Messzeitpunkten (präoperativ und 7 Tage ( $\pm 5$  Tage) postoperativ) die Blutproben aus der klinischen Routine verwendet und bei weiteren 2 Messzeitpunkten (3 Monate ( $\pm 4$  Wochen) und 1 Jahr ( $\pm 4$  Wochen)) werden zusätzliche Blutproben entnommen.

## **Röntgen-Aufnahme + Planung (aus der klinischen Routine)**

Die Röntgen-Aufnahme (AP-Beckenübersicht + Lauenstein-Aufnahme) gehören zur klinischen Routine und werden präoperativ für die Prothesenplanung benötigt. Postoperativ am 7. Tag ( $\pm 5$  Tage) wird die Beckenübersicht-Aufnahme sowohl zur Beurteilung der postoperativen Stellung der Prothesen als auch zur Identifikation von Frakturen verwendet (ebenfalls klinische Routine).

Die Röntgen-Aufnahme dauert maximal 15 Minuten. Mit einem Philips DigitalDiagnost (Philips Healthcare, Best, Die Niederlande) beträgt die Röntgenstrahlung ca.  $200 \mu\text{Gy} \times \text{m}^2$ , welche damit weit unter dem durch das Bundesamt für Strahlenschutz publizierten Wert von  $300 \mu\text{Gy} \times \text{m}^2$  liegt (Bundesamt für Strahlenschutz dd. 22. Juni 2010).

Die Röntgen-Aufnahmen werden im Liegen durchgeführt. Die Füße werden dabei um  $10^\circ$  bis  $15^\circ$  nach innen gedreht. Alle präoperativen Aufnahmen werden mit einer 25mm Kugel auf Knochenhöhe kalibriert.

Das Programm TraumaCad® (Brainlab AG, Feldkirchen, Deutschland) wird anschließend benutzt um eine passende Kombination von Kopf, Pfanne und Schaft zu planen.

## **Dreidimensionales Röntgen (EOS) + Planung**

Die EOS-Aufnahme wird präoperativ sowohl für die Prothesenplanung benötigt als auch für die Bestimmung der Beinlänge, Achs- und Rotationsstellung. Zur abschließenden Beurteilung der postoperativen Stellung der Prothese ist 3 Monate postoperativ eine weitere EOS-Aufnahme notwendig.

Diese EOS-Aufnahme wird im Stehen durchgeführt und dauert ca. 20-30 Sekunden. Wenn klinisch erforderlich (Schmerzen oder andere klinische Indikationen) wird eine zusätzliche Aufnahme im Sitzen im postoperativen Verlauf durchgeführt.

Die EOS Aufnahme wird mit dem EOS® System (EOS Imaging, Paris, Frankreich) durchgeführt. Nach einer mündlichen Aufklärung wird der Gonadenschutz angebracht. Nachfolgend wird der Proband in der Kabine, die aus zwei senkrecht aufeinander stehenden Röntgen-Balken besteht, positioniert. Ein Handgriff auf Augenhöhe des Probands dient als Unterstützung beim Stehen. Für die Aufnahme ist es sehr wichtig, dass der Proband  $\pm 30$  Sekunden still steht um keine Bewegungsartefakte in der Aufnahme zu haben.

Insgesamt dauert die EOS-Aufnahme 15 Minuten. Die Röntgenstrahlung beträgt ca. 50 % der gewöhnlichen, konventionellen Röntgenstrahlung (Dietrich et al., 2013).

Für die Prothesenplanung wird über die anteriore und laterale EOS-Aufnahme eine dreidimensionale Rekonstruktion des Körpers mittels sterEOS® angefertigt. Diese Software erlaubt die Visualisierung von Knochenpositionen und Knochenrotationen. In diesem 3D Bild können klinisch relevante Parameter berechnet werden. Auch kann das Bild in hipEOS importiert werden wo dann der künstliche Hüftgelenkersatz geplant werden kann.

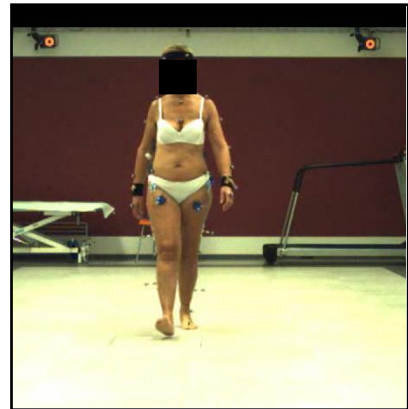
## **Instrumentelle Ganganalyse**

Mit dem VICON Infrarot-Kamerasystem + AMTI Kraftmessplatten zur Messung der Kinematik und Kinetik (untere Extremitäten) im Ganglabor



Die instrumentelle Ganganalyse wird in der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH durchgeführt. Die Probanden werden bei allen Untersuchungen ständig durch den Untersucher beaufsichtigt.

Die instrumentelle 3D-Ganganalyse (Abbildung 1) ist zugelassen als physiologischer Funktionstest in dem Operationen- und Prozedurenschlüssel der internationalen Klassifikation der Prozeduren in der Medizin (OPS). Es handelt sich hierbei um eine schmerzfreie, nicht-invasive Untersuchung. Die Analyse hat keine Nebenwirkungen und verursacht keine Strahlenbelastung. Bei einer Ganganalyse wird mit Hilfe von lichtreflektierenden Hautmarkern sowie zwei Kraftmessplatten die Gangfunktion dreidimensional erfasst. Auf einem Laufsteg von etwa 15 m Länge wird mit 8 Infrarotkameras die Gehbewegung gefilmt.



Die Ganganalyse wird barfuß durchgeführt, dauert ca. 1 Stunde und ist völlig schmerzfrei. Mindestens 15 Schrittzyklen pro Seite werden für die weitere Datenverarbeitung aufgenommen.

### **Erfassung von Beschwerden und Klinische Untersuchung**

Zur Erfassung von Beschwerden und Problemen bei alltäglichen Aktivitäten, die durch das Hüftgelenk verursacht werden wird der Harris Hip Score (Harris, 1969) angewendet. Zusätzlich wird eine klinische Untersuchung (passives Bewegungsausmaß und Muskelfunktionstest der unteren Extremitäten) durchgeführt.

### **Bestimmung des cartilage oligomeric matrix protein (COMP) aus Blutprobe des Patienten**

Die Blutentnahme wird in der Orthopädischen Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH durchgeführt. Die Patienten werden bei allen Untersuchungen ständig durch den Untersucher beaufsichtigt. Die standardmäßige Blutentnahme erfolgt im Sitzen nach einer Ruhephase von mindestens 30 Minuten. Die COMP Serumkonzentration wird mittels eines kommerziell erhältlichen ELISAs (enzyme linked immunosorbent assay) bestimmt.

## **6. Statistik**

### ***Fallzahlschätzung***

Die Hauptzielgröße auf deren Basis die Fallzahlberechnung erfolgt ist der Vergleich zwischen traditioneller Planung (Röntgen, Software TraumaCad®) und Planung mittels EOS® (Planungssoftware hipEOS) (Shaarani et al., 2013). Das Programm BiAS (Ackermann, 1991) ermittelte eine Stichprobengröße von  $n = 60$ , um mit 80%iger Wahrscheinlichkeit im zweiseitigen T-Test für unabhängige Stichproben (Röntgengruppe vs. EOS-Gruppe;  $p < 0,05$ ) Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken. Für die Hauptzielgröße werden keine Drop-Outs erwartet, da ausschließlich Patienten in die Studie einbezogen werden, die nach der präoperativen Planung auch eine Hüftprothese eingebaut bekommen. Die Studie wird daher mit einer Gruppengröße von 30 Probanden in der Röntgengruppe und 30 Probanden in der EOS-Gruppe geplant. Die Effektstärke der Hauptzielgröße beträgt dabei 0,75.

### ***Testverfahren***

**Fragestellung 1:** Um zu prüfen, ob die Genauigkeit mittels Prothesenplanung im Stehen (EOS) höher ist als mittels konventioneller Prothesenplanung im Liegen (Röntgen) werden die Differenzen zu der operativ eingebauten Komponente getestet.

In Abhängigkeit der Anwendungsvoraussetzungen kommen parametrische oder nichtparametrische Prüfverfahren zum Einsatz. Zur Prüfung auf Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Als statistisches Testverfahren um zu prüfen, ob die Differenzen zu der operativ eingebauten Komponente sich unterscheiden wird bei Normal-Verteilten Daten der T-Test bei unabhängigen Stichproben (Röntgen vs. EOS) angewendet. Liegt keine Normalverteilung der Daten vor, wird der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

Fragestellung 2: Um zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen Statik (EOS) und Dynamik gibt werden Korrelationen (Pearson und oder Spearman in Abhängigkeit der Normalverteilung) zwischen den Werten aus der Ganganalyse (Hüft- und Kniegelenksbelastung, maximale Knie- und Hüftflexion) und EOS (Beinlängendifferenz und Achs- bzw. Rotationsfehlstellung) berechnet.

Fragestellung 3: Um zu überprüfen, ob die postoperative Beinlängendifferenz und der Schaft-Offset näher an den vorhergesagten Werten liegen, wird ein T-Test bei abhängigen Stichproben (prä- vs. postoperativ) angewendet bzw. der Wilcoxon-Test durchgeführt.

Fragestellung 4: Um zu prüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Biomarker COMP und den mechanisch-funktionellen Parametern aus der Ganganalyse (Gelenkmomente) gibt werden Korrelationen (Pearson und oder Spearman in Abhängigkeit der Normalverteilung) zwischen der COMP Serumkonzentration und den Werten aus der Ganganalyse (Hüft- und Kniegelenkmomente) berechnet.

Alle statistischen Tests werden zweiseitig und zu einem Signifikanzniveau von 5% durchgeführt. Die biometrische Auswertung wird unter der Betreuung und Beratung von Mitarbeitern des Instituts für Biostatistik und mathematische Modellierung des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität durchgeführt.

## **7. Anzahl der Patienten (siehe Fallzahlschätzung)**

60 Patienten

## **8. Zeitrahmen der Studie**

ca. 18 Monate (Januar 2016 – Dezember 2019)

## **9. Ein- und Ausschlusskriterien**

### Einschlusskriterien Patienten:

- Alter zwischen 30–80 Jahren
- Indikation und Durchführung einer endoprothetischen Versorgung im Hüftgelenk
- Freies Stehen und Gehen ohne Unterstützung von Hilfsmitteln

### Ausschlusskriterien Patienten:

- BMI  $\geq 30$
- Bereits erfolgte Endoprothetik an Hüft-, Knie- oder Sprunggelenk
- ASA-Klassifikation  $> 2$
- Operative Eingriffe am Bewegungsapparat in den letzten 6 Monaten
- Vorausgegangene Gelenkinfekte oder destruierende rheumatoide Arthritis
- Neurologische Erkrankungen (z.B. Morbus Parkinson, Schlaganfall mit Lähmungskomponente, Muskeldystrophie, Epilepsie, Multiple Sklerose, Paraneoplastisches Neurologisches Syndrom (PNS), Tremor, Alzheimer, Chorea, Huntington, Polio, Zerebralparese)
- Verletzungen im Bereich der unteren Extremitäten
- versagte Einverständniserklärung
- Patienten mit fremden (externen) Röntgenaufnahmen, die für die präoperative Prothesenplanung verwendet werden können und somit keine zusätzliche routinemäßige Neuaufnahme notwendig ist.
- Patienten, die die Voraussetzungen für eine EOS-Messung nicht mitbringen. Dazu gehört vor allem die Fähigkeit 10 Sekunden ruhig zu stehen

## **10. Wie werden die Zielgrößen erfasst?**

### **Prothesenplanung**

Die Größen der Hüftgelenkersatz-Komponenten werden bestimmt auf Basis von Röntgen-Aufnahmen im Liegen mittels TraumaCad® Software und auf Basis ein 3D Bild im Stehen (erstellt mit sterEOS®) mittels hipEOS Software. Alle Planungen werden durch einen erfahrenen Orthopäden gemacht (TT). Alle Operationen werden durch einen erfahrenen Orthopäden ausgeführt (AM)

Die Passgenauigkeit wird durch den Vergleich zwischen den präoperativ geplanten Größen der Komponenten (Pfannengröße, Schaftgröße) und der tatsächlich eingebauten Komponenten beurteilt.

### **Bestimmung Prothesenstellung (Beinlänge, Achs- und Rotationsstellung) mittels EOS**

Über ein das 3D Softwareprogramm (sterEOS®) kann eine detaillierte 3D-Rekonstruktion von der gemessenen Person berechnet werden. Jetzt können alle klinisch relevanten Variablen berechnet werden; z.B. eine exakte Beurteilung von Statik, Beinachsen, Beinlängendifferenzen und Beckenfehlstellungen (unter Belastung). Auch können Schaft-Offset, Pfannen-Anteverision und Pfannen-Inklination der Prothese bestimmt werden. Alle Berechnungen für die postoperative Prothesenstellung werden durch einen erfahrenen Orthopäden gemacht (TT).

### **Ganganalyse**

Mit einem computerisierten, dreidimensionalen und synchronisierten 8-Kamera-Videosystem (VICON Motion Systems, Oxford, UK) mit einer Aufnahme Frequenz von 200 Hz werden die kinematischen Daten erfasst. Bei dem angewendeten Messprinzip wird anhand von Markerpositionen an definierten anatomischen Stellen ein segmentales anatomisches Koordinatensystem berechnet und eine Beziehung zu einem an der Lage des Knochens orientierten Referenzrahmen hergestellt. Die Lichtreflexionen der Hautmarker werden von den räumlich und zeitlich aufeinander abgestimmten Kameras aufgenommen. Dabei werden die zweidimensionalen Koordinaten der Mittelpunkte der einzelnen Marker für jedes Kamerabild bestimmt. Daraus können die dreidimensionalen Markerkoordinaten für diejenigen Punkte berechnet werden, die mindestens von zwei Kameras aufgenommen werden. Aus diesen Markerpositionen werden die Gelenkszentren berechnet. Die Gelenksbewegung wird dann als Relativbewegung der Segmentkoordinatensysteme zueinander beschrieben.

Die von außen auf den Körper einwirkenden Kräfte werden mit zwei im Laufsteg eingelassenen Kraftmessplatten der Firma AMTI (Advanced Mechanical Technology, Inc., Watertown, MA, USA) gemessen. Die Aufnahme Frequenz beträgt 1000 Hz, wodurch sich eine hohe zeitliche Auflösung der Kraftkurven ergibt. Durch eine Kombination aus anthropometrischen Informationen, kinematischen Parametern und kinetischen Daten ist es dann möglich, Gelenkmomente sowie die mechanische Leistung in den Gelenken zu bestimmen. Die Gelenkmomente lassen sich mit dem zweiten Newtonschen Gesetz und den Eulerschen Bewegungsgleichungen bestimmen. Dabei werden Momente um jedes Gelenk als Kreuzprodukt des Kraftvektors und des Abstandvektors vom Angriffspunkt dieser Kraft und dem Gelenkszentrum dargestellt. Die mechanische Leistung ergibt sich aus dem Produkt von Gelenkmoment und Winkelgeschwindigkeit.

### **Cartilage oligomeric matrix protein (COMP)**

Die Patienten sollen nach Eintreffen in der Klinik zunächst mindestens 30 Minuten ruhig sitzen, um die Gelenke zu entlasten. Die Blutentnahmen erfolgen mittels Venenpunktion in Standard Serum-Röhrchen jeweils vor der Ganganalyse. Nach 30 Minuten und erfolgter Gerinnung, werden die Proben zentrifugiert und das Serum abgenommen. Das Serum wird dann in Aliquots von 100 µl aliquotiert und dann bei -80°C bis zur weiteren Analyse gelagert.

## **11. Besondere Risiken**

Die Strahlenbelastung dieser Studie ist nicht höher als die Strahlenbelastung durch die konventionellen Röntgenaufnahmen für Patienten, die nicht an der Studie teilnehmen. Die Röntgen-Standard-Prozedur umfasst 2 präoperative Röntgenaufnahmen: Beckenübersicht anterior-posterior und die Lauenstein-Aufnahme. Alternativ wird eine präoperative EOS-Aufnahme durchgeführt,

welche eine niedrigere Strahlenbelastung hat im Vergleich zu einer normalen Röntgenaufnahme. Postoperativ wird nach Vorschrift, unmittelbar nach Implantation der Hüftprothese eine Röntgenaufnahme (AP Beckenübersicht) gemacht. Drei Monate nach Implantation der Hüftprothese wird für diese Studie die in der klinischen Routine standardisierte Röntgenaufnahme durch eine EOS-Aufnahme ersetzt, wiederum mit reduzierter Strahlenbelastung. Ein Jahr nach Implantation der Hüftprothese wird wenn klinisch notwendig eine in der klinischen Routine standardisierte Röntgenaufnahme gemacht.

Zur Bestimmung der COMP Serumkonzentration wird nur eine geringe Menge an Blut benötigt. Bei der Blutentnahme selbst sind keine besonderen Risiken zu erwarten. Es gibt ein sehr geringes Risiko für die Bildung eines Hämatoms und/oder einer Infektion rund um die Einstichstelle. Es werden die üblichen Vorsichtsmaßnahmen bei der Blutentnahme getroffen und die Blutentnahme selbst wird nur von entsprechend medizinisch geschultem Personal durchgeführt.

## **12. Datenschutz**

Für diese Studie erfolgt eine Abspeicherung der Messdaten der Probanden. Auch das Alter wird dokumentiert. Die Daten werden pseudonymisiert. Ausschließlich Studienleiter, Prüfarzte und Untersucher können den erhobenen Daten die jeweiligen Namen zuordnen. Alle anderen Beteiligten (Statistiker) erhalten nur die pseudonymisierten Daten.

## **14. Datum und Unterschrift des Studienleiters und (falls zutreffend) des Biometrikers**

Unterschrift Studienleitung:..... Datum.....