

**Entfernung von Al₂O₃-Restpartikeln von der Oberfläche korundgestrahlter
Titanimplantate durch die ALFREDS-Oberflächenbehandlung
- Effekt auf die Biokompatibilität, Osteointegration und Scherhaftfestigkeit in-vivo -**

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Tobias Johannes Gensior

aus Aachen

Berichter: Privatdozent Dr. med. Hans-Josef Erli
Universitätsprofessor Dr. med. Fritz Uwe Niethard

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Juni 2010

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Teile dieser Dissertation sind publiziert in:

Gensior TJ, Rueger M, Herren C, von Walter M, Erli HJ. The removal of Al₂O₃-particles from grit-blasted titanium surfaces and its effect on biocompatibility, osteointegration and interface strength *in-vivo*. Eur J Med Res 13(Supplement I): 109; 2008

M Rüger, TJ Gensior*, C Herren, M von Walter, R Marx, HJ Erli. The removal of Al₂O₃-particles from grit-blasted titanium implant surfaces. Effects on biocompatibility, osteointegration and interface strength *in vivo*. *Article in press. Acta Biomater.* 2010 Jan 18. [Epub ahead of print]

Weitere Publikationen:

Von Walter M, Herren C, Gensior TJ, Steffens GC, Hermanns-Sachweh B, Jahnen-Dechent W, Rüger M, Erli HJ. Biomimetic modification of the TiO₂/ glass composite Ecopore with heparinized collagen and the osteoinductive factor BMP-2. Acta Biomater. 2008 Jul;4(4):997-1004. Epub 2008 Feb 23.

Herren C, von Walter M, Gensior TJ, Rueger M, Erli HJ. Biomimetic modification of the TiO₂/glass composite Ecopore with heparinized collagen and the osteoinductive factor BMP-2. Eur J Med Res 13(Supplement I): 109; 2008

Präsentationen:

The removal of Al₂O₃-particles from grit-blasted titanium surfaces and its effect on biocompatibility, osteointegration and interface strength *in-vivo*. European Student's Conference (ESC), Berlin, Okt. 2008

Abkürzungsverzeichnis

a.p.	anterior-posterior
Abb.	Abbildung
AES	Auger-Elektronen-Spektroskopie
Al₂O₃	Aluminiumoxid
ALFREDS	ALumina Free Device Surface
ANOVA	ANalysis Of VAriance
BSE	Backscatter-Electron-Microscopy
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CP-Ti	Commercially Pure – Titan
E-Modul	Elastizitätsmodul
et al.	et alii/ aliae/ alia
HA	Hydroxylapatit
HV	Härte auf der Vickers-Skala
i.m.	intramuskulär
OP	Operation
PE	Polyethylen
PMMA	Polymethylmethacrylat
Proben-ID	Probenidentifikationsnummer
R_a	Mittenrauheit
REM	Raster-Elektronen-Mikroskop
R_t	maximale Rautiefe
s.c.	subcutan
TEP	Totale Endoprothese
Ti6Al7Nb	Titan-6-Aluminium-7-Niobium
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel

Inhaltverzeichnis

I. Zusammenfassung	1
II. Abstract	3
1. Einleitung	4
2. Grundlagen	5
2.1 Epidemiologie der Alloplastik des Hüftgelenkes	5
2.2 Grundlagen zu Verankerungsprinzipien in der Hüftendoprothetik	5
2.2.1 Allgemeine Endoprothetik	5
2.2.2 Zementfreie Verankerung und Osteointegration	7
2.3 Primärstabilität zementfreier Implantate	9
2.4 Werkstoffe in der zementfreien Endoprothetik	10
2.4.1 Materialanforderungen und -eigenschaften	10
2.4.2 Orthopädische Biomaterialien im biologischen System – Korrosion	
Passivierung und Gewebsreaktionen	12
2.4.3 Osteointegration orthopädischer Biomaterialien im Vergleich	15
2.5 Oberflächenmorphologie und -rauheit, Oberflächenbehandlung	16
2.5.1 Korundstrahlen („grit-blasting“)	17
2.5.2 Weitere Verfahren zur Oberflächenstrukturierung	18
2.5.3 Verfahrensvergleich	18
2.6 Überlebensrate und Komplikationen bei der TEP des Hüftgelenkes	19
2.6.1 Aseptische Lockerung	20
2.7 Tribologie – Abrieb – Osteolyse – Implantatlockerung	20
2.7.1 Tribologie und Abrieb	20
2.7.2 Abriebpartikel – Osteolyse – Implantatlockerung	21
2.7.3 Drittkörperabrieb	22
2.8 Die Aluminiumoxid-Problematik in der Hüftendoprothetik	22
3. Problemstellung	25
4. Material und Methoden	27
4.1 Studiendesign	27
4.2 Implantatdesign und Oberflächencharakterisierung	27
4.3 ALFREDS-Oberflächenbehandlung	28
4.4 Wahl der Versuchstiere und Versuchsanordnung	31
4.5. Operation	32
4.5.1 Präoperative Versuchsperiode	32
4.5.2 Op-Instrumentarium	33
4.5.3 Operationsvorbereitung, Anästhesie, Lagerung	33

4.5.4 Operationszugang und Implantation der Prüfkörper	34
4.5.5 Postoperative Analgesie und Versuchsperiode	35
4.6 Gewinnung der Untersuchungsproben	35
4.6.1 Sakrifizierung und Entnahme der Femurpräparate	35
4.6.2 Radiologie	37
4.6.3 Präparation und Konservierung der Femurkondylen	37
4.7 Beurteilung des Knochen-Implantat-Verbundes	37
4.8 Mechanische Prüfung der Haftfestigkeit	38
4.8.1 Präparation der Femurkondylen für den Push-Out-Test	38
4.8.2 Ausstoßversuche/ Push-Out-Test	38
4.9 Evaluierung der Osteointegration	39
4.9.1 Histologische Präparation	39
4.9.2 Herstellung der Dünnschliffpräparate	39
4.9.3 Färbung	40
4.9.4 Rasterelektronenmikroskopie	40
4.9.5 Qualitative Auswertung	41
4.9.6 Quantitative Histomorphometrische Analyse der Osteointegration	41
4.10 Statistische Analyse und Methodik	42
5. Ergebnisse	44
5.1 Prä-, intra- und postoperative Versuchsperiode	44
5.2 Radiologische Auswertung	44
5.3 Mechanische Prüfung der Haftfestigkeit/ Push-Out-Test	46
5.3.1 Statistische Evaluation der Push-Out-Versuche	51
5.3.2 Zusammenhang von Push-Out-Kraft, Kraft-Weg-Diagramm und Implantatlage	51
5.4 Evaluierung der Osteointegration	55
5.4.1 Qualitative Analyse	56
5.4.1.1 Qualitativ-Makroskopische Beurteilung des Knochen-Implantat- Verbundes	56
5.4.1.2 Qualitativ-Histologische Beurteilung des Knochen-Implantat- Verbundes	56
5.4.2 Histomorphometrie	60
5.4.3 Statistische Evaluation der Histomorphometrie	64
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	65
6. Diskussion	66
6.1 Diskussion der Methodik	66
6.2 Diskussion der Ergebnisse	69

6.2.1 Push-Out	69
6.2.2 Histologie	74
6.2.3 Histomorphometrie	75
7. Schlussfolgerungen und Ausblick	80
Literaturverzeichnis	82
Anhang	96

Danksagung

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Lebenslauf

I. Zusammenfassung

EINLEITUNG. In der zementfreien Hüftendoprothetik werden Titanimplantate mit Al_2O_3 korundgestrahlt, um die Oberfläche aufzurauen und die Osteointegration zu verbessern. Das verwendete Al_2O_3 wird als Restpartikel in die Oberfläche eingebettet und bedeckt je nach Hersteller 25% bis 40% der Implantatoberfläche. Diese Partikel gelangen in den Gelenkspalt, verursachen Abrieb der Prothesenkomponenten und erhöhen die Metall-Ionen-Freisetzung. Losgelöste Al-Ionen induzieren osteolytische Enzyme, $\text{TNF-}\alpha$ und hemmen die Zelldifferenzierung. Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung entfernt bis zu 96% der Al_2O_3 -Restpartikel von der Implantatoberfläche ohne die Mikropographie zu beeinträchtigen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die ALFREDS-Oberflächenbehandlung in-vivo zu evaluieren, um ihre Biokompatibilität, Effekte auf die Osteointegration und die Scherhaftfestigkeit im Kaninchenmodell zu analysieren. Als Referenz dienten konventionell korundgestrahlte Oberflächen.

METHODEN. 76 Al_2O_3 -korundgestrahlte CP-Ti- und Ti6Al7Nb-Zylinder wurden in die distalen Femora von 38 Kaninchen implantiert und 28 oder 56 Tage nach der Operation untersucht. Jeweils die Hälfte der Implantate eines Werkstoffes wurden durch ALFREDS gereinigt. Die Oberflächenrauheit und -zusammensetzung wurden mittels Energy-Dispersive-X-ray (EDX), Back-Scattering-Electron (BSE) und non-contact-profilometry kontrolliert. Anschließend wurden Röntgenaufnahmen von jedem Implantat angefertigt und es erfolgte eine manuelle Testung der Implantatstabilität. Die mechanische Scherhaftfestigkeit der Knochen-Implantat-Grenzfläche wurde an 40 Implantaten durch einen Pushout-Test ermittelt. 36 Proben wurden histologisch und rasterelektronenmikroskopisch (REM) untersucht. Das Ausmaß der Osteointegration wurde computerassistent histomorphometrisch quantifiziert. Statistische Berechnungen erfolgten mittels ANOVA.

ERGEBNISSE. Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung zeigte sich in der verblindeten histologischen und REM-Analyse vollständig biokompatibel. Alle Oberflächen wiesen zu beiden Standzeiten (28/56 Tage) Knochenregeneration auf, ohne Unterschiede im Knochen-Implantat-Interface oder Hinweise auf Entzündungsreaktionen. Radiologisch und histologisch konnten bei zwei konventionell Al_2O_3 -korundgestrahlten Proben Lockerungszeichen in Form von Osteolysen und Knochenresorptionen nachgewiesen werden. Unabhängig vom Implantatmaterial zeigten die Al_2O_3 -bereinigten Implantate in der Histomorphometrie eine über die Standzeit signifikant bessere Osteointegration ($p=0.015$). Im Gegensatz dazu war die mechanische Verankerung und die Scherhaftfestigkeit der konventionell behandelten Implantate zu allen Standzeiten höher ($p=0.06$). Es bestand keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Implantatmaterialien. Ti6Al7Nb-Implantate waren besser osteointegriert ($p=0.21$) und erzielten höhere Scherhaftfestigkeiten ($p=0.19$).

SCHLUSSFOLGERUNG. Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung entfernt effektiv Al_2O_3 von Implantatoberflächen. Dies resultiert in einer reduzierten Scherhaftfestigkeit, aber einer über die Zeit signifikant besseren Osteointegration. Diese Technologie ist biokompatibel und könnte klinische Langzeiterfolge bieten, da praktisch keine Partikel mehr in den Gelenkspalt gelangen können. Zur Determinierung des Effektes auf die Osteointegration und die Implantat-Überlebenszeit sind klinische Langzeitstudien erforderlich.

II. Abstract

BACKGROUND. Cementless endoprosthetic devices are grit-blasted with Al_2O_3 particles to increase surface roughness and enhance the implants' osseous integration. Grit blasting leads to an embedding of Al_2O_3 particles which subsequently cover 24% to 42% [1,2] of total surface area. Dislocated into the joint space, Al_2O_3 causes abrasive wear of arthroplastic devices and increases metal-ion release. Apart from third-body wear, Al_2O_3 particles activate macrophages and inhibit bone formation. The ALFREDS-surface treatment removes approx. 96% of residual Al_2O_3 particles from implant surfaces, while retaining the original micro-topography. The aim of the present in-vivo study was to investigate the new surface treatment and its effect on osseous integration applied to two different metals, with a conventional grit-blasted surface serving as control.

METHODS: 76 cylinders of Al_2O_3 -blasted cpTi or Ti6Al7Nb were implanted into the distal femoral metaphysis of 38 rabbits and harvested 28 days or 56 days after surgery. Half of the implants of each raw material were cleaned with the ALFREDS surface treatment. Surface roughness and composition were controlled by Energy-Dispersive-X-ray, Back-Scattering-Electron and non-contact-profilometry. Manual testing of the implant stability and radiographs were performed for each implant. The mechanical strength of the implant-bone interface was quantified on 40 implants using a pushout test. 36 samples were investigated histologically and by scanning electron microscopy (SEM). Computer-assisted histomorphometry was applied to quantify the amount of osteointegration. Statistical analysis was performed with ANOVA.

RESULTS. Blinded histological and SEM analysis revealed the ALFREDS treatment to be fully biocompatible. All surfaces exhibited early bone repair, without differences of the implant-bone interface or inflammatory reaction at any time point (28/56 days). Radiographs and histology showed signs of osteolysis in 2 conventional Al_2O_3 -blasted implants. In histomorphometry, the Al_2O_3 -free implants exhibited a significantly higher percentage of osteointegration ($p < 0.015$), irrespective of implant material. Contrastingly, push-out testing revealed consistently higher shear stresses and mechanical interlocking of the conventional, grit-blasted implants at both time points ($p = 0.06$). No statistical significant differences were found between the two raw materials, but Ti6Al7Nb-implants achieved better osteointegration ($p = 0.21$) and higher shear stresses ($p = 0.19$).

CONCLUSIONS. The ALFREDS-surface treatment effectively removes particulate Al_2O_3 from implants. This leads to reduced mechanical interlocking, but significantly higher osteointegration. The technology is biocompatible and could provide long-term clinical benefits, as particle shedding into the joint space is virtually eliminated. Clinical studies are required to determine long-term effects on implant survival.

1. Einleitung

Die primäre Implantation einer Hüftendoprothese zählt zu den häufigsten operativen Eingriffen²². Der Erfolg des künstlichen Hüftgelenkersatzes wird dabei unter anderem an der Dauerhaftigkeit der Implantatverankerung gemessen. Grundsätzlich stehen sich die Implantatverankerung unter Verwendung von Polymethylmethacrylat (PMMA) und der zementfreie Einbau von Endoprothesen gegenüber. Voraussetzung für eine dauerhafte Fixation und schmerzfreie Funktion zementfreier Prothesen im Knochen ist die Osteointegration⁵⁶. Aufgrund der hohen Biokompatibilität und Korrosionsresistenz haben sich Titan und Titanlegierungen für die Produktion zementfreier Implantate bewährt⁵⁴. Zur Verbesserung der knöchernen Integration der Titanimplantate wurden unterschiedliche Verfahren entwickelt, um die Oberflächenrauheit einzustellen und zu vergrößern. Die Technik des Korundstrahlens mittels Aluminiumoxid ist eine der meist verwendeten. Dieses Verfahren liefert exzellente Ergebnisse, kann auf alle Titanwerkstoffe angewendet werden und ist darüber hinaus kosteneffektiv^{55,182}.

Publikationen aus der Zahnheilkunde und Orthopädie/ Unfallchirurgie belegen, dass die Aluminiumoxidpartikel aus dem Korundstrahlprozess auf der Oberfläche der Endoprothese verbleiben^{11,13,41,51,58,124,125,135,176} und bei der Implantation in den Gelenkspalt zwischen die artikulierenden Flächen gelangen können¹³. Dort verstärken sie als Drittkörper erheblich den Verschleiß der Prothesenkomponenten und führen zur Produktion von Abriebpartikeln. Dieser Vorgang gilt als eine der Hauptursachen für die aseptische Lockerung zementfreier Endoprothesen^{11,12,106,118,121,124,139}. Neben dieser Problematik ist auch die Bioverträglichkeit von Aluminiumoxid und dessen Auswirkungen auf das Gewebe noch nicht ausreichend gesichert. Einige Studien geben Anlass für eine kritische Einschätzung^{13,14,25,38,47,54,61,105,117,118,120,127,128,138,179}. Die aseptische Lockerung wird für 74,9% aller Hüftgelenksrevisionen verantwortlich gemacht¹⁵³ und limitiert die Überlebensrate der Implantate. Revisionsoperationen sind neben der wirtschaftlichen und zeitlichen Aufwendigkeit, äußerst belastend für den Patienten. In Zeiten wirtschaftlich knapper Ressourcen und evidenzbasierter Medizin hätte eine Steigerung der Überlebensrate von Prothesensystemen weitreichende Konsequenzen für das Patientenkollektiv und das Gesundheitssystem.

Die Aufklärung und Beseitigung der Abriebproblematik stellt einen wichtigen Bestandteil in der Reduktion der Revisionsrate dar. Das gilt insbesondere für die Gruppe junger und aktiver Patienten, die wegen höherer Verschleiß- und Versagerraten in besonderem Maße von einer Steigerung der Überlebensrate profitieren würden.

Der Endoprothesenhersteller und -entwickler Smith & Nephew Orthopaedics AG, Aarau, Schweiz hat in dem Projekt „ALFREDS“ eine neuartige Oberflächenbehandlung für zementfreie Titanprothesen entwickelt, mit der bis zu 96% der Aluminiumoxidrestpartikel auf der Oberfläche von korundgestrahlten Implantaten entfernt werden können. So soll langfristig

der Drittkörperverschleiß, die Produktion von Abriebpartikeln und damit die aseptische Lockerung reduziert werden.

In der vorliegenden Studie werden im Kaninchenmodell in-vivo die Auswirkungen der ALFREDS-Behandlung auf die Osteointegration, die Scherhaftfestigkeit und ihre biologische Verträglichkeit evaluiert, um den klinischen Einsatz vorzubereiten.

2. Grundlagen

2.1 Epidemiologie der Alloplastik des Hüftgelenkes

Der künstliche Hüftgelenkersatz stellt einen der bemerkenswertesten medizinischen Fortschritte des letzten Jahrhunderts dar. Seit der klinischen Etablierung dieses Verfahrens vor mehr als 40 Jahren sind über 6 Millionen Eingriffe weltweit durchgeführt worden^{15,16}. Inzwischen liegt die Anzahl an jährlich implantierten Hüftendoprothesen bei ca. 500.000 europaweit, davon 150.000-180.000 allein in Deutschland²². Das entspricht einem jährlichen Gesamtumsatz von 620.000.000 \$¹²². Bei Revisionsoperationen muss sogar das Doppelte veranschlagt werden. Nach Frankel et al.⁵¹ haben in England 107 von 1000 Männern und 173 von 1000 Frauen nach eigenen Angaben Hüftschmerzen. Die Prävalenz derjenigen Hüftgelenkserkrankungen, die eine Operation rechtfertigen liegt bei 15,2 auf 1000 Einwohner (Alter 35 bis 85 Jahre). Die entsprechende jährliche Inzidenz wird auf 2,23 % geschätzt. Bei einem Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von ≥ 75 Jahren liegt die Prävalenz bei Männern bei 5,2 %, bei Frauen sogar bei 8,8%¹⁷².

Auch zukünftig ist infolge der demographischen Entwicklung und des zunehmenden Lebensalters mit einem Anstieg des notwendigen künstlichen Hüftgelenkersatzes zu rechnen⁸. Dixon et. al.⁴⁰ prognostizieren allein für England einen Anstieg der Anzahl an primären Eingriffen um 22% bis zum Jahre 2010. Diese Zahlen lassen nicht nur die medizinische Bedeutung erahnen, die Verbesserungen und Optimierungen in der Endoprothetik haben, sondern auch die weitreichenden wirtschaftlichen Folgen, mit denen in den nächsten Jahrzehnten zu rechnen ist.

2.2 Grundlagen zu Verankerungsprinzipien in der Hüftendoprothetik

2.2.1 Allgemeine Endoprothetik

Eine „totale Endoprothese“ (TEP) besteht aus den Komponenten Prothesenpfanne mit Pfanneninlay, Prothesenstiel und Prothesenkugel, die aus unterschiedlichen Materialien aufgebaut sein können (Abb. 1).

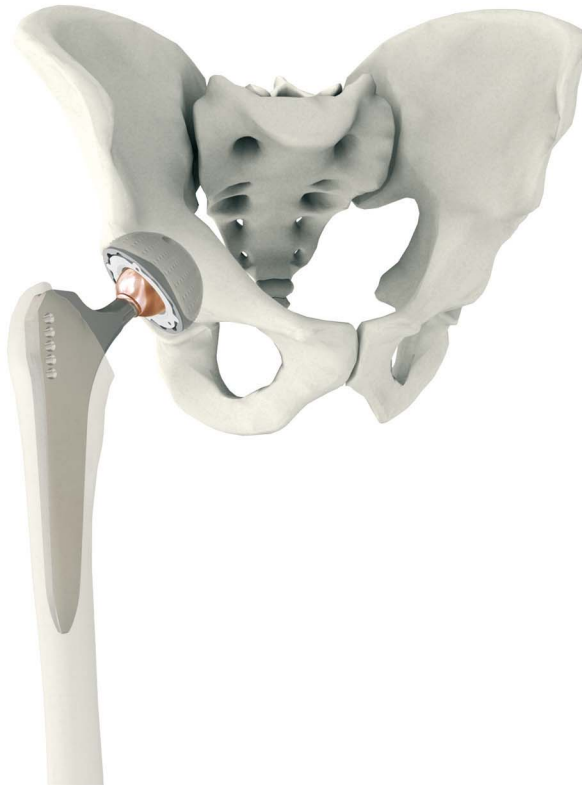


Abb.1 Schema einer zementfreien TEP, bestehend aus einem SL®-Stiel und einer EP-FIT®-Pfanne mit einer Keramik-Polyethylen-Paarung [mit freundlicher Genehmigung von Smith & Nephew Orthopaedics AG]

Das Ziel beim künstlichen Ersatz des Hüftgelenkes muss nach Breusch et al.²² eine dauerhafte Fixation und schmerzfreie Funktion aller Prothesenkomponenten im Knochen und die Minimierung des Abriebs zwischen den Gleitpartnern

sein. Bei der Fixierung eines Implantats im Knochen unterscheidet man drei Phasen¹⁷⁵. Damit ein Implantat schmerzfrei funktioniert und optimale Kraftübertragung garantiert, muss es bereits bei der primären oder initialen Fixation, also unmittelbar postoperativ, so rigide im Knochen verankert werden, dass an den Grenzflächen keine Bewegung stattfinden kann^{81,119}. Diese erste Phase der **primären Fixation** dauert 2-3 Monate und hängt grundlegend von der Operationstechnik ab¹⁷⁵. Die Implantation einer Hüftendoprothese hat erhebliche Verletzungen im Bereich des Implantatbettes zur Folge. Knochenmarksräume, Knochenmark, Knochenspongiosa und angrenzende –kompakta werden frakturiert und nekrotisch. Im Anschluss an diese Verletzungen beginnt der Heilungsprozess. In dessen Verlauf wird nekrotisches Gewebe resorbiert und ersetzt durch neuen, vitalen Knochen, der dann erst die endgültige, dauerhafte Verankerung des Implantats gewährleistet. Dieser Vorgang ist vergleichbar mit der Knochenbruchheilung nach einer Fraktur^{35,108} und wird auch als „Einheilung des Implantats“ bezeichnet¹⁷².

In Anlehnung an den oben beschriebenen Begriff der primären Fixation, ist eine **sekundäre Fixation** dann erreicht, wenn eine dauerhafte knöcherne Integration der Endoprothese erfolgt ist. Diese Phase dauert die ersten Jahre nach der Implantation an und läuft prinzipiell bei allen Implantationstechniken ab, unabhängig davon, ob zementierte oder zementfreie Implantate zum Einsatz kommen. Dennoch bestimmt die Fixationsart das Ausmaß dieses Vorganges^{169,170}.

Die beschriebenen Vorgänge zur sekundären Fixation beginnen unmittelbar im Anschluss an die Implantation der Prothese. Aus dieser Tatsache wird klar, dass eine dauerhafte Fixierung nur

dann möglich ist, wenn die primäre Fixation qualitativ ausreicht, um trotz Umstrukturierung des Knochens ausreichende Stabilität zu bieten. Das ist Voraussetzung für einen nahtlosen Übergang in die sekundäre Fixation.

Die ursprüngliche Biomechanik und Statik der Hüfte ändert sich als Konsequenz der Implantation einer Hüftprothese. Die grundlegenden Überlegungen zu den Kraftverhältnissen im Hüftgelenk stammen von Pauwels 1973. Pauwels definierte als charakteristische Belastung den Einbeinstand in einem zweidimensionalen statischen Modell. Als Ergebnis fand er, dass eine gleichmäßige Verteilung der Belastung über die Gelenkflächen des Femurkopfes und des Acetabulums nur dann erreicht werden kann, wenn die Gelenkskraft durch das Zentrum des Acetabulums verläuft. Beim gesunden Hüftgelenk ist dies die von Pauwels als „sourcil“ beschriebene subchondrale Verdichtungszone des Pfannendaches^{116,147}. Die abgewandelte Biomechanik bei endoprothetisch versorgten Hüftgelenken ist nach Kummer⁸⁶ dabei entweder auf eine veränderte Position dieses Zentrums, der Beinlänge, der Länge des Femurhalses oder des Kollodiaphysenwinkels zurückzuführen. Ehemals lastübertragende Skelettabschnitte, wie z.B. der Hüftkopf, werden entfernt und durch das Implantat ersetzt. Dieses wird in verbleibenden Knochenteilen verankert, die bis dahin anders belastet wurden. Entsprechend des Wolff'schen Gesetzes wird an den Stellen, an denen das Implantat die Last in den Knochen einleitet, Knochen neu gebildet, während er an nichtbelasteten Stellen abgebaut wird. Diese sogenannten „hot spots“⁸⁶ der Kraftübertragung hängen in erheblichem Maße vom Prothesendesign ab, das folglich den natürlichen Verhältnissen weitestgehend Rechnung tragen sollte.

Folge dieses Remodellings des Knochens ist die **tertiäre Fixation** des Implantats, bei der neben Design auch das Vorliegen von Abriebpartikeln, Osteolysen, Qualität der verwendeten Materialien und Gewebereaktionen des Patienten eine Rolle spielen. Die Umbauvorgänge des Implantatbettes, bei denen Abriebpartikel eine ganz wesentliche Rolle spielen, können aber auch noch Jahre nach einer erfolgreichen Operation eine Implantatlockerung herbeiführen¹⁶⁷.

2.2.2 Zementfreie Verankerung und Osteointegration

Die zementfreie Implantation von Hüftendoprothesen wurde 1964 im orthopädischen Department des Redhill and Dorking Hospital, England, wieder eingeführt. Sie etablierte sich besonders in den letzten 15 Jahren und ist heute aus der Endoprothetik nicht mehr wegzudenken. Um eine gute Fixation ohne PMMA zu erreichen ist es von grundlegender Bedeutung, dass ein An- oder sogar Einwachsen von Knochen an die Prothese ermöglicht wird. Dazu muss das Implantat spezielle Oberflächeneigenschaften aufweisen. Es findet, im Gegensatz zur zementierten Technik, keine rein mechanische Verzahnung von Knochen,

Zement und Implantat statt, sondern eine sogenannte *biologische Fixation*¹⁰⁸. Kontakt besteht nur am Knochen-Prothesenstiel-Interface.

Oberstes Ziel jeder zementfreien Implantation einer Endoprothese ist die zuverlässige, permanente **Osteointegration** in das knöcherne Implantatlager. Dieser Begriff geht auf Brånemark^{20,21} zurück, der ihn histologisch als direkte Auflagerung von Knochen auf die Implantatfläche definierte. Es muss also eine lastübertragende Fixation des Implantats ohne Zwischenschaltung einer fibrösen Bindegewebsschicht gegeben sein. Zusätzlich zum direkten Knochen-Implantat-Kontakt soll das periprotehetische Knochengewebe entsprechend der Größe und Richtung der einwirkenden Kräfte strukturiert sein. Nach Schenk¹³² und Steinemann¹⁴⁸ erlaubt das erst die funktionelle Eingliederung des Implantats in das Skelettsystem und gewährleistet eine langfristige Sekundärstabilität. Das Ausmaß der Osteointegration wird dabei von einer Reihe von Einflussfaktoren bestimmt, die sowohl biomechanischer, als auch biologischer Herkunft sind^{13,22,45,107,108,115,135}.

Biomechanische Faktoren:

1. Primärstabilität
2. Prothesendesign
3. Prothesenmaterial
4. Oberflächenmorphologie
5. Verankerungs- und Operationstechnik
6. Tribologie und Abrieb

Biologische Faktoren:

1. Qualität des Knochens
2. Belastung des Knochens
3. Abstoßungsreaktionen
4. Abrieb

Das Ergebnis dieses Zusammenwirkens ist dann die Biologische Fixierung des Implantats. Wie in 2.2.1 beschrieben, ist dieser Vorgang vergleichbar mit der Heilung einer Knochenfraktur und lässt sich in drei Phasen unterteilen^{35,108,157,169}:

1. Initialphase/ Entzündungsphase
2. Reparationsphase
3. Stabilisationsphase/ Remodelling

In der Initialphase werden durch die Operation Verletzungen im knöchernen Implantatlager erzeugt. Dabei werden vasoaktive Amine freigesetzt, Fibringerinnsel erzeugt, Makrophagen wandern ein und es wird ein initiales Granulationsgewebe gebildet. Gleichzeitig proliferieren lokale, pluripotente Stammzellen aus dem Periost und aus den endostalen Abschnitten der Markhöhle, an denen das Implantat anliegt¹⁵⁸. Dieser Prozess beginnt innerhalb von 8 bis 12h nach der Implantation. Die folgenden Phasen überschneiden sich dann im weiteren Verlauf der Einheilung des Implantats. In den ersten 1-2 Wochen bildet sich Geflechtknochen, der innerhalb von 8 Wochen durch Lamellenknochen ersetzt wird. Durch einen stetigen physiologischen

Umbau wird eine orientierte, mineralisierte Knochenstruktur erzeugt, die den Bereichen stärkerer und schwächerer Belastung angepasst ist.

Tabelle 1

Der biologische Prozess der Osteointegration einer Endoprothese (analog einer Frakturheilung)
[modifiziert nach: Morscher E.W. *Noncemented Total Hip Replacement - International Symposium Tübingen 1990*; 48-60¹⁰⁸]

Zeit	Phase	Histologie	
3-7 Tage	Entzündung	Blut, Blutgerinnsel ↓ Osteoprogenitorzellen, Mesenchym ↓ fibrös-kollagenes Bindegewebe ↓	osteogenes Mesenchym ↓ ↓ ↓
2-3 Wochen	Reparation	Unreifer Geflechtknochen Knochenmarksformierung ↓	
6 Wochen		Einlagerung von Kalziumkristallen Unreife Knochentrabekel ↓	
2 Jahre		Lamellenknochen, strukturell und funktionell ausgerichtet ↓	
>2 Jahre	Remodelling	Remodelling	

Auf zellulärer Ebene ist die spontane Adhäsion von Osteoblasten an der Implantatoberfläche Voraussetzung für eine knöcherne Integration. Dabei ist neben der Mikrorauheit auch die chemische Zusammensetzung und Topographie der Oberfläche, Anwesenheit von Kontaminationen, Dicke und Struktur der Oxidschicht, sowie deren chemische Stabilität entscheidend für die Biokompatibilität^{79,131,173}. Dabei gilt grundsätzlich, dass der Grad der Osteoblastenadhäsion korreliert mit der Ähnlichkeit der chemischen Implantatoberfläche zur natürlichen Knochenstruktur. Ist diese gegeben, so ist eine dauerhafte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen Knochengewebe und Implantatoberfläche möglich. Auch die einwirkenden mechanischen Kräfte steuern die Osteoneogenese. Druck führt zu Knochenbildung, Scherkräfte zu fibrocartilaginärem Gewebe und Dehnungskräfte zu Bindegewebe¹⁰⁸.

2.3 Primärstabilität zementfreier Implantate

Die primäre Stabilität einer Endoprothese ist die wichtigste Voraussetzung zur dauerhaften Fixation, Osteointegration und damit Funktion¹⁰⁶. Bei zementierten Systemen ist die Primärstabilität und mechanische Verzahnung des Implantats im Moment der Implantation

gegeben. Die fehlende stabilisierende Wirkung des Knochenzements erfordert daher eine zementfreie Technik, die ebenfalls Primärstabilität garantiert. In zahlreichen Studien konnte der negative Einfluss von Mikrobewegungen zwischen 1-1000 μm auf die Osteointegration gezeigt werden. Jasty et al.⁷² testeten 1997 im Hundemodell, inwiefern unterschiedliche hohe Mikrobewegungen zwischen Knochen und Implantat die Osteointegration beeinflussen. Die maximale Mikrobewegung, die noch eine knöcherne Einheilung zulässt, liegt demnach bei 40 μm . Kienapfel et al.⁸⁴ bestätigten diese Aussage und fanden ein Knocheneinwachsen zwischen 40 μm und 56 μm Mikrobewegung. Bei Mikrobewegung von 75 μm und 150 μm kam es hingegen zur Bildung von Bindegewebe. Um eine hohe primäre Stabilität zu erreichen, wurde das Konzept der „Press-Fit Verankerung“ entwickelt. In der Endoprothetik versteht man darunter die Verankerung eines steifen Körpers in einem leicht unterdimensionierten elastischen Körper. Dieses Verankerungskonzept ermöglicht eine Kraftübertragung zwischen Implantat und Knochen über die gesamte Oberfläche des Prothesenstiels oder der Pfanne und damit eine gute knöcherne Integration. Durch Press-Fit werden Scherkräfte reduziert und eine Unterbrechung des Dauerdruckes verhindert, die beide durch Bindegewebsbildung eine Osteointegration beeinträchtigen⁸⁸. Ist mechanische Ruhe an der Knochen-Implantat-Grenzschicht gegeben, so können Blutgefäße und damit Knochengewebe an das Implantat an- oder einwachsen. Dadurch verstärkt sich die Haftung und die durch Press-Fit erreichte Primärstabilität geht über in Sekundärstabilität.

2.4 Werkstoffe in der zementfreien Endoprothetik

2.4.1 Materialanforderungen und -eigenschaften

Werkstoffe, aus denen Implantate hergestellt werden, bezeichnet man als Biomaterialien, da sie im biologischen Milieu eingesetzt werden. Obwohl auch Polymere und Keramiken vermehrt in der Orthopädie und Unfallchirurgie eingesetzt werden, haben sich Metalle aufgrund ihrer Materialeigenschaften über Jahrzehnte als bevorzugte Biomaterialien bewährt. Metalle eignen sich aufgrund ihrer Härte, Korrosionsresistenz, Bruchstabilität, Formbarkeit, und Biokompatibilität insbesondere für lastübertragende Prozesse, wie Frakturfixierungen oder Gelenkersatz.

Metallische Implantatwerkstoffe und -bauteile sollten aus den langen klinischen Erfahrungen bestimmten Anforderungen genügen¹⁷³. Sie sollten *mechanisch fest* sein, eine dauerhafte Kraftübertragung zwischen Implantat und Körpergewebe gewährleisten, sowie eine knochenähnliche Implantatfestigkeit aufweisen. Außerdem müssen Implantate aus *korrosionsbeständigen*, elektrochemisch stabilen Werkstoffen bestehen, damit korrosive Schäden vermieden werden. Weiterhin müssen Implantate *biokompatibel* sein, sodass keine

Unverträglichkeiten zwischen technischem und biologischem System entstehen. Das umfasst einerseits die Implantatstruktur, die in Formgebung (Design) und molekularem Aufbau an das mechanische Verhalten des Empfängerorgans angepasst sein muss. Andererseits muss die Implantatoberfläche chemisch, physikalisch, biologisch und morphologisch kompatibel sein. Die *Biofunktionalität* muss gegeben sein, ebenso wie die *Verfügbarkeit* und *Formbarkeit*.

Aufgrund dieser Anforderungen und der klinischen Erfahrungen haben sich für den klinischen Einsatz folgende Metalle durchgesetzt:

1. Austenitische Stähle
2. Kobalt-Basislegierungen
3. CP (commercially pure) - Titan und Titanlegierungen

Austenitische Stähle werden in der Medizin bevorzugt für chirurgische Instrumente benutzt. Obwohl viele verschiedene Typen Stahl zur Verfügung stehen, wird am häufigsten Stahl 316 LV (ASTM F138, F139), grade 2 gebraucht. Dieser enthält 16-19% Chrom, 12-14% Nickel und 2-4% Molybdän. Um die *in-vivo*-Korrosion zu verringern wird der Kohlenstoffgehalt unter 0,03m% eingestellt. Das „L“ in der Bezeichnung 316L steht für „low“ und zeigt den niedrigen Kohlenstoffanteil an, während das „V“ für „vacuum“ steht, unter dem der Stahl geformt wird.

Kobalt-Basislegierungen finden seit der Entwicklung von Zahnersatzmaterialien 1929 in der Dentalchirurgie Anwendung. In der Orthopädie und Unfallchirurgie werden CoCrMo-Legierungen entweder für den künstlichen Gelenkersatz oder die interne Fixation von Frakturen eingesetzt. Die Zusammensetzung der einzelnen Komponenten dieser Legierung variiert dabei in Abhängigkeit vom Hersteller. Neben Kobalt (60-75m%), Chrom (24-30m%) und Molybdän (3-6m%), setzen sie sich auch aus geringeren Mengen (<1m%) Nickel, Eisen, Wolfram, Mangan und auch Kohlenstoff zusammen. In der Endoprothetik kommen heutzutage Gusslegierungen aus CoCrMo (ASTM F75), sowie Schmiedelegierungen aus CoCrMo (ASTM F799), CoCrWNi (ASTM F90) und CoNiCrMoTi (ASTM F562) zum Einsatz. Der handelsübliche Name der CoCrWNi-Legierung ist Haynes Stellite 25 (HS25) (Union Carbide and Carbon Corporation, USA), wobei bei gewalzten Paarungen der Buchstabe „W“ für „wrought“ in die Legierungsbezeichnung angefügt wird. Die stärkste erhältliche Co-basierende Legierung ist die CoNiCrMoTi-Legierung.

Titan und Titanlegierungen wurden 1940 zunächst für die Flugzeugindustrie entwickelt^{23,62}. Doch schon kurz darauf fanden sie Einzug in die orthopädische Chirurgie. Mit Beginn der kommerziellen Erzeugung von Titan wurden rund 20 verschiedene Titanlegierungen hergestellt

und untersucht. Für die medizinische Anwendung haben sich dabei reines Titan (commercially pure (CP) Titan, grade 4) und die Legierungen Ti6Al4V und Ti6Al7Nb bewährt.

Bei *CP-Titan (ASTM F67)* handelt es sich um ein unlegiertes Titan mit einem Reinheitsgrad von 98.9-99.6m% Ti mit geringer Konzentration an Verunreinigungselementen (max. 0.40m% O, max. 0.10m% C, max. 0.05m% N, max. 0.5m% Fe, max. 0.0125-0.015m% H). Insbesondere die Sauerstoffkontamination beeinflusst die Ermüdungsstabilität, Druck- und Zugfestigkeit dabei signifikant. Darum wird CP-Titan in Abhängigkeit vom Sauerstoffgehalt nochmals in vier Reinheitsgrade (grade 1 bis grade 4, ASTM) unterteilt. Bei einem Sauerstoffgehalt von 0.18m% (grade 1, ASTM) ist die Druckfestigkeit 170 MPa, während bei dem üblicherweise eingesetzten grade 4 CP-Titan ein Sauerstoffgehalt von 0,40m% mit einer Druckfestigkeit von 485 MPa einhergeht. Auch die Zugfestigkeit steigt mit zunehmenden Sauerstoffgehalt an. Die Ermüdungsstabilität hängt dagegen von den anderen Verunreinigungselementen ab.

Die Titanlegierung *TiAl6V4 (ASTM F136)* besteht aus 88.3-90.8m% Ti, 5.5-6.5m% Al, 3.5-4.5m% V und geringen Konzentrationen an Verunreinigungselementen (max. 0.13m% O, max. 0.80m% C, max. 0.05m% N, max. 0.25m% Fe, max. 0.0125m% H). Insgesamt weist reines Titan im Vergleich zu den Titanlegierungen eine höhere Zähigkeit auf. Durch Zulegieren von Vanadium und Aluminium und einer nachträglichen Wärmebehandlung können jedoch eine höhere Festigkeit und verbesserte Ermüdungseigenschaften erreicht werden.

Bei *TiAl6Nb7 (ASTM F1295)*, auch als Protasul-100 bekannt, handelt es sich um die erste vanadiumfreie Titanlegierung. Spezielle Schmiedetechnologien erzeugen hohe Festigkeitswerte. Zudem ist diese Legierung äußerst korrosionsbeständig. Eine Übersicht über häufig verwendete Materialien gibt Tabelle 2.

Tabelle 2

Physikochemische Eigenschaften der gebräuchlichsten orthopädischen Biomaterialien [ergänzt und modifiziert aus: Hallab, Jakobs, Katz *Biomaterials Science* 2004; 527-555⁶²]

Material	ASTM Designation	Handelsname (Beispiele)	E-Modul [Gpa]	Zugfestigkeit [N/mm ²]	Bruchdehnung [%]	Dauerfestigkeit [N/mm ²]	Durchbruch-Potential [V]
Stainless steel	F 138	AISI 316L Protasul S30	190	792	43-45	241-820	0.2-0.7
Co-Cr-Legierung	F 75	Protasul – 2 Vitallium C	210-253	448-841	4-14	207-950	0.42
	F 90	Vitallium W	210	448-1606	10-22	586-1220	0.42
CP-Titan	F67	CSTi	110	485	16-18	300	>2.4
TiAl6V4	F136	Protasul-64 Tivanium	116	897-1034	8	620-689	>2.0

2.4.2 Orthopädische Biomaterialien im biologischen System – Korrosion, Passivierung und Gewebsreaktionen

Die physikochemischen Eigenschaften von Biomaterialien bestimmen das Verhalten in biologischen Systemen. Zwischen Empfängergerewebe und –flüssigkeiten sowie dem Implantatwerkstoff bestehen chemische Wechselwirkungen. Diese Interaktion setzt einen Austausch von Ionen zwischen der Metalloberfläche und dem biologischem Gewebe voraus. Die Körperflüssigkeit wirkt dabei als komplexer Elektrolyt, was zur Bildung eines galvanischen Elementes führt. Dadurch können Ionen in das Körpergerewebe abgegeben werden und es kommt zur *Korrosion*. Dabei stellt die Geschwindigkeit der Korrosion ein direktes Maß für den Grad der Interaktion zwischen Implantat und Empfängergerewebe dar¹⁷³. Sehr korrosionsbeständige Implantate führen demnach nur zu schwachen Interaktionen mit dem umgebenden Gewebe und werden deshalb bevorzugt eingesetzt.

Ausmaß und Art der Korrosion metallischer Implantate bestimmen die biologischen Reaktionen des Gewebes, die wie folgt unterteilt werden:

- **Osteointegration**
- **Fibröse Einkapselung**
- **Fremdkörperreaktion/ Toxische Reaktion**

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Beständigkeit eines Implantates ist der Vorgang der *Passivierung*. Wenn metallische Ionen in Lösung gehen, entstehen schwerlösliche Reaktionsprodukte wie Metallhydroxide und -oxide. Diese formen spontan einen festhaftenden, undurchlässigen Schutzfilm auf der Implantatoberfläche. Dieser Passivierungsfilm kann weitere Oxidation oder Transport von metallischen Ionen und/ oder Elektronen verhindern. Dazu müssen jedoch spezielle Eigenschaften gegeben sein. Der Film muss kompakt sein, vollständig das Implantat bedecken und die molekulare Struktur muss die Wanderung von Ionen durch die Passivierungsschicht limitieren. Weiterhin muss der Metalloxidfilm stabil sein und darf auch nicht bei mechanischer Beanspruchung oder Abrasion abreißen⁶².

Rostfreie Stähle bilden einen Passivfilm, der die allgemeine Korrosion verhindert. Jedoch ist dieser relativ anfällig für Verunreinigungen und mechanische Einflüsse, sodass er durchbrochen werden kann. Auch veränderte Umgebungseigenschaften, z.B. hohe Chloridkonzentration, beeinflussen drastisch die Korrosion und können eine Repassivierung unmöglich machen. Diese Eigenschaften führen zu einer deutlich geringeren Beständigkeit von Stahl gegenüber Korrosion im Vergleich zu CoCr-Legierungen oder Titan. Insbesondere im biologischem Medium und in Proteinlösungen konnte eine Beschleunigung der Korrosion nachgewiesen werden¹²⁶.

Gegenüber allgemeiner, flächiger Korrosion sind *CoCrMo-Legierungen* nur gering anfällig, da sie eine Passivierungsschicht bilden, die vorwiegend aus $\text{Cr}(\text{PO}_4)$, Orthophosphat genannt, und $(\text{Cr}_2\text{O}_3)\text{CoO}$ besteht⁶². Die Korrosionsrate wurde *in vivo* bestimmt und liegt mit $26\gamma\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ im Bereich von Titan, dessen Rate in einer körperanalogen Flüssigkeit $30\gamma\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ beträgt¹⁷³. Trotzdem tritt bei *CoCrMo-Legierungen* eine erhöhte Konzentration an Metallionen im Blut auf, die in Relation zur Bewegung des Gelenkes sogar ansteigt. Untersuchungen von Böhler et al.¹³ zeigten, dass Gewebsreaktionen auf diese Co-Legierungspartikel durch Makrophagenreaktionen mit basophilen Granulationen charakterisiert sind, die sich in Pseudosynovia und Neokapseln der Umgebung des Gelenkes befinden. Teilweise entstehen sogar ausgedehnte Lymphozyten- und Plasmazellinfiltrate im periprotetischen Gewebe, die zu Lymphfollikeln aggregieren können. Aufgrund dieser Ergebnisse werden biologische Reaktionen auf Co-basierenden Legierungen und damit seine Biokompatibilität kritisch in der Literatur gesehen. Nach Plenck et al.¹²⁰ ist die Inertheit dieser Legierungen als geringer einzuschätzen als die anderer Materialien für artikulierende Oberflächen. Eine Akkumulation dieser Ionen bzw. der gebildeten Metallkomplexe im Körpergewebe gilt in Langzeitanwendungen als nicht unbedenklich^{13,14,120}. *In vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Partikel mit einem Durchmesser von $<10\mu\text{m}$ sogar zelltoxisch wirken können und bei vergleichbarer Partikelgröße einer *Ti6Al4V*-Legierung eine stärkere Zellschädigung verursachen¹⁷³.

CP-Titan und Titanlegierungen weisen eine ähnlich niedrige Korrosionsrate auf wie die *CoCrMo*-Paarungen. Auch hier ist die Ausbildung eines Passivierungsfilms entscheidend für die Beständigkeit des Implantats. Mittels Auger-Elektronen-Spektroskopie (AES) wurde bei der *Ti6Al4V*-Legierung eine Titanoxidschichtdicke von $83\pm 12\text{ \AA}$ und bei *CP-Titan* von $32\pm 8\text{ \AA}$ ermittelt, wobei die Dicke keinen Einfluss auf den Grad der Osteoblastenadhäsion und die Morphologie hat¹⁷³. Neben dem stabilsten Hauptbestandteil TiO_2 kommen regelmäßig auch andere stöchiometrisch mögliche Kombinationen, wie Ti_3O oder Ti_3O_2 , vor. Bei den Legierungen werden außerdem noch Al_2O_3 , V_2O_5 sowie Nb_2O_5 gebildet. Letzteres zeichnet sich im Vergleich zu Vanadiumoxid insbesondere durch höhere chemische Stabilität, weniger Löslichkeit und höhere Biokompatibilität aus und wird daher bevorzugt in Legierungen eingesetzt¹⁵². Auslagerungen von *Ti6Al4V* und *Ti6Al7Nb* in der Rückenmuskulatur von Kaninchen zeigten nach 6 Monaten keine Veränderung der Passivierungsschicht bei der niobiumhaltigen Legierung, wohingegen die Vanadiumoxidschicht bereits nach 3 Monaten nur noch elektronenmikroskopisch nachweisbar war¹⁴⁰. Im Vergleich zu *CoCrMo*-Legierungen oder austenitischem Stahl weist der Passivierungsfilm von Titan eine fünf- bis zehnfache Stabilität auf. Weitere Vorteile sind die rasche Repassivierung nach lokalen Schäden der Oxidschicht, geringe Löslichkeit von Titanoxid, Ähnlichkeit der dielektrischen Konstante zu der von Wasser

und ein isoelektrischer Punkt, der nur wenig kleiner als der physiologische pH ist¹⁵².

Auch die mechanischen Eigenschaften von Titan haben sich als vorteilhaft erwiesen. Der E-Modul von Knochenkortikalis beträgt in stark belasteten Skelettabschnitten 40.8 GPa. Während rostfreier Stahl ein E-Modul von 190 GPa aufweist, sind es bei Kobalt basierenden Legierungen bereits 210-253 GPa. CP-Titan weist mit 110 GPa ein etwa halb so großes E-Modul auf. Die daraus resultierende geringere Steifigkeit hat eine bessere Anpassung an die elastischen Eigenschaften des Knochens und einen geringeren „stress-shielding“-Effekt zur Folge.

2.4.3 Osteointegration orthopädischer Biomaterialien im Vergleich

Respektive der oben beschriebenen Gewebereaktionen und Eigenschaften von rostfreiem Stahl scheint es nicht verwunderlich, dass eine knöcherne Integration nur schwer zu erreichen ist. Histologische Auswertungen nach Implantation zeigen in der Regel Einkapselung durch vitales, fibröses, nicht-vaskularisiertes Bindegewebe. Eine Entzündungsreaktion wird nicht beobachtet, obwohl das Kapselgewebe, insbesondere bei Stahlschrauben, mit Makrophagen, Riesenzellen und teilweise mit Lymphozyten infiltriert ist⁶². Die Zytokompatibilität und Osteokonduktivität von rostfreiem Stahl wird in der Literatur daher als gering eingestuft. Studien dokumentieren im Vergleich zu Titan oder Titanlegierungen eine geringere Zellproliferation¹⁷⁸.

Über den direkten knöchernen Einbau von CoCr-Legierungen besteht in der Literatur Uneinigkeit. Osborn¹¹⁴ und Wagner¹⁶² verneinen aufgrund mangelnder Biokompatibilität die direkte Osteointegration, während dies durch Bobyn^{20,21}, Cameron²⁷, Cook³⁶ und Linder^{92,93} nachgewiesen werden konnte. Ein Vergleich der Histologie von Titan- und CoCr-Implantaten ergab, dass eine direkte össare Integration der CoCr-Implantate zwar möglich, aber wesentlich schwieriger zu erreichen ist. So dokumentierten Cook et al.³⁶ bei porösgesinterten CoCrMo Oberflächen mit einer Partikelgröße von 180 bis 500µm oftmals die Bildung einer dünnen Bindegewebsschicht zwischen Implantat und mineralisiertem Knochen.

Im Gegensatz dazu wird die Fähigkeit des Knochens, Titan-/legierungen unter Aussparung eines fibrösen Interfaces einzubauen, einheitlich bestätigt. Der Grund ist die besondere Chemie der Titanoberfläche. An die äußerst stabile Passivoxidschicht binden im wässrigen Milieu spontan Wasserstoff- und Hydroxylionen (OH⁻). Durch diese *Chemisorption* stellt sich auf jeder Titanoberfläche ein amphoterer Charakter ein¹⁴⁰. Durch die Bindung körpereigener Aminosäuren wird eine frühe Osteoneogenese ermöglicht⁹⁶.

Die besondere Stellung des Biowerkstoffes Titan hinsichtlich der Osteointegration im Vergleich zu anderen Implantatmaterialien, insbesondere der CoCr-Legierungen, konnte sowohl tierexperimentell, als auch durch klinische Untersuchungen bestätigt werden. Gondolph-Zink⁵⁶

stellte im Kaninchenmodell fest, das HA-beschichtete und porous-coated Ti6Al4V-Implantate unter belasteten Bedingungen nach 12 Wochen eine signifikant höhere Knochen-Implantat-Kontaktzone aufwiesen als CoCrMo-Gussimplantate mit einer Spongiosastruktur. Auch Jinno et al.⁷⁴ fanden beim direkten Vergleich korundgestrahlter Oberflächen von Ti6Al4V- und Co-Cr-Implantaten bei biomechanischen Push-Out-Tests signifikant höhere Ausstoßwerte für die Titanlegierung. Klinische Nachuntersuchungen dokumentieren ebenfalls bessere Ergebnisse für Titanbeschichtete Implantate. Gemäß Bourne et al.¹⁷ klagten 13% von 110 Patienten mit CoCr-„beads“-gesinterten Hüftgelenksstielen über Oberschenkelschmerzen im ersten postoperativen Jahr und 23% im zweiten Jahr. Im Vergleich dazu lagen die Raten bei 105 Patienten mit titanplasmabeschichteten Stielen mit 7% im ersten und 3% im zweiten Jahr deutlich niedriger. Besonders eindrucksvoll verdeutlicht ein Fallbericht von Bloebaum et al.¹⁰ aus dem Jahre 1991 die überlegene Position von Titan. Zwei explantierte zementfreie Knieprothesen des gleichen Patienten wurden post-mortem histologisch evaluiert. Die linke, titanbeschichtete Prothese zeigte nach 19monatiger Liegezeit eine Osteointegration von 67%. Bei der CoCr-„beads“-gesinterten Oberfläche der rechten Knieprothese betrug die Osteointegration nach 25 Monaten Liegezeit lediglich 9%. Eine Osteoblastenaktivität fehlte.

Zusammenfassend stellen Titan und Titanlegierungen, zumindest nach aktuellem Kenntnisstand, aus physikochemischer und biologischer Sicht, die am besten geeigneten Biomaterialien für die zementfreie Alloplastik dar. Die Erwartungen konnten durch Tierexperimente und klinische Studien bestätigt werden und verdeutlichen die überlegene Stellung.

2.5 Oberflächenmorphologie und -rauheit, Oberflächenbehandlung

Der unmittelbare Kontakt zwischen Knochen und Implantat findet an der Implantatoberfläche statt. Voraussetzung für die Osteointegration ist daher eine spontane Adhäsion von Osteoblasten, da nur dann eine Anlagerung von extrazellulärer Matrix erfolgen kann. Eine dauerhafte Osteointegration beinhaltet demnach eine direkte strukturelle und funktionelle Verbindung zwischen lebendem Knochengewebe und Implantatoberfläche (Abb. 2).

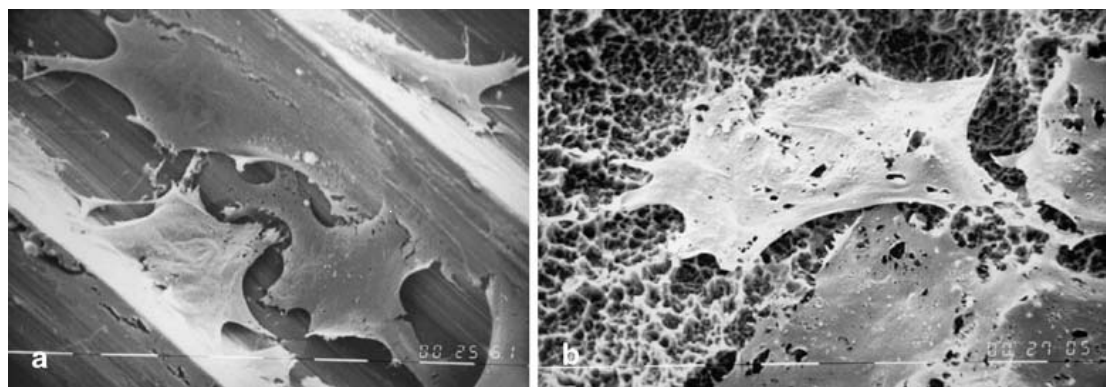


Abb. 2 Rasterelektronenmikroskopische Darstellung von osteoblastären Zellen auf einer a) ILI- („immediated loaded implant“) und b) SLA-Titanoberfläche [aus: Filies et al., MKGChir 2005; 9: 24-28⁵⁰]

Neben den technischen Aspekten der Oberfläche (Biokompatibilität, Korrosionsbeständigkeit, mechanische Eigenschaften) bestimmt die Oberflächenmorphologie grundlegend die Güte dieser Verbindung. Ein wichtiges Kriterium ist dabei die *Oberflächenrauheit*. Üblicherweise wird als arithmetisch gemittelter Parameter die *Mittenrauheit* R_a zur Charakterisierung einer Implantatoberfläche angegeben. Alternativ kann die *gemittelte Rautiefe* R_z , der *maximale Rauheitspeak* R_{max} oder die *maximale Rauheitstiefe* R_t profilometrisch bestimmt werden.

Den Einfluss der Oberflächenmorphologie untersuchten zahlreiche Autoren. Goldberg et al.⁵⁵ dokumentierten, dass korundgestrahlte Titanoberflächen mit einer Rauheit von R_a 3 μm einen doppelt so hohen Knochenkontakt und sechsmal höhere Ausstoßkräfte im Vergleich zu polierten Titanimplantaten erzielten. Mindestens fünf Vorteile einer stärkeren Rauheit werden in der Literatur beschrieben³⁷:

- vergrößerte Oberfläche des Implantats
- verbesserte Osteoblastenhaftung
- Steigerung der Osteointegration
- Verbesserte biomechanische Interaktion von Knochen und Implantat
- Steigerung der Primär- und Rotationsstabilität

Osteoblasten haben eine Länge von etwa 10 μm . Ist die R_a signifikant größer als 10 μm , so erscheint die Oberfläche für diese Zellen glatt¹⁸. Daher untersuchten verschiedene Studien die optimale Oberflächenrauheit^{12,36,55,151,166}. Dennoch bleiben die genauen Werte undefiniert. In einer Metastudie mit über 32 Studien dokumentierte Cooper³⁷ jedoch, dass eine größere Rauheit allgemein einhergeht mit erhöhter Scherfestigkeit und einem statistisch signifikant erhöhtem Knochen-Metall-Kontakt. Empirisch konnte eine Mittelrauheit R_a von 4 bis 7 μm (je nach Hersteller) als optimal ermittelt werden.

Aus diesem Grund wurden diverse Verfahren entwickelt, um die Rauheit der Oberfläche einzustellen und damit die Osteointegration zu verbessern.

2.5.1 Korundstrahlen („grit-blasting“)

Die Aufrauung von metallischen Implantaten kann durch Abrasivkörner aus weißem Edelkorund in Medizinqualität erreicht werden, die mittels Druckluft auf die Implantatoberfläche geschossen werden. Korund steht für die Keramik Al_2O_3 , deren Härte bei über 2000 HV liegt. Abb.3a zeigt die harten und kantigen Körner in 30-facher Vergrößerung, Abb. 3b dasselbe in 100facher Vergrößerung.

Als Grundmaterial werden CP-Titan, Ti6Al4V oder Ti6Al7Nb verwendet, die durch einen mehrstufigen Reinigungs- und Trocknungsprozess im Anschluss an das Korundstrahlen von Restpartikeln befreit werden. Infolge des Beschusses mit Edelkorund kommt es, neben der

Oberflächenaufräufung, zu einer Kaltverfestigung der Oberfläche. Ebenso soll die Ermüdungsfestigkeit gesteigert werden¹³⁵. Die REM-Aufnahme (Abb.8, Material und Methoden 4.3) zeigt die Morphologie einer korundgestrahlten Titanoberfläche (Rauheit R_a 4-6 μ m).

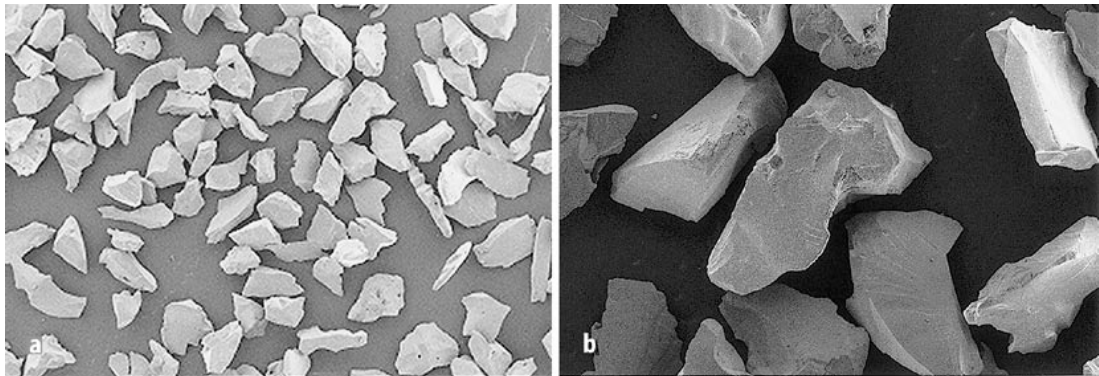


Abb.3 Kantige Abrasivkörner aus Edelmetallkorund, Vergr. 30:1 (a) und Vergr. 100:1 (b) [aus: Schuh et al., Orthopäde 2004; 33: 905-910¹³⁸]

2.5.2 Weitere Verfahren zur Oberflächenstrukturierung

Unter den thermischen Spritzverfahren hat sich das *Plasmaspritzen* für die Herstellung von Oberflächenbeschichtungen durchgesetzt. In der Implantologie hat sich dabei insbesondere die Hydroxylapatit(HA)- und Titanbeschichtung bewährt. Dabei ist es möglich durch verschiedene Verfahrensparameter (z.B. Vakuumplasma-Spritzen) Rauheit, Reinheit, Pulvereintrag, Schichtdicke, Porosität und Morphologie zu kontrollieren. Weitere Möglichkeiten sind *elektrochemische Abscheidung* von Kalziumphosphat oder *Sintern* zur Herstellung von porösbeschichteten Oberflächen (z.B. „beads“-Sinterung, „fibre metal“). Zur Makrostrukturierung sind Ätzverfahren oder Gussverfahren möglich, die aber keine Mikrostrukturen erzeugen (Porengröße >400 μ m) und deshalb weniger zur Steigerung der Osteoblastenadhäsion geeignet sind.

2.5.3 Verfahrensvergleich

Goldberg et al.⁵⁵ untersuchten im Kaninchenmodell den Knochen-Implantat-Kontakt und die Scherhaftfestigkeit von korundgestrahlten, „fibre-metal“ gesinterten und polierten Titanimplantaten. Dabei zeigte sich im Vergleich nach 3, 6 und 12 Wochen Liegezeit durchgehend eine signifikant höhere Osteointegration der korundgestrahlten Oberfläche. Auch die Scherhaftfestigkeit war signifikant höher im Vergleich zur polierten Oberfläche, während bei den „fibre-metal“-Implantaten trotz geringerem Knochenkontakt ähnlich hohe Ausstoßkräfte ermittelt wurden. In der Literatur wird einheitlich gezeigt, dass der höchste Knochenkontakt allerdings durch Beschichtung mit Hydroxylapatit (HA) erzielt wird^{25,56,82}. Teilweise konnten Knochen-Implantat-Kontakte von bis zu 70% für HA-Beschichtungen gemessen werden. Trotz

dieses intensiveren Knochenimplantatverbundes wiesen Gondolph-Zink⁵⁶ und Inadome⁷¹ in Push-Out-Versuchen eine niedrigere Scherhaftfestigkeit für HA-Beschichtungen im Push-Out-Versuch nach. Ursächlich wird dafür eine Delamination der Plasmaschicht gesehen.

Klinische Erkenntnisse bestätigen die tierexperimentellen Ergebnisse. So untersuchten Lintner et al.⁹⁶ 17 korundgestrahlte Titanhüftgelenkspfannen. Es zeigte sich, dass die raue Oberfläche durch Eindrehen der Pfanne mit einer Schicht aus Knochendebris und Blut überzogen wird, was die Osteointegration infolge vitaler Zellen und Wachstumsfaktoren fördert. Ein Vergleich von Reintitan-Schraubpfannen mit glatter und aufgerauhter Oberfläche ergab eine Überlebensrate von 98,7% nach 9-10 Jahren Liegezeit für die korundgestrahlte Pfanne³⁹. Dies übertraf die Rate der glatten Schraubpfannen. Auch Zweymüller et al.¹⁸² erreichten exzellente Osteointegration korundgestrahlter Ti6Al7Nb-Hüftgelenksstiele. Die 15-Jahres Überlebensrate betrug 98%⁶⁰. In einem Fall wurde sogar eine knöcherne Integration bei einer 100-jährigen Patientin mit Osteoporose dokumentiert⁹⁰.

2.6 Überlebensrate und Komplikationen bei der TEP des Hüftgelenkes

Durch die außerordentlich hohe Zahl an Hüftgelenkoperationen ist der künstliche Ersatz des Hüftgelenkes zu einem Routineeingriff geworden. Die mit diesem Eingriff verbundenen Probleme und Komplikationen sind jedoch längst nicht beseitigt. Revisionsoperation, um gelockerte Prothesen zu ersetzen, machen immer noch einen großen Anteil elektiv durchgeführter TEPs am Hüftgelenk aus¹⁴¹. In Schweden erforderten 2005 5,9% aller durchgeführten TEPs eine Revision. Das schwedische Hüftarthroplastie-Register¹⁵³ erfasst seit 1979 alle durchgeführten TEPs. Die 14-Jahres-Überlebensrate zementierter Prothesen liegt demnach bei 88,7%. Zementfreie Implantate kommen auf 71,9% und Hybridprothesen auf 77,2%. Neuere Studien zu zementfreien Implantaten zeigen jedoch auch hier eine Überlebensrate von 98% innerhalb von 15 Jahren⁶⁰. Damit entsprechen zementfreie Implantate der Forderung der National Institutes of Health¹¹⁰, nach der ein Prothesensystem eine Überlebensrate von mindestens 95% nach 10 Jahren aufweisen muss, um dessen Einsatz weiterhin rechtfertigen zu können.

Das Scheitern einer TEP kann diverse Ursachen haben (Tabelle 3). Dabei spielen intra- und postoperativen Komplikationen eine untergeordnete Rolle. Infektions- und Thromboseprophylaxe konnten diese Risiken stark vermindern. Die Häufigkeit von Frühinfektionen liegt in vielen Kliniken bei weniger als 1%.

Andererseits bleiben einige Hauptprobleme ungelöst. Die Hauptkomplikation in der Endoprothetik hinsichtlich der Langzeitüberlebensrate eines Implantates ist die **aseptische Lockerung** nach einer initial erfolgreich verlaufenden Primärimplantation. Diese wird für

74,9% aller Hüftgelenks- und 44% aller Kniegelenksrevisionen in Schweden verantwortlich gemacht¹¹⁰.

Tabelle 3

Ursachen für Revisionsoperationen 1979-2005 [The Swedish Hip Arthroplastic Register, Annual Report 2005¹⁵³]

Ursache	Anzahl	Prozent [%]
Aseptische Lockerung	15.195	74,9
Dislokation	1.484	7,3
Tiefe Primärinfektion	1.453	7,2
Knochenfraktur	1.161	5,7
Technische Fehler	525	2,6
Prothesenbruch	306	1,5
Diverse Gründe	109	0,5
Schmerzen	66	0,3
Gesamt	20.299	100

2.6.1 Aseptische Lockerung

In der Literatur werden mehrere Theorien zur Ursache und Ablauf der aseptischen Lockerung beschrieben. Diese basieren überwiegend auf empirischen Ermittlungen und vereinzelt auf Tiermodellen. Dabei resultieren alle Hypothesen letztendlich in einer Gemeinsamkeit: **Osteolyse**. Lineare, entlang des Implantates verlaufende, fokale, herdförmig auftretende Knochenresorptionen oder Kombinationen führen zu einer Erweiterung des knöchernen Implantatlagers und resultieren dann in einer Endoprothesenlockerung. Insbesondere die mechanische Stabilität leidet unter der Verringerung der Knochenwandung.

Oh und Harris¹¹³, sowie Bobyn und Engh⁴⁶ machten „*stress-shielding*“ infolge veränderter Kraftverhältnisse zwischen Femur und Implantat als Hauptursache für Implantatlockerungen aus. Mikrobewegungen zwischen Prothese und Knochen¹³⁰, hoher Flüssigkeitsdruck durch gelockerte Implantate^{4,95}, Endotoxine¹²⁵, sowie individuelle Ursachen¹⁰¹, wie genetische Variationen werden ebenfalls diskutiert. Die dominanteste und anerkannteste Theorie zur aseptischen Lockerung ist aber die von Harris⁶⁵ 1976 und Willert¹⁶⁸ 1977 beschriebene *particle-disease* als Folge von Verschleiß und Abrieb der Prothesenkomponenten.

2.7 Tribologie – Abrieb – Osteolyse – Implantatlockerung

2.7.1 Tribologie und Abrieb

Zum Verständnis des Einflusses von Abriebpartikeln auf den Pathomechanismus der aseptischen Lockerung ist es von entscheidender Bedeutung die grundlegenden

Zusammenhänge der Tribologie von künstlichen Gelenken zu kennen. Tribologie ist die Lehre der Wechselwirkung zwischen sich berührenden und gegeneinander bewegenden Grenzflächen von Festkörpern, deren Anfänge schon auf Leonardo Da Vinci (1425-1519) zurückgehen. Im allgemeinen tritt bei dieser Bewegung ein Widerstand auf, der als *Reibung* bezeichnet wird. Dieser kann durch *Schmierung* vermindert werden. Bei schlechter Schmierung tritt in der Regel ein *Verschleiß* auf.

Ein menschliches Gelenk ist technisch gesehen ein tribologisches System, bestehend aus je einem Festkörper (Femurkopf und Acetabulum) und einer strukturviskösen Flüssigkeit (Synovia). Dieses System wird durch eine Membran abgedichtet (Gelenkscapsel). Ein gesundes, natürliches Hüftgelenk hat eine besonders gute Schmierung und arbeitet unter Normalumständen verschleißfrei. Diese Situation ändert sich mit der Implantation einer Endoprothese. Durch Verwendung technischer Werkstoffe unter den im Körper vorliegenden Belastungsverhältnissen wird nur eine partielle Schmierung möglich. Somit besteht immer ein direkter Kontakt zwischen den einzelnen Prothesenkomponenten, der neben einer massiv erhöhten Reibung auch einen Verschleiß der eingesetzten Werkstoffe unabwendbar macht. Dieser Verschleiß resultiert in der Freisetzung von *Abriebpartikeln*, die sich, je nach Gleitpaarung, in Material, Größe, Form und Härte unterscheiden. Die drei vorherrschenden sind Metall-, Zement- und Polyethylenpartikel.

2.7.2 Abriebpartikel – Osteolyse – Implantatlockerung

Viele Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob und in welchem Ausmaß die Entstehung von Abriebpartikel die aseptische Lockerung beeinflusst. In einem Review über die aktuellen und älteren Erkenntnisse zur aseptischen Lockerung beschreiben Sundfeldt et al.¹⁵⁰ eine multifaktorielle Genese. Unbestritten aber bleibt die besondere Bedeutung der *particle-disease*. Es besteht eindeutig eine Korrelation zwischen Abriebpartikeln, Osteolyse und Implantatlockerung^{41,57,68-70,75,98,133,164}. Dowd et al.⁴² zeigten den Zusammenhang zwischen PE-Abrieb und Osteolyse sogar in einer klinischen Studie. Der genaue Mechanismus bleibt im Einzelnen noch ungeklärt. Kleine Mengen von Abriebpartikel scheinen nicht zu Komplikationen zu führen. Bei stärkerem Verschleiß hingegen überschreitet die Menge der anfallenden Partikel möglicherweise die Fähigkeit des umgebenden Gewebes, diese zu eliminieren. Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen sammeln sich an und bilden Granulome. So wiesen Kim et al.⁸³ partikelspeichernde Makrophagen in der Neokapsel nach. Im weiteren Verlauf wird auch Gewebe in der weiteren Umgebung des Gelenkes, z.B. Knochenmark, in die Partikelspeicherung mit einbezogen. Auch hier bilden sich Fremdkörpergranulome. Diskutiert wird eine partikelstimulierte Freisetzung von osteoblastenhemmenden und osteoklastenfördernden Mediatoren¹⁶³.

Diese Fremdkörperreaktion resultiert in ausgedehnten Osteolysen entlang der Knochen-Implantat-Grenze. Die daraus folgende Implantatlockerung führt zu Bewegungen an der Implantatoberfläche und einer Verstärkung der Abriebproblematik.

2.7.3 Drittkörperabrieb

Die Hauptmechanismen für Verschleiß bzw. Abrieb sind Adhäsion, Abrasion, Oberflächenermüdung und tribochemische Reaktionen, die sich in einer Partikelfreisetzung äußern. Wenn zwischen die Kontaktflächen artikulierender Körper ein weiteres Material zwischengeschaltet wird, kann dies zu einem exponentiellen Anstieg der Abriebmenge führen. Weichere Materialien sind dabei empfindlicher als härtere. Diese sogenannten *Drittkörper* können aus Knochen, Zement oder Metall bestehen und werden für Revisionen verantwortlich gemacht^{13,121,124,127,142}.

2.8 Die Aluminiumoxid-Problematik in der Hüftendoprothetik

Die Gewebeverträglichkeit und zellulären Reaktionen auf metallische Abriebpartikel werden in der Literatur kritisch beobachtet. Viele Studien beschäftigen sich mit der Konzentration und den Effekten auf das periprothetische Gewebe. 1992 untersuchten Ricci et al.¹²⁸ fünf explantierte korund- und sandgestrahlte Implantate von revidierten Patienten auf das Vorhandensein von Oberflächenkontaminationen. Sie fanden extensive Oberflächeneinschlüsse aus silikon- und/oder aluminiumhaltigen Material. Das gleiche Material wurde im periprothetischen Gewebe und auf nicht implantierten Implantaten nachgewiesen. Die Freisetzung großer Mengen Aluminium konnten auch in der Umgebung von Titanplatten bei Kieferfrakturen nachgewiesen werden¹⁰⁵. Dieser Zusammenhang wurde zunächst nicht verstanden. Darvell et al.³⁸ untersuchten das Gewebe in der Umgebung einer abgestoßenen Titanplatte und fanden sowohl Zeichen einer akuten, als auch einer chronischen Entzündung. Röntgen-Mikrountersuchungen detektierten ein abnormales Vorhandensein von Aluminium im Gewebe und auf der abgestoßenen Platte. Diese Ergebnisse veranlassten weitere Nachforschungen, in denen Darvell et al.³⁸ die Herkunft des Aluminiums untersuchten. Sie identifizierten als Quelle das Strahlgut, das zur Oberflächenaufräuhung der Titanplatten eingesetzt worden war. In derselben Arbeit beschrieben sie die Folgen der Aluminiumintoxikation (Schleiferkrankheit) im Hinblick auf Lungenfibrose, Osteomalazie und Enzephalopathie bei Patienten mit Nierenversagen.

Histologische Untersuchungen von Böhler et al.¹³ bestätigten diese Erkenntnis. Im periprothetischen Gewebe von sieben revidierten Hüftgelenksimplantaten waren Aluminiumpartikel mit 68,1% prädominant gegenüber anderen Metallen. Diese Partikel hatten eine Größe von 1 bis 3µm, was exakt der Größe des Edelmetallkorunds entspricht, dass für den

Aufrauungsprozess eingesetzt wird. Diese Resultate veranlassten Oberflächenuntersuchungen an korundgestrahlten Titanimplantaten, die in der Hüftendoprothetik zum Einsatz kommen. Die Detektion der Al_2O_3 -Partikel erfolgt dabei mit Hilfe eines Rückstreuелеktronenmikroskops. Schuh et al.¹³⁸ untersuchten fünf Implantate unterschiedlicher Geometrie und stellten extensive Oberflächenkontaminationen zwischen 23,2% bis 41,7% fest. Abb.4 verdeutlicht das unerwartet hohe Ausmaß der Al_2O_3 -Partikelrückstände. Göske⁵⁴ verglich die Oberflächenkontamination von raugestrahlten CLS-Stielen und ARR-Titanstützringen bei Implantaten und Explantaten. Sie fanden durchschnittliche Bedeckungsraten von 23,2% (Implantate) und 12,4% (Explantate). In einem direktem Vergleich von vier verschiedenen Prothesenherstellern streute die Al_2O_3 -Bedeckung zwischen 25% und 40%¹⁷⁹.

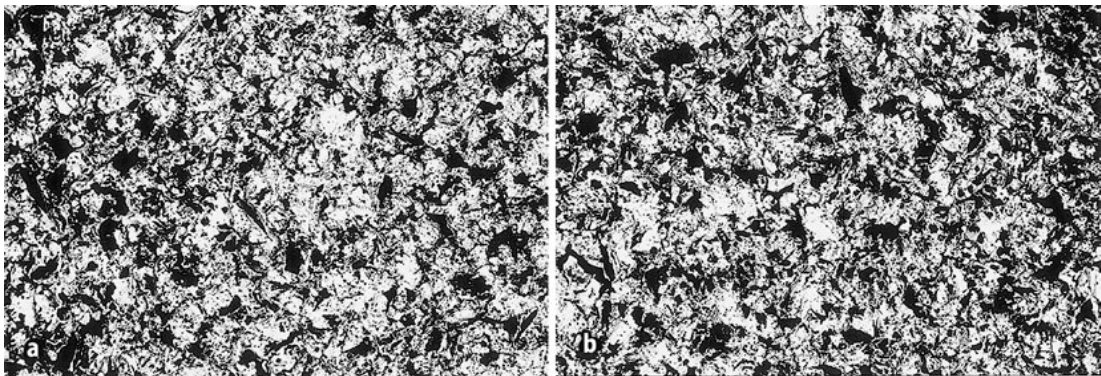


Abb.4 Al_2O_3 -Kontamination (schwarz) am Beispiel einer korundgestrahlten anisotropen Vektorpfanne: a) Al_2O_3 -Kontamination von 31%; b) Al_2O_3 -Kontamination von 34% [aus: Schuh et al. Orthopäde 2004,33:905-910¹³⁸]

Diese Oberflächenkontaminationen werden in der Literatur zunehmend als Problem erachtet^{13,14,26,28,38,47,54,61,105,117,120,127,128,138,179}. Die Auswirkungen werden dabei kontrovers diskutiert. Eine Diffusion von Aluminiumionen aus den Al_2O_3 -Strahlpartikeln mit entsprechenden Metallosen des periprothetischen Gewebes kann nicht ausgeschlossen werden¹⁶⁶. Dort stehen sie im Verdacht Entzündungsreaktionen auszulösen⁴⁷. Einige Autoren vermuten, dass Aluminium die normale Differenzierung von stromalen Knochenmarkszellen, die Knochenablagerung und -mineralisierung behindert^{28,146,154}. Bushinsky²⁶ stellte fest, dass ein Nettoefflux von Calcium aus kultiviertem Knochen induziert wird. Vielmehr konkurriert Aluminium sogar mit Calcium im Implantatbett und sammelt sich in der Knochenmatrix an¹¹². In derselben Studie konnte gezeigt werden, dass die Kristallisierung von Hydroxylapatit und die Bildung von Calciumkristallen verhindert wird.

Auch bei der Bildung von Granulationsgewebe und in Hinblick auf Makrophagenreaktionen spielen Aluminiumoxidpartikel eine Rolle. Untersuchungen von Böhler et al.¹³ zeigten eine starke Entzündungsreaktion insbesondere bei großen Strahlpartikeln. Petit et al.¹¹⁷ stellten einen Zusammenhang zwischen Makrophagenaktivierung, Zellmortalität und Freisetzung von $\text{TNF-}\alpha$

auf der Einen, sowie Konzentration und Größe von Al_2O_3 -Partikeln auf der anderen Seite fest. Teilweise konnte sogar eine Freisetzung osteolytischer Enzyme festgestellt werden⁶⁴.

Andere Studien geben keinen Anlass für eine kritische Einschätzung der Bioverträglichkeit von Aluminium. Reinisch et al.¹²⁷ wiesen zwar Aluminiumpartikel im periprothetischem Gewebe von gelockerten Endoprothesen nach, konnten aber keine zellulären Reaktionen, insbesondere keine Fremdkörperreaktionen feststellen. Piatelli¹¹⁸ und Wennerberg¹⁶⁶ bestätigten dies und fanden keine Auswirkungen von Aluminiumoxid auf die Osteointegration.

Völlig abweichende Ergebnisse lieferten Quarles et al.¹²³. Sie verabreichten Aluminium an Hunde und stellten eine Zunahmen von Knochensubstanz fest. Ähnliches fanden Lau et al. in in-vitro Untersuchungen⁸⁹.

Unabhängig dieser direkten biologischen Auswirkungen wiesen Böhler et al.¹³ in tiefen Kratzern von Metall-Metall-Paarungen Al_2O_3 -Partikel nach und folgerten, dass diese ins periprothetische Gewebe eindringen, Metallabrieb auf der Implantatoberfläche hervorrufen und letztendlich zur Lockerung des Implantats führen können. An der Oberfläche haftendes Strahlgut kann weiterhin während des Einschlagens des Implantates oder bei Implantatlockerungen abgelöst werden und dann in den Gelenkspalt gelangen¹²⁷. In diesen Fällen stellen die harten Teilchen eine Quelle für Drittkörperverschleiss dar. Drittkörper im Gelenkspalt führen, insbesondere bei Hart-Weich-Paarungen, zu einem permanent erhöhten Abrieb und beschleunigen den Verschleiß der Prothesenkomponenten. Al_2O_3 -Partikel werden in das weiche Polyethylen eingebettet und verkratzen den Metallkopf bei jedem Gangzyklus. Die Erhöhung der Abriebrate durch Drittkörperverschleiß wird in der Literatur zunehmend für die Revision von Hüftendoprothesen verantwortlich gemacht^{13,38,44,60,109,121,124,127,142}.

3. Problemstellung und Zielsetzung

Die Erkenntnisse zur Aluminiumoxidkontamination von Titanimplantaten durch Korundstrahlgut führen zu dem Schluss, dass diese Problematik weiterer Untersuchungen und intensiver Nachforschungen bedarf^{13,38,44,54,61,118,138}. Ziel ist es, den Anteil der Restpartikel bei gleichbleibender Oberflächenrauheit zu minimieren ohne die besondere Oberflächenchemie der Titanoberflächen zu beeinträchtigen.

Der Endoprothesenhersteller und –entwickler Smith & Nephew Orthopaedics AG, Aarau, Schweiz beschäftigt sich in dem Forschungsprojekt „ALFREDS (ALuminia FREe Device Surface)“ mit der Lösung der Abriebproblematik durch Aluminiumoxidpartikel. Im Rahmen dieses Projekts wurde eine neue Oberflächenbehandlung zur Reduktion von Al_2O_3 -Partikeln auf korundgestrahlten Implantaten entwickelt, mit der die Bedeckungsrate um 76% bis 96% (je nach Detektionsmethode) auf bis zu 0,7% gesenkt werden kann¹⁸⁰.

In-vitro Untersuchungen im Zellkulturmodell haben keine nachteiligen Effekte der neuen ALFREDS-Oberflächenbehandlung auf das Zellverhalten gezeigt. Eine *in-vivo*-Evaluation steht allerdings noch aus. Die vorliegende Studie ist ein Gemeinschaftsprojekt der Firma Smith & Nephew Orthopaedics AG, Aarau, Schweiz, der Klinik für Zahnärztliche Prothetik, Universitätsklinikum Aachen und der Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Aachen und vervollständigt bisherige Untersuchungen zur Aluminiumoxidproblematik in der Endoprothetik. Ziel war die Fortführung der laufenden Grundlagenforschung und die Optimierung der Werkstoffansätze für den Einsatz in der Humanmedizin. Dazu wurden präklinische tierexperimentelle Tests im Kaninchenmodell durchgeführt, mit denen der Einfluss der neuen ALFREDS-Oberflächenbehandlung von Titanimplantaten auf die Osteointegration *in-vivo* evaluiert wurde. Das erlaubte Rückschlüsse auf die Bioverträglichkeit der ALFREDS-Oberflächenbehandlung einerseits und die Bedeutung der Al_2O_3 -Partikelkontamination auf die knöcherne Apposition andererseits. Auch die Bedeutung des verwendeten Biomaterials sollte untersucht werden.

Als Modell dienten Hohlzylinder aus Reintitan (CP-Ti) und einer Titanlegierung (Ti6Al7Nb). Aus jedem Werkstoff wurde die Hälfte der Proben der konventionellen Behandlung durch Korundstrahlen unterzogen, die andere Hälfte erhielt im Anschluss an diese Behandlung noch die ALFREDS-Oberflächenbehandlung zur Entfernung von Aluminiumoxidpartikeln. Die bilaterale, metaphysäre Implantation einer konventionellen und einer oberflächenbehandelten Probe in Kaninchenfemura machte den intraindividuellen Vergleich möglich. Insgesamt wurden 40 Kaninchen bilateral operiert, von denen 20 Tiere nach 28 und weitere 20 nach 56 Tagen postoperativer Standzeit sakrifiziert wurden. Die Osteointegration bzw. der Knochen-Implantat-Kontakt wurde qualitativ histologisch und rasterelektronenmikroskopisch, sowie quantitativ histomorphometrisch zu jeder Standzeit beurteilt. Mechanische Push-Out-Tests zur Messung der Scherhaftfestigkeit ergänzten die histologische Auswertung. In die Beurteilung der Ergebnisse

wurde die makroskopische Festigkeit und die Position der Implantate in Röntgenaufnahmen der Kaninchenfemura miteinbezogen.

Die Hauptzielkriterien stellten dabei die histomorphometrisch evaluierte Osteointegration und die maximale Scherhaftfestigkeit dar.

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Das Studiendesign sah eine randomisierte Zuteilung der Versuchstiere zu den einzelnen Subgruppen vor. Ebenso wurden die verschiedenen Implantate zufällig und randomisiert bei den Versuchskaninchen implantiert. Die Typenzuordnung der unterschiedlichen Implantattypen A-D (Tabelle 5) wurde dem Autor erst nach Abschluss der histologischen, histomorphometrischen und mechanischen Analyse vom Implantathersteller Smith & Nephew Orthopaedics AG übermittelt. Die vorliegende Studie ist demnach voll randomisiert, doppelblind und prospektiv.

4.2 Implantatdesign und Oberflächencharakterisierung

Gemäß den guten Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen der Klinik für Unfallchirurgie, Aachen, die poröse Knochenersatzstoffe im Kaninchenmodell untersuchten^{66,159}, sowie der in der Literatur beschriebenen Methodik^{21,34,52,53,133,147,152,162}, wurden Hohlzylinder als Implantate gewählt, die metaphysär in das distale Femur von Kaninchen eingebracht wurden. Diese Hohlzylinder hatten eine Länge von 10mm und ein Außendurchmesser von 5mm. Der Innendurchmesser betrug 2mm, wobei zusätzlich an einem Ende ein Gewinde zur Verankerung eines Setzinstrumentes eingebracht war. Die Wandstärke lag demnach bei 1,5mm (Abb. 7).

Entsprechend der Bedeutung in der Gelenkersatzchirurgie wurde als Material für die Hälfte der Implantate Reintitan (CP-Titan) verwendet, die Übrigen wurden aus der Titanlegierung Ti6Al7Nb gefertigt. Beide Werkstoffe sind in der Endoprothetik etabliert (vgl. 2.4) und werden heute für die Herstellung von Implantaten verwendet. Im Anschluss an den Fertigungsprozess wurden alle Implantate mit Aluminiumoxid (Al_2O_3) korundgestrahlt, um eine für die Osteointegration vorteilhafte Mikrostrukturierung und Submikrotopographie zu erreichen (vgl. 2.5). Nach Angaben des Implantatherstellers wurde dabei eine arithmetisch gemittelte Rauheit R_a von 4-6µm eingestellt. Aus jeder Werkstoffgruppe wurde im Anschluss an diese konventionelle Prozedur die Hälfte der Proben zusätzlich der neuartigen ALFREDS-Oberflächenbehandlung unterzogen. Durch diese Behandlung konnte die Oberflächenkontamination mit Al_2O_3 von 20,1% (optische Methode) bis 24,1% (BSE) bei den konventionell korundgestrahlten Proben auf 0,7% bis 5,8% bei den ALFREDS-behandelten Implantaten reduziert werden.

Die Oberflächentopographie, Ermüdungsfestigkeit, maximale Rautiefe R_t und Mittenrauheit R_a blieben dabei unverändert¹⁸⁰. Aus diesem Verfahren resultierten vier verschiedene Oberflächen, die in der vorliegenden Studie getestet wurden. Eine Übersicht gibt Tabelle 4.

Tabelle 4

Typenzuordnung, Werkstoff, Mittenrauheit und Oberflächenbehandlung der untersuchten Implantate

	Werkstoff	Mittenrauheit R_a	Oberflächenbehandlung
Typ A	CP-Titan	4-6µm	Korundstrahlen mit Al_2O_3
Typ B	CP-Titan	4-6µm	Korundstrahlen mit Al_2O_3 + ALFREDS
Typ C	Ti6Al7Nb	4-6µm	Korundstrahlen mit Al_2O_3
Typ D	Ti6Al7Nb	4-6µm	Korundstrahlen mit Al_2O_3 + ALFREDS

4.3 ALFREDS-Oberflächenbehandlung

Wie bereits in Abschnitt 2.8 beschrieben, werden Aluminiumoxidpartikel bei der Bestrahlung von Titanimplantaten mit Edeldkorund in die Oberfläche eingebettet. Das beschleunigt die aseptische Lockerung und vermindert die Langzeitüberlebensrate von zementfrei implantierten Hüftendoprothesen.

Die Oberflächenkontamination mit Aluminiumoxid streut verschiedenen Studien zufolge dabei von 23,2% bis 41,7% bzw. 24,1% bis 40,2% je nach Hersteller und Detektionsmethode^{137,178}. Es stehen mehrere Detektionsverfahren zur Verfügung, von denen in der vorliegenden Studie die optische Bestimmung und die Messung mittels Rückstreuielektronendetektor (BSE) verwendet wurden. Bei letzterer werden reflektierte Elektronen bei der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung detektiert. Die Anzahl bzw. Ausbeute an Rückstreuielektronen ist dabei in erster Linie abhängig von der Ordnungszahl und Dichte des zu untersuchenden Mediums. Metallische Implantate haben eine hohe Ordnungszahl und stellen sich hell dar, während Korundpartikel aus Al_2O_3 wenige Elektronen zurückstreuen und demnach dunkel bis schwarz erscheinen. Die Summe der schwarzen Fläche im Verhältnis zur Gesamtoberfläche stellt dann die mit Al_2O_3 kontaminierte Implantatoberfläche in Prozent dar.

Bei der optischen Methode wurden die Proben einige Sekunden lang bei Raumtemperatur in einem Säurebad geätzt, um den optischen Kontrast zu erhöhen. Danach erfolgte ein kurzes Wasserbad mit anschließendem Lufttrocknen. Unter Verwendung einer an ein Mikroskop gekoppelten Digitalkamera mit Polarisationsfilter wurden dann randomisiert Aufnahmen der Implantatoberfläche angefertigt, die entsprechend der BSE-Methodik prozentual ausgewertet wurden. Die Genauigkeit der Methodik wurde unter den gleichen Bedingungen (Vergrößerung, Abstand zum Detektor) mittels Energy-Dispersive X-Ray (EDX) kontrolliert.

Beim konventionellen Korundstrahlen werden als Grundmaterial CP-Titan, Ti6Al4V oder Ti6Al7Nb verwendet, die durch einen mehrstufigen Reinigungs- und Trocknungsprozess im Anschluss an das Korundstrahlen von Restpartikeln befreit werden sollen (vgl. 2.5). Dieser

Reinigungsprozess reicht jedoch nicht aus, um die eingebetteten Al_2O_3 -Partikel von der Oberfläche zu entfernen. Diese Erkenntnis gab Anlass zur Entwicklung der ALFREDS (ALuminia FREe Device Surface)-Oberflächenbehandlung. Ziel der Entwicklung war eine Minimierung der Oberflächenkontamination ohne dabei die Mikrotopographie und die Oberfläche der Implantate zu verändern. Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung ist ein zusätzlicher Reinigungsprozess, der nach Abschluss des konventionellen Korundstrahlens die auf der Implantatoberfläche haftenden und eingebetteten Aluminiumpartikel entfernt.

ALFREDS beinhaltet als ersten Reinigungsschritt eine *chemische Behandlung*, die Al_2O_3 -Partikel auf der Oberfläche lockert. Dazu werden die Implantate bei Raumtemperatur in einem Gemisch aus Salpetersäure und Ammoniumbifluorid gewaschen. Im Anschluss an diese „chemische Lockerung“ werden die Partikel dann in einem *mechanischen Reinigungsprozess* entfernt. Dieser Prozess beinhaltet eine Bestrahlung der Implantate mit Trockeneis, das aus gefrorenen CO_2 -Pellets besteht und mittels aufbereiteter Druckluft angetrieben wird. Nach Anwendung dieses neuartigen Reinigungsprozesses wurden die korundgestrahlten Implantate noch der konventionellen Reinigung unterzogen. Während der Entwicklung der ALFREDS-Oberflächenbehandlung wurden drei alternative Behandlungsmethoden (#1 Säurebeizen, #2 Trockeneisbestrahlung, #3 Säurebeizen + Ultraschallbad) analysiert. Diese waren der ALFREDS-Methodik jedoch unterlegen (Abb.5). Der Erfolg der neuartigen Reinigungsprozesse wurde anhand des Bedeckungsgrades der behandelten Titanimplantate durch Aluminiumoxid mittels Rückstromelektronendetektor (BSE) und optischer Methode gemessen. Dabei konnte durch die ALFREDS-Oberflächenbehandlung eine Reduktion der Al_2O_3 -Kontamination um 76% (BSE) bzw. 96% (optische Methode) erzielt werden (Abb.6).

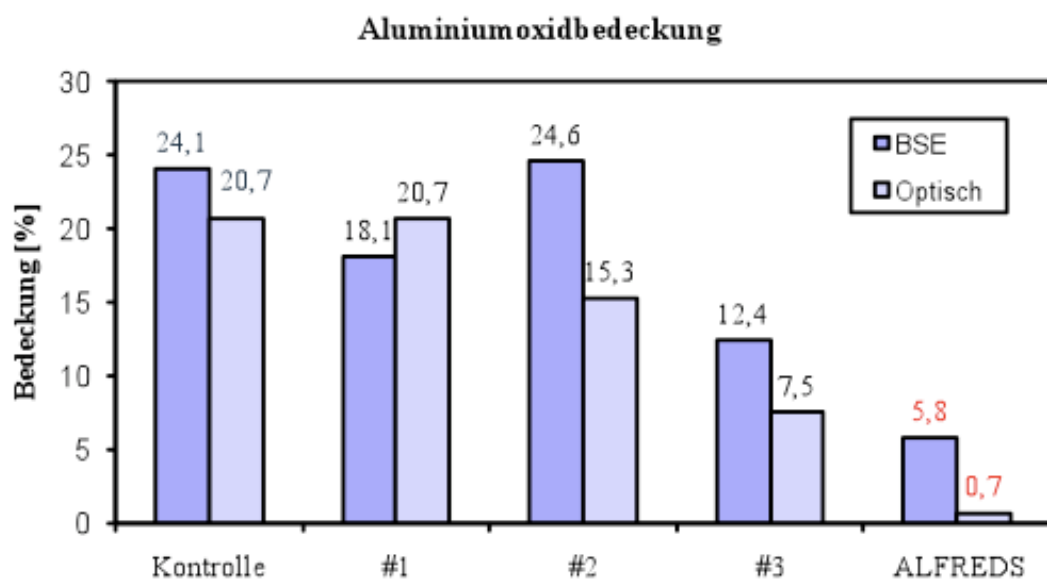


Abb. 5 BSE und optische Detektion der Al_2O_3 -Kontamination [%] von Titanimplantaten nach Oberflächenbehandlung durch ALFREDS (rote Werte) und alternative Methoden (Kontrolle = Korundgestrahlt und konventionell gereinigt; #1: Säurebeizen; #2: Trockeneisbestrahlung; 3: Säurebeizen + Ultraschallbad)

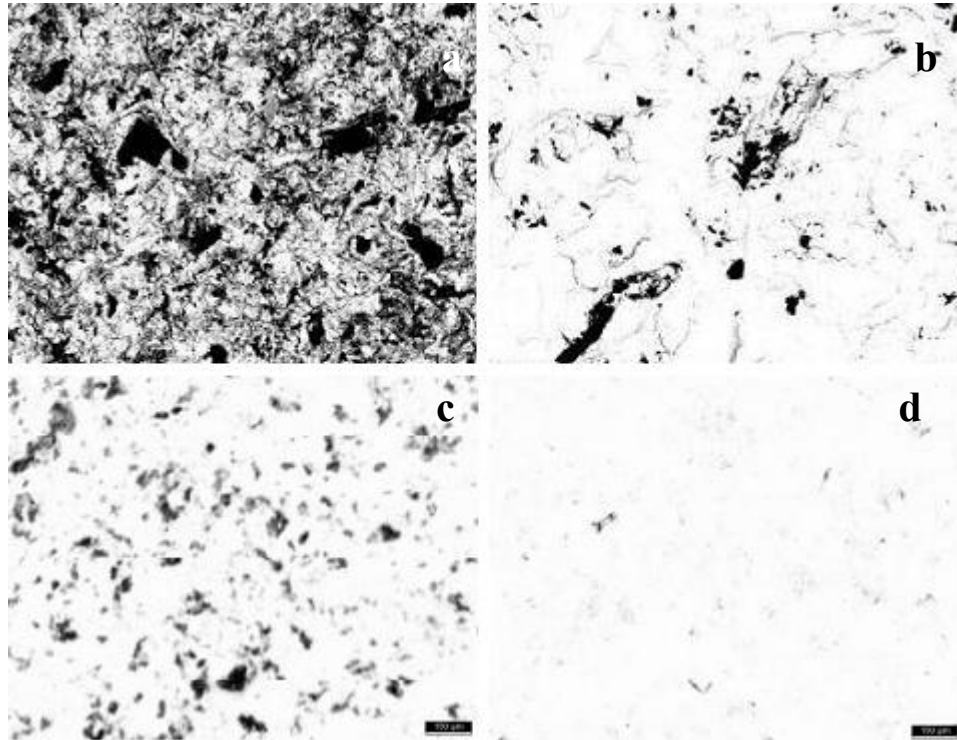


Abb. 6 Al_2O_3 -Kontamination (schwarz) einer Ti6Al7Nb-Legierung (hell): BSE-Methode a) vor und b) nach ALFREDS-Oberflächenbehandlung; Optische Methode c) vor und d) nach ALFREDS-Oberflächenbehandlung. Die Reduktion der schwarz dargestellten Al_2O_3 -Partikel entspricht 76% (BSE) bzw. 96% (optisch).

Wie bereits weiter oben erwähnt, sollte der neuartige Reinigungsprozess eine Minimierung der Al_2O_3 -Kontamination bewirken und gleichzeitig die für die Osteointegration vorteilhafte Mikrotopographie der Implantate erhalten. Die Mittenrauheit R_a und die maximale Rautiefe R_t wurden daher mit einem „non-contact“ optischen Profilometer kontrolliert und zeigten vergleichbare Resultate (Abb.7,8).

Mittenrauigkeit R_a nach ALFREDS-Behandlung

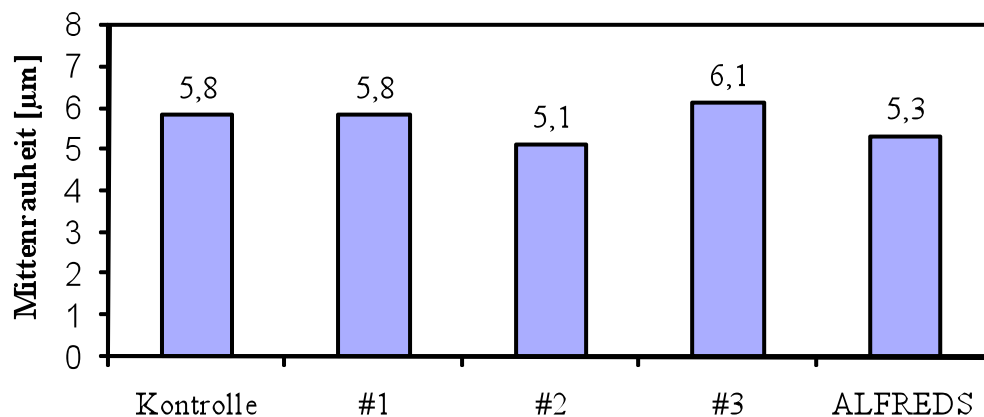


Abb. 7 Profilometrisch ermittelte Mittenrauheit R_a [μm] von Titanimplantaten nach Oberflächenbehandlung durch ALFREDS und alternative Methoden (Kontrolle = Korundgestrahlt und konventionell gereinigt; Behandlung 1: Säurebeizen; Behandlung 2: Trockeneisbestrahlung; Behandlung 3: Säurebeizen + Ultraschallbad)

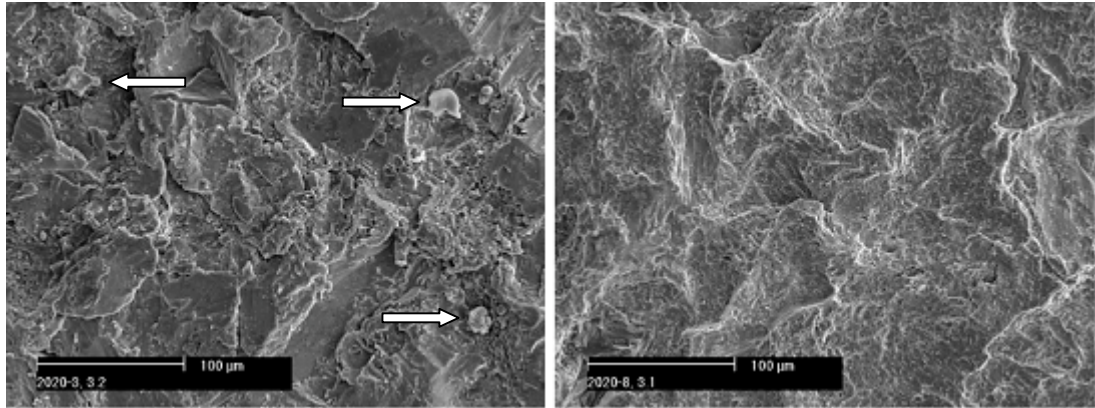


Abb. 8 REM-Aufnahmen eines Ti6Al7Nb Implantates vor (a) und nach (b) ALFREDS-Behandlung demonstrieren eine gleiche Oberflächentopographie bei gleichzeitigem Fehlen von eingebetteten Al_2O_3 -Partikeln (weiße Pfeile).

Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung ist für alle Titanlegierungen geeignet und beeinflusst die Ermüdungsstabilität nicht¹⁸⁰. *In-vitro*-Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für negative Auswirkungen auf Zellkulturen. Der Einfluss dieses Verfahrens auf das Zellverhalten, die knöcherne Apposition und die Osteointegration ist bislang allerdings noch nicht *in-vivo* überprüft worden. Dies war Gegenstand der vorliegenden Studie.

4.4 Wahl der Versuchstiere und Versuchsanordnung

Als Versuchstiere wurden adulte, weibliche New-Zealand-White-Kaninchen aus der Züchtung von Charles River Laboratories (Chatillon sur Charlaronne, Frankreich) gewählt. Bei Lieferung betrug das Gewicht der Tiere 3,0 kg bis 3,7 kg. Alle Kaninchen waren mit einer sechsstelligen Identifikationsnummer markiert und während des gesamten Versuchszeitraumes eindeutig identifizierbar. Diese Tiere liefern erfahrungsgemäß reproduzierbare Ergebnisse für den Menschen. Die einfache Handhabung und problemlose Haltung waren weitere Gesichtspunkte für die Wahl. Bereits in Studien anderer Arbeitsgruppen der Klinik für Unfallchirurgie, Aachen^{66,160} hatte sich das Kaninchenmodell aufgrund Größe, Belastungsart und guter operativer Zugänglichkeit der Femurkondylen zur *in-vivo*-Testung von Implantatmaterialproben bewährt. Jedes Tier wurde bilateral metaphysär operiert. Dabei wurde jeweils ein konventionell korundgestrahltes und ein ALFREDS-oberflächenbehandeltes Implantat gleichen Werkstoffes eingesetzt. Durch diese Form der Implantation wurde der intraindividuelle Vergleich der Oberflächenbehandlung möglich und die Zahl der erforderlichen Versuchstiere konnte um 50 % reduziert werden. Die Implantate verblieben 28 bzw. 56 Tage.

Je Standzeit, Implantatmaterial und konventioneller bzw. ALFREDS-Oberflächenbehandlung wurden Gruppen gebildet (Tabelle 5). Für mechanische Push-Out Tests waren pro Gruppe jeweils 5 Proben vorgesehen, für die histologische und histomorphometrische Auswertung 4

Proben, sodass 16 Gruppen mit insgesamt 72 Proben resultierten. Dies entspricht einer Anzahl von 36 bilateral operierten Kaninchen. Jeder Oberflächentyp wurde demnach nach 28 und 56 Tagen jeweils mechanisch und histologisch bzw. histomorphometrisch anhand von 18 Proben ausgewertet.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass mit nicht vorhersehbaren Tieraussfällen in Höhe von bis zu ca. 10-15% (je ein Drittel durch Narkosezwischenfälle, Infektionen und Frakturen) während der Versuchsperiode zu rechnen ist, wurden 40 Tiere für die Durchführung des Projektes angesetzt. Bei Unterschreitung der Komplikationsrate sollten diese jedoch nicht verwendet werden.

Die einzelnen Tiere wurden randomisiert den einzelnen Subgruppen zugeführt.

Tabelle 5

Versuchsanordnung mit Probenanzahl und Auswertung

	Standzeit	Typ A* (Probenanzahl)	Typ B* (Probenanzahl)	Typ C* (Probenanzahl)	Typ D* (Probenanzahl)	Gesamt (Probenanzahl)
Histologie, Histomorphometrie	28 Tage	4	4	4	4	16
	56 Tage	4	4	4	4	16
Push-Out	28 Tage	5	5	5	5	20
	56 Tage	5	5	5	5	20
Gesamt		18	18	18	18	72

*Typenzuordnung siehe Tabelle 4

4.5 Operation

Die Operationen wurden in den Versuchsräumen des Instituts für Versuchstierkunde sowie Zentrallaboratorium für Versuchstiere der RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, Aachen, durchgeführt. Die experimentelle Phase des Versuchsvorhaben wurde in vier Operationsstaffeln von jeweils 10 Tieren unterteilt und in dem Zeitraum von November 2005 bis März 2006 durchgeführt.

Das Versuchsvorhaben wurde von der Bezirksregierung Köln genehmigt.

4.5.1 Präoperative Versuchsperiode

Die Kaninchen wurden nach Lieferung zu zehn Tieren für 10-14 Tage in 10m² großen Stallungen an ihre neue Umgebung gewöhnt und artgerecht versorgt. Diese Stallungen befanden sich im Instituts für Versuchstierkunde der RWTH Aachen (s.o.). Die Tiere konnten sich im

Gehege frei bewegen und erhielten Kaninchenfutter und Wasser ad libitum. In der präoperativen Phase fanden regelmäßig Gesundheitskontrollen der Tiere durch das Operationsteam, die Tierpfleger und den Autor statt. Die Kaninchen der zweiten Staffel (Anhang B) mussten aufgrund einer primären bakteriellen Infektion 5 Tage präoperativ, täglich mit 5ml Borgal[®] (7.5% bei 0,2ml/kg s.c.) antibiotisch abgedeckt werden.

4.5.2 Operationsinstrumentarium

Steriles Operationsinstrumentarium, Einmalinstrumente, sterile Abdeckungen, Desinfektionsmittel, Pharmaka und sonstige Hygieneartikel wurden von der Klinik für Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Aachen gestellt. Nach jeder Operation wurden die verwendeten Instrumente gereinigt und zur Sterilisation vorbereitet. Diese erfolgte unmittelbar vor jeder Operation bei 180 Grad Celsius in einem Trockensterilisator für 45 Minuten. Unsterile Abdeckungen, Tücher und Decken zur Lagerung der Versuchstiere in der prä- und postoperativen Phase stellte das Instituts für Versuchstierkunde der RWTH Aachen. Ein spezielles Setzinstrument zur Implantation der Prüfkörper wurde von Smith & Nephew Orthopaedics AG, Aarau, Schweiz geliefert.

4.5.3 Operationsvorbereitung, Anästhesie, Lagerung

Alle Versuchskaninchen wurden unmittelbar präoperativ gewogen (Anhang A-D). Anschließend wurde bei erhaltener Spontanatmung eine Injektionsnarkose mit *Domitor*[®] (0,3ml/kg s.c.), *Ketamin*[®] (10% bei 0,2 ml/kg s.c.) und *Diazepam*[®] (0,2ml/Tier s.c.) durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine prophylaktische Intubation und die Anlage eines peripher-venösen Zuganges über eine Ohrvene. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe erfolgte die Vorbereitung des Operationsgebietes. Dazu wurden beide Kaninchenläufe auf medialer sowie lateraler Seite in Höhe der Femurkondylen rasiert. Anschließend erfolgte die flächendeckende Desinfektion mit Braunoderm[®] (Braun, Melsungen) und eine fachgerechte, schonende Lagerung auf dem Operationstisch in Rücken-/ Seitlage. Die an der Operation Beteiligten führten eine chirurgische Händedesinfektion durch und wurden zusätzlich zum Mund-Nasen-Schutz und der Operationshaube mittels Einmaloperationskitteln und -handschuhen steril eingekleidet. Es folgte eine weitere Desinfektion und die sterile Abdeckung der vom Fell befreiten Operationsgebiete mittels Einmalklebetüchern. Nach Vorbereitung des Operationsbesteckes wurde insbesondere auf die sterile Abdeckung der Diamanthohlfräse bzw. des Druckluftschlauches geachtet.

Während der gesamten Operationszeit lagen isotonische Kochsalzlösung, eine OP-Mischung aus Domitor[®] und Ketamin[®] (Verhältnis 2:1) und für eventuelle Notfallsituationen Beatmungsbeutel und Atropin bereit. Ein Versuchsdurchführer fungierte bei jeder Operation als Anästhesist. Neben Kontrolle von Atmung, Herztätigkeit und Narkosetiefe, fand eine stetige Befeuchtung der Augen mit isotonische Kochsalzlösung statt, um ein Austrocknen zu verhindern.

4.5.4 Operationszugang und Implantation der Prüfkörper

Die Implantation der Prüfkörper erfolgte unter vergleichbar strengen Kautelen wie in der Humanchirurgie. Insgesamt wurden 76 Implantate (Abb. 8), 18 von jedem Typ, unter Injektionsanästhesie in Asepsis gesetzt.



Abb. 8 Alle verwendeten Titanimplantate hatten das gleiche Implantatdesign als Hohlzylinder, aber 4 verschiedene Oberflächen. Bei Typ B und D fällt eine im Vergleich hellere Oberfläche auf, die aus der Befreiung von Al_2O_3 -Partikeln mittels ALFREDS resultiert. Bei Typ B (untere Bildhälfte) wird im Hohlzylinder das Gewinde für das Setzinstrument deutlich. Von links: Typ A, Typ B, Typ C, Typ D (3,8fache Vergrößerung)

Der operative Zugang erfolgte über eine Hautinzision über der medialen Femurkondyle auf Höhe der distalen Femurmetaphyse. Als Leitstruktur diente das Lig. collaterale tibiale. Durch Verschieben des Hautmantels, sowie Abschieben von Kapsel und Periost mit einem Raspatorium konnte die Region der medialen Femurmetaphyse unter Vermeidung der Kniearthrotomie freigelegt werden. Nun erfolgte die Entnahme eines Knochenzylinders von 4,5mm Durchmesser mittels Diamanthohlfräse und die Präparation, sowie Spülung des Implantatlagers mit isotonischer Kochsalzlösung. Hierbei galt es darauf zu achten, dass die Bohrung zirkulär von Knochenkompakta umgeben war und nicht zu weit distal oder proximal ins Kniegelenk oder das Knochenmark hineinragte. Das vom Hersteller sterilisierte Implantat

wurde unter mildem Druck in den Knochendefekt eingebracht. Die leichte Unterdimensionierung des Implantatlagers im Vergleich zum Außendurchmesser der Prüfkörper erlaubte die press-fit Implantation im Sinne Morschers¹⁰⁵ (vgl. 2.3) und sollte eine hohe Primärstabilität gewährleisten. Nach Blutstillung und Spülung des Operationsgebietes erfolgte der schichtweise Wundverschluss mit Fasziennaht und intrakutaner Hautnaht aus resorbierbarem Nahtmaterial. Abschließend wurde ein Aluminiumverband aufgesprüht. Die Operation der Gegenseite wurde in gleicher Weise vorgenommen. Zur Operationsausleitung wurde den Versuchskaninchen Antisedan[®] (0,15ml/kg i.m.) verabreicht und nach sichergestellter Atmung erfolgte dann die endgültige Extubation. Abb. 9 skizziert die wichtigsten Operationsschritte.

4.5.5 Postoperative Analgesie und Versuchsperiode

Nach Abschluss der Operation wurden die Tiere zur postoperativen Überwachung der Aufwachphase und zur besseren Handhabung bei der individuellen Schmerztherapie und Wundversorgung für bis zu 7 Tage in Einzelställe der Größe 75x40x40cm überführt. Es fand keine Immobilisation statt, sodass eine frühe physiologische Belastung der Tiere gewährleistet wurde. Die postoperative Analgesie der Tiere wurde durch Gabe von Temgesic[®] (0,3ml/Tier s.c.) am Abend des Operationstages, sowie an den darauffolgenden 3 Tagen sichergestellt. Wundkontrollen und -versorgungen wurden bis zum zehnten postoperativen Tag durchgeführt. Nach Ablauf der 7 Tage in Einzelkäfighaltung folgte Bodenhaltung bis zum Ende der Versuchsperiode.

4.6 Gewinnung der Untersuchungsproben

4.6.1 Sakrifizierung und Entnahme der Femurpräparate

Die Kaninchen wurden nach Ablauf der Standzeit von 28 bzw. 56 Tagen sakrifiziert. Alle in diesem Zusammenhang notwendigen Maßnahmen wurden durch einen fachkundigen Tierpfleger des Instituts für Versuchstierkunde der RWTH Aachen durchgeführt. Nach Eintritt des Todes wurden die Kaninchenfemura im Hüftgelenk exartikuliert, markiert mit Tiernummer und Implantattyp und dann umgehend der weiteren Präparation zugeführt.

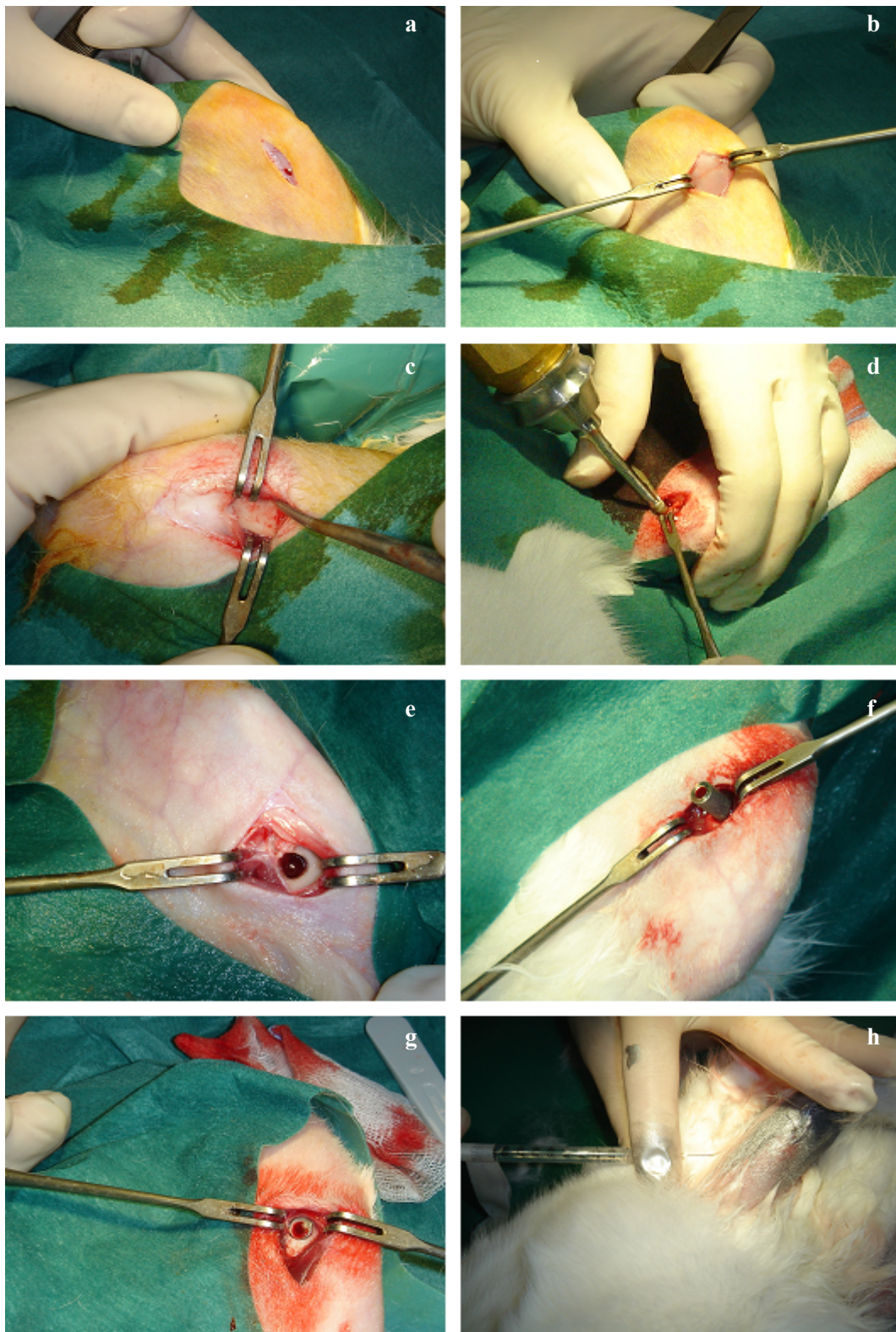


Abb. 9 Operationsschritte: a) Hautinzision, b) und c) Präparation der medialen Femurkondyle, d) Entnahme des Knochenzylinders mit Diamanthohlfräse, e) gespültes Implantatlager, f) Einsetzen des Implantats, g) in-situ liegendes Implantat nach press-fit Implantation, h) Primärer Hautverschluss und Aluminiumsprühverband, Antisedan i.m.

4.6.2 Radiologie

Zur Abklärung von Komplikationen im Rahmen der postoperativen Versuchperiode stand stets eine Röntgengerät zur Anfertigung von konventionellen Röntgenaufnahmen zur Verfügung.

Von allen exartikulierten Femurpräparaten wurde post-mortem vor der weiteren Präparation zwecks der qualitativen makroskopischen Beurteilung der Osteointegration und der Festigkeit eine Röntgenaufnahme im lateralen und teilweise im anterior-posterioren (a.p.) Strahlengang angefertigt. Die Röntgenaufnahmen wurden insbesondere auf die Implantatorientierung, das Vorliegen von Frakturen, Lockerungszeichen, Osteolysen und Knochenresorptionen, sowie auf den Spongiosa-Kortikalis-Kontakt hin begutachtet. Ferner wurde die Situation der Knochenstruktur um das Implantat beurteilt. Ein zunehmender knöcherner Einbau wurde als Vermehrung sichtbarer Knochenstruktur bewertet, indifferent wurde eine Situation angesehen, in der es weder An- noch Abbau von Knochensubstanz gab.

Diese Untersuchung wurde computergestützt mit Hilfe des digitalen Bildbearbeitungsprogramms Adobe Photoshop[®] durchgeführt. Die Belichtungsstärke betrug 42 kV bei einer Belichtungszeit von 2,5 mAs. Anschließend wurden die 30x40cm großen Röntgenfilme für die weitere Auswertung vom Audiovisuellen Medienzentrum (AVMZ) des Universitätsklinikums Aachen digitalisiert.

4.6.3 Präparation und Konservierung der Femurkondylen

Die im Hüftgelenk exartikulierten Kaninchenläufe wurden zur Freilegung der distalen Femurkondylen mit Skalpell, Luer und „scharfem Löffel“ von anhaftendem Weichteilgewebe befreit. Schließlich wurde die Kniegelenkskapsel eröffnet, Kniebinnenbänder durchschnitten und die Femura vom Unterschenkel abgetrennt. Für die weitere Auswertung wurden nur die Femurkondylen mit in-situ liegendem Implantat gebraucht, sodass diese vom restlichen Knochen mittels Gipsäge abgesägt wurden. Unmittelbar danach erfolgte die Überführung der Proben in eine Lösung von 4% Formalin in aqua demin bis zur weiteren Verarbeitung.

4.7 Beurteilung des Knochen-Implantat-Verbundes

Die zuverlässige, permanente **Osteointegration** eines Implantates in sein knöchernes Implantatlager ist das oberste Ziel jeder zementfreien Endoprothetik. Zur Bestimmung des Ausmaßes dieses Knochen-Implantat-Verbundes werden in der Literatur mehrheitlich zwei Verfahren angewandt^{21,34,52,53,133,147,152,162}. Zum einem wird makroskopisch, qualitativ histologisch, sowie quantitativ histomorphometrisch die Osteointegration im Sinne Bränemarks^{20,21}, Schenks¹³² und Steinemann¹⁴⁸ beurteilt. Auf der anderen Seite wird die mechanische Haftfestigkeit in Push-Out-Tests überprüft. Dies erlaubt zusätzliche Aussagen zur

funktionellen Eingliederung der Implantate in den Knochen. Es handelt sich dabei um etablierte Methoden, die auch in dieser Studie zur Evaluation der Osteointegration angewandt wurden.

4.8 Mechanische Prüfung der Haftfestigkeit

4.8.1 Präparation der Femurkondylen für den Push-Out-Test

Bei den Femurkondylen, die für den Push-Out-Versuch vorgesehen waren, wurde im Anschluss an die Präparation die Orientierung der Implantate identifiziert. Ist dies erfolgt, wurden Knochen und Kallus über dem Implantatbett in ausreichendem Abstand zum Implantat getrimmt und abgeschliffen. Dadurch konnten die Implantatober- und Unterseite freigelegt werden, sodass der Ausstoßversuch nicht von überstehender Knochenkompakta verfälscht wurde. Bei dieser Probenvorbereitung ist ausschließlich die Scherhaftfestigkeit des Knochen-Implantat-Kontaktes an der Mantelfläche des Implantates ausschlaggebend. Um die so behandelten Femurkondylen plan auf der Auflagefläche des Prüfgerätes platzieren zu können, musste die Auflagefläche der Femurkondyle mit Nass-Schleifpapier SiC 1200 (Struers GmbH, Willich) und einem Hochgeschwindigkeits-Dentalhandstück plangeschliffen werden.

Die Proben wurden bis zur weiteren Testung erneut in Formalin 4% gelagert, um ein Austrocknen zu verhindern.

4.8.2 Ausstoßversuche (Push-Out-Test)

Die zu prüfenden Femurkondylen wurden mit der plangeschliffenen Unterseite auf eine mit einer zentrischen Bohrung ($\varnothing$ 10 mm) versehenen Platte positioniert. Auf der Oberseite wurde ein Druckstempel ($\varnothing$ 5 mm) mit einer abgerundeten Kontaktfläche auf das Implantat gesetzt. Alle Implantate wurden mit Hilfe einer Universalprüfmaschine (Z030, Zwick, Ulm) getestet. Dabei wurde zunächst eine Vorkraft von 10 N lotrecht auf den Implantatkopf aufgebracht und das Implantat dann längs seiner Insertionsrichtung mit konstantem Vorschub (1 mm/min) belastet. Das hierbei entstehende Kraft-Weg-Diagramm und die maximale Scherhaftfestigkeit wurden bis zum Versagen des Knochen-Implantat-Interfaces aufgezeichnet. Die maximale Kraft wurde dem Implantattyp und der Tragedauer zugeordnet und in einem Diagramm erfasst.

Zur Kontrolle des Einflusses der Osteointegration auf die Push-Out-Ergebnisse wurden Referenzversuche von jedem Implantattyp durchgeführt. Hierbei wurden die Implantate press-fit in einen frischen Kadaverfemur eingesetzt, um unmittelbar danach wieder ausgestoßen zu werden. Eine weitere Probe von jedem Implantattyp wurde absichtlich proximal der Metaphyse positioniert, um den Einfluss der Implantatlage beurteilen zu können.

Die Durchführung der Push-Out-Versuche erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Jungwirth, Klinik für zahnärztliche Prothetik, Universitätsklinikum Aachen.

4.9 Evaluierung der Osteointegration

Die Bestimmung der Osteointegration der Knochen-Implantate-Präparate wurde in 2 Schritten durchgeführt:

1. *Qualitative Beurteilung* des Knochen-Implantat-Verbundes
2. *Quantitative Analyse* mittels computergestützten Histomorphometrie

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte unter Einbeziehung der radiologischen und rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen.

4.9.1 Histologische Präparation

Die zur histologischen Analyse vorgesehenen Femurcondylen wurden nach passagerer Lagerung in Formalin 4% gemäß der Technik der unentkalkten Knochenhistologie aufgearbeitet. Dazu wurden die Proben einer aufsteigenden Alkoholreihe zugeführt:

1. 72 Stunden 70% Ethanol, 30% aqua dest.
2. 72 Stunden 80% Ethanol, 20% aqua dest.
3. 72 Stunden 90% Ethanol, 10% aqua dest.
4. 72 Stunden 100% Ethanol

Im Anschluss erfolgte eine 24-stündige Lagerung in K-Plast Lösung A (Medim-MDS GmbH, Busek, Deutschland). Die weitere Kunststoffeinbettung der Proben erfolgte in Glasbehältern mittels K-Plast Lösung A + B plus Initiator [Bis(4-tert.butylcyclohexyl)peroxydicarbonate] (Sigma-Aldrich Nr. 40451) nach gegebenen Mischungsverhältnis. Die Auspolymerisierung wurde im Wasserbad für eine Dauer von ≥ 96 Stunden durchgeführt, um unkontrollierte exotherme Reaktion zu vermeiden, die den Kunststoffes trüben.

4.9.2 Herstellung der Dünnschliffpräparate

Nach Aushärten des Einbettkunststoffes wurden die Proben aus den Glasbehältern entfernt und beschriftet. Der Kunststoff wurde bis auf einen geringen Saum um die Knochen abgetrimmt. Soweit möglich wurde eine Klebefläche parallel zur Implantatrichtung angeschliffen.

Anschließend wurden die so behandelten Probenzylinder mit einem hochviskosen transparenten Fixationskleber (Technovit 7230 VLC, Kulzer, Wehrheim) auf einem entfetteten Objektträger fixiert. Zur Bestimmung der Position des ersten auswertbaren Schnittes wurde mit einer diamantierten Präzisionsbandsäge (Exakt E300, PSI, Grünwald/ Norderstedt) parallel zur Klebefläche nahe dem Implantat längs geschnitten. Diese Fläche wurde dann mit Nass-Schleifpapier SiC 800 (Struers GmbH, Willich) und einem Tellerschleifgerät (Exakt, PSI, Grünwald/Norderstedt) plangeschliffen und danach mit SiC 2400 poliert. Anschließend wurde diese Fläche auf einen weiteren entfetteten Objektträger mit einem transparenten,

lichtpolymerisierenden Präzisionskleber (Technovit 7210 VLC, Kulzer, Wehrheim) und einer Präzisionspresse (Vakuumklebepresse 401, Exakt, Norderstedt) fixiert. Parallel zu dieser neuen Fläche wurde im Abstand von 0,3 bis 1,0 mm eine neue Scheibe längs aus der Probe geschnitten. Dies ist der zweite auswertbare Schnitt. Die weitere Vorgehensweise ist analog Schnitt 1 vorgenommen worden und wurde insgesamt bis zu 4 mal wiederholt (Abb.10). Ziel war es, je Probe mindestens 3 auswertbare Schnitte zur erhalten. Bei insgesamt 32 Histologien resultierten demnach 96 Schnitte.

Abschließend wurden die so erhaltenen Schnitte auf dem Tellerschleifgerät mit Naß-Schleifpapier SiC 800 bis zu einer Dicke von 100µm geschliffen und dann unter Verwendung der Polier-Schleifpapiere SiC 2400 und SiC 4000 für jeweils 2-5 min hochglanzpoliert.

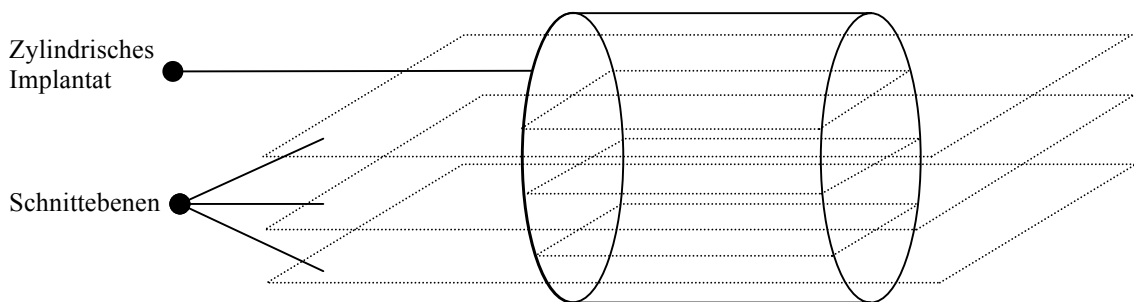


Abb. 10 Schemadarstellung der Schnittebenen im Implantat

4.9.3 Färbung

Das Färben der Schnitte für die lichtmikroskopische, histologische und/oder rasterelektronenmikroskopische Untersuchung erforderte zunächst eine Entfettung der Präparate. Hierzu wurden die Schnitte für 10 min in Wasserstoffperoxid 30% (Merck 1.08597.1000) gelegt. Dann folgte das eigentliche Einfärben mit Toluidinblau O. Diese Toluidinblau-Lösung setzt sich aus zwei Einzellösungen (Lösung A= Toluidinblau O, Merck 1.15930.0025 + Na-Tetraborat (Merck 1.06306.0500) + aqua dest. und Lösung B= Pyronin G (Merck 1.07518.0005) + aqua dest.) zusammen, welche anschließend miteinander vermischt werden. Die Einwirkzeit beträgt ca. 10 – 15 min. Die Schnitte wurden unter laufendem Wasser abgespült und visuell beurteilt. Bei zufriedenstellender Färbung und Fixierung wurden die Präparate der weiteren histologischen Auswertung zugeführt.

4.9.4 Rasterelektronenmikroskopie

Stichprobenartig wurden REM-Aufnahmen (FEI ESEM XL30 FEG, Philips, Eindhoven, Niederlande) im Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Aachen der fertigen Histologien angefertigt, um das Knochen-Implantat-Interface qualitativ zu bewerten. Hierbei wurde

insbesondere auf das Vorliegen einer Bindegewebsschicht zwischen Knochen und Probe geachtet. Bei den Proben mit einer Standzeit von 28 Tagen wurden 1-2 REM-Aufnahmen gemacht, bei den 56 Tage-Präparate hingegen 3-4.

4.9.5 Qualitative Auswertung

Die *qualitative Analyse* setzt sich aus einem *makroskopischen* und einem *histologischen* Teil zusammen. Die makroskopische Analyse beinhaltet eine manuelle Prüfung und Beurteilung der Festigkeit der Implantate an den ausgebeinten Femura und die Auswertung der Röntgenaufnahmen im seitlichen Strahlengang (vgl. 4.4.2).

Bei der histologisch-qualitativen Analyse wurde anhand der Dünnschliffpräparate zunächst ohne Vergrößerung und visuell die Qualität des Schnittes, die Orientierung der Schnittführung und die Implantatlage beurteilt. Anschließend erfolgte die lichtmikroskopische Analyse. Diese wurde zur Steigerung der Untersucherunabhängigkeit im pathologisch-bakteriologischen Institut des sozialmedizinischen Zentrums Baumgartnerhöhe, Otto Wagner Spital, Wien, Österreich durch Herrn Prof. Dr. med. Lintner und durch den Autor selbst durchgeführt. Bei 50facher, 100facher und teilweise 200facher Vergrößerung wurde das Knochengewebe histologisch untersucht. Knochenmenge, -strukturierung, sowie die Grenzschicht zum Implantat waren die Hauptkriterien. Soweit es möglich war, wurde auch auf das Vorliegen von Entzündungs- oder Abstoßungszeichen geachtet. Diese Untersuchung wurde computerassistent mit Hilfe der Bildbearbeitungssoftware Axiovision® im unfallchirurgischen Labor der RWTH Aachen durchgeführt. Die qualitative Bewertung des Knochen-Implantat-Interfaces wurde durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (vgl. 4.7.4) ergänzt und verfeinert.

4.9.6 Quantitative Histomorphometrische Analyse der Osteointegration

Von vorrangiger Bedeutung für die Beurteilung der Osteointegration im Sinne Bränemarks ist die Evaluation des prozentualen Anteils der Implantatoberfläche mit direktem Knochenkontakt. Hierzu wurden digitale Aufnahmen aller Histologien im Auflichtverfahren mit dem Mikroskop Axiovert® S100 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Carl Zeiss AG, Jena) gemacht. Die Vergrößerungsstufe 50fach wurde als bestmöglicher Kompromiss zwischen Bildauflösung und Machbarkeit der Bildbearbeitung gewählt. Da bei dieser Vergrößerung immer nur ein Teil des Implantatlängsschnittes erfasst werden konnte, waren zur Analyse der gesamten Implantatlänge mehrere Aufnahmen nötig. Im Präparat wiesen die Längsschnitte außerdem eine Ober- und eine Unterseite auf, die getrennt erfasst werden mussten. Um reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden daher von jeder Seite eines Präparates jeweils 4 Aufnahmen gemacht, um die gesamte Probenlänge zu erfassen. Zur Messung der Osteointegration eines

Implantates waren demnach bei 3 auswertbaren Schnitten und 8 Aufnahmen je Schnitt insgesamt 24 Aufnahmen nötig.

Quantitativ erfasst wurde die Länge der Implantatober- und unterseite exklusive derjenigen Anteile, die aus dem Implantatbett und der medialen Femurkondyle herausragten. Auch diejenigen Anteile des Implantates, die in die interkondyläre Region überstanden, wurden von der Messung ausgeschlossen. In einer weiteren Analyse wurde die Länge der Knochen-Implantat-Grenzschicht mit direktem Knochenkontakt gemessen. Diese Werte wurde ins Verhältnis gesetzt und ergaben dann den prozentualen Knochen-Implantat-Kontakt. Die Berechnung der Werte erfolgte nach der Formel,

$$\text{Osteointegration [\%]} = \frac{\sum_{i=1}^n I_i (\text{Knochen})}{\sum_{i=1}^n I_i (\text{Implantat})} \times 100$$

wobei I_i (Knochen) die Summe der Abschnitte mit direktem Knochen-Implantat-Kontakt repräsentiert und I_i (Implantat) die Gesamtlänge des Implantats. Durch die Beurteilung von 3 Schnittebenen pro Implantat konnte somit auf die Osteointegration bzw. die Implantatoberfläche mit direktem Knochenkontakt zurückgeschlossen werden.

Die histomorphometrische Analyse wurde computerunterstützt mit Hilfe der hochauflösenden Kamera AxioCam MRC[®] (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Carl Zeiss AG, Jena) und der Bildbearbeitungssoftware AxioVision[®] Rel. 4.3 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Carl Zeiss AG, Jena) bis auf Nanometergenauigkeit erstellt.

4.10 Statistische Analyse

Die Haftfestigkeit der Titanimplantate und der direkte Knochen-Implantat-Kontakt wurden in Push-Out-Versuchen und in der Histomorphometrie nach 28 und 56 Tagen analysiert. Die prozentuale Knochenbedeckung und die Scherhaftfestigkeit wurden als Durchschnittswert $\pm$ Standardabweichung und Standardfehler ausgedrückt. Es wurde die Nullhypothese überprüft, die besagte, dass kein Unterschied zwischen den 4 Implantattypen besteht.

Die Nullhypothese wurde mittels einer Mehrfaktoren-Varianzanalyse (ANOVA) getestet. Bei den Push-Out-Versuchen wurde eine 3-Faktoren (Oberflächenbehandlung, Implantatwerkstoff, Standzeit)-Analyse durchgeführt mit 1 „repeated“ Faktor (bilaterale Implantation). In der Histomorphometrie fand eine 4-Faktoren (Oberflächenbehandlung, Implantatwerkstoff, Standzeit, histologischer Schnitt)-Analyse Anwendung mit 2 „repeated“ Faktoren (bilaterale Implantation, Schnittnummer 1-3).

Die statistische Analyse wurde unterstützt durch das Institut für medizinische Statistik, Universitätsklinikum Aachen und mittels des statistischen Softwarepaketes SAS 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

5. Ergebnisse

5.1 Prä-, intra- und postoperativen Versuchsperiode

Insgesamt waren 72 Proben zur histologischen und mechanischen Auswertung vorgesehen, was eine bilaterale Operationen an mindestens 36 Versuchstieren erforderlich machte. Tieridentifikationsnummer, Operationszeitpunkt, Operationsgewicht und individueller Narkosemittelverbrauch, Standzeit und eventuelle Besonderheiten der prä-, intra- und postoperativen Versuchsphase sind den Operationsprotokollen im Anhang A-D zu entnehmen. Das durchschnittliche Gewicht der Versuchstiere lag zum Operationszeitpunkt bei $3,48 \pm 0,21$ kg. Demzufolge lag der Verbrauch an *Domitor*[®] durchschnittlich bei $1,04 \pm 0,06$ ml, bei entsprechend $0,69 \pm 0,04$ ml *Ketamin*[®] und *Diazepam*[®].

Die präoperative Versuchsperiode verlief unauffällig. Beobachtungen der Versuchstiere gaben keine Anzeichen für Wesensveränderungen. Die vor Versuchsbeginn eingetretene bakterielle Infektion der Kaninchen der zweiten Operationsstaffel konnte antibiotisch behandelt und vor der experimentellen Versuchsphase ausgeheilt werden.

Unmittelbar nach erfolgter Injektionsnarkose kam es in einem Fall zu einem passageren Atem- und Kreislaufstillstand, aufgrund dessen die Operation abgebrochen werden musste. Dasselbe Kaninchen konnte zu einem späterem Zeitpunkt wieder in die Versuchsreihe eingegliedert und planmäßig mit Implantaten versorgt werden. Ein weiteres Versuchstier erlitt intraoperativ eine nicht zu stabilisierende Femurfraktur und wurde eingeschläfert. Der intraoperative Verlauf der übrigen Versuchstiere stellte sich komplikationslos dar.

Die postoperative Heilungsphase verlief ebenfalls unauffällig. Regelmäßige Wundinspektionen ergaben keinen Anhalt für Infektionen oder Bewegungseinschränkungen. Alle Hautinzisionen heilten per primam intentionem, sodass die Versuchstiere nach anfänglicher Einzelkäfighaltung in artgerechte Bodenhaltung überführt werden konnten. Das mobile Verhalten ohne Schonung der operierten Extremitäten und die Gewichtszunahme aller Tiere bis zum Zeitpunkt der Sakrifizierung ließen auf eine komplikationslose Einheilung der Implantate schließen.

Neben dem unvorhersehbaren intraoperativem Tieraussfall mussten nach Befundung der radiologischen Aufnahmen zwei weitere Proben von der experimentellen Auswertung ausgeschlossen werden. Um dennoch die vorgegebene Probenanzahl von 72 nicht zu unterschreiten, wurden insgesamt 38 Tiere operiert.

5.2 Radiologische Auswertung

Die radiologischen Aufnahmen der ausgebeinten Kaninchenfemura zeigten mehrheitlich eine zufriedenstellende Implantatlage bei ausreichendem Knochenkontakt. Vom Endost

auswachsende Knochenbrücken bedeckten die Implantatoberfläche unabhängig vom Implantattyp. Abb. 11 gibt eine Übersicht repräsentativer Röntgenaufnahmen.

Die Auswertung der Implantatorientierung im seitlichen Strahlengang zeigte, dass bei 45 Proben die angestrebte metaphysäre Implantatlage erreicht werden konnte. 24 Implantate lagen in Bezug zur Metaphyse proximal in Richtung der Femurmarkhöhle, 5 befanden sich eher distal in Richtung des Kniegelenkes. Bei den metaphysär gelegenen Implantaten fiel ein durchgehend starker Implantat-Knochen-Kontakt auf, bei gleichzeitigem Fehlen jeglicher Lockerungszeichen. Teilweise konnte ein Spongiosa-Kortikalis-Kontakt von 100% dokumentiert werden. Diese radiologischen Phänomene zeigten keine Abhängigkeit von der Liegedauer. Die 22 proximal gelegenen Implantate zeigten nur in 5 Fällen ausgedehnte Knochenbedeckungen, bei ansonsten indifferenter Knochenstruktur. Ein Implantat lag vollständig innerhalb der Markhöhle ohne kortikalen oder spongiösen Knochenkontakt. In zwei Fällen ließen sich sogar Osteolysen und Knochenresorptionen nachweisen, die auf eine insuffiziente Implantatstabilität und fehlende Osteointegration hinwiesen. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass diese Lockerungszeichen bilateral bei demselben Versuchskaninchen auftraten. Zur Deutung des Kausalitätszusammenhangs dieses Phänomens ist die zu weit proximal erfolgte Implantation als alleiniger Grund daher unwahrscheinlich. In zwei weiteren Fällen konnte, zusätzlich zur proximalen Lage, eine exzentrische Implantatorientierung dokumentiert werden. Diese Implantate hatten lediglich 50%-75% Knochenkontakt und ragten aus dem Femur heraus.

Insgesamt konnten 2 Femurfrakturen radiologisch verifiziert werden, die der Gruppe der proximal der Metaphyse gelegenen Implantate zugeschrieben werden mussten. Eine Fraktur verlief proximal des Implantates und stellte sich radiologisch knöchern durchbaut und stabil dar. Die andere Fraktur verlief inmitten des Implantatlagers. Auch hier konnte Kallusbildung dokumentiert werden, eine Stabilisierung der Fraktur wurde dennoch nicht erreicht.

Respektive der radiologischen Befunde musste das komplett intramedullär gelegene Implantat schon vor der weiteren Aufarbeitung von der histologischen oder mechanischen Auswertung ausgeschlossen werden. Ebenso der im Implantatlager frakturierte Femur.

Zusammenfassend lässt die Auswertung der Röntgenaufnahmen im seitlichen Strahlengang eine Diskriminierung in zwei Gruppen zu. Zum Einem die *metaphysär implantierten Proben*, die durchweg einen hohen Knochenkontakt ohne Spaltbildungen aufwiesen, zum Anderen eine Gruppe der zu weit *proximal liegenden Implantate*. Letztere zeichnete sich durch deutlich geringere Bedeckungsraten bei indifferenter Knochenstruktur im Bereich des Implantats aus. Teilweise zeigten sich Lockerungszeichen.

Ein Zusammenhang zwischen Osteointegration der Implantate und Liegedauer, Biomaterial oder ALFREDS-Oberflächenbehandlung konnte nicht festgestellt werden.



Abb. 11 Radiologische Dokumentation der ausgebeinten Kaninchenfemura mit in-situ Implantat: a) metaphysäre und b) proximale Implantatlage; c) Vergrößerung von a) zeigt einen knöchernen Einbau (hyperdense Areale um das Implantat); d) a.p.-Aufnahme mit bündigem Implantat-Kortikalis Abschluss; e) Deutliche Osteolysen und Knochenresorptionen als Zeichen einer Implantatlockerung (weißer Pfeil); f) Instabile Femurfraktur im Implantatlager

5.3 Mechanische Prüfung der Haftfestigkeit/ Push-Out-Test

Zur Quantifizierung der Osteointegration und zur Beurteilung der funktionellen Eingliederung wurde in Push-Out-Versuchen die Scherhaftfestigkeit der einzelnen Implantate getestet. Von jedem Implantattyp waren jeweils 5 Proben nach 28 Tagen und 5 Weitere nach 56 Tagen Standzeit vorgesehen, was einer Gesamtzahl von 40 Push-Out-Tests entsprach. Eine Reduzierung dieser Probenanzahl durch Probenausschlüsse im Vorfeld der mechanischen Untersuchung (durch Femurfraktur und intramedulläre Implantatlage) konnte durch zusätzliche bilaterale Operationen verhindert werden. Spätere Probenschäden, z.B. bei der Präparation der Femurkondylen oder den Push-Out-Versuchen selbst, konnten jedoch nicht mehr ausgeglichen werden. In einem Fall kam es beim Aufbringen der Vorbelastung von 10 N auf die Probe zu einer Femurfraktur im Bereich des Implantatlagers. Eine weitere Auswertung war nicht möglich. Nach Präparationsschäden musste ein weiteres Präparat ausgeschlossen werden.

Letzterer Ausfall wurde durch Umverteilung der Proben revidiert. Zu diesem Zeitpunkt stand eine zur histologischen Auswertung vorgesehene Femurkondyle mit gleichem Implantattyp zur Verfügung, die aufgrund bis dato guter Ergebnisse in dieser Gruppe der mechanischen Auswertung zugeführt wurde.

Weitere 9 Proben wurden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, da eine Einbettung der Femurkondylen in Technovit erfolgt, was nicht dem geplanten Prozedere (vgl. Material und Methoden) bei der mechanischen Testung entsprach.

Insgesamt konnten demnach 30 Implantate planungskonform ausgestoßen und im Anschluss der statistischen Auswertung zugeführt werden.

Die in den Push-Out-Tests ermittelten Kraft-Weg-Diagramme und Maximalwerte der Scherhaftfestigkeit der Implantate wurden zunächst auf die Implantatmantelfläche bezogen, um vergleichbare Werte für den Push-Out-Druck zu erhalten. Diese Fläche betrug gemäß den Implantatabmessungen $157,08 \text{ mm}^2$. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Push-Out-Tests und weitererführender Berechnungen geben Tabellen 6-10, sowie Abb. 12a. Gesamthaft reichte die errechnete Haftfestigkeit der einzelnen Implantate von 0,62-17,9 MPa, wobei der Referenzwert durchweg übertroffen wurde. Die durchschnittlich niedrigsten Werte wurden bei den ALFREDS-behandelten Reintitanimplantaten (Typ B) nach einer Liegedauer von 56 Tagen festgestellt. Die mittlere Scherhaftfestigkeit betrug 1,49 MPa. Die höchsten Werte wiesen mit 7,44 MPa die ALFREDS-Titanlegierungen (Typ D) nach 28 Tagen Standzeit auf.

Im Vergleich war die durchschnittlichen Haftfestigkeit der konventionell korundgestrahlten Reintitanimplantate (Typ A) mit 4,72 MPa nach 28 Tagen und 6,11 MPa nach 56 Tagen zu allen Standzeiten deutlich höher als bei den korrespondierenden ALFREDS-oberflächenbehandelten Proben (Typ B) mit 1,89 MPa bzw. 1,49 MPa (Abb. 12b). Die konventionellen Titanlegierungen (Typ C) wiesen im Durchschnitt nach 28 Tagen eine Haftfestigkeit von 7,38 MPa auf und waren somit der Haftfestigkeit der ALFREDS-Titanlegierung (Typ D) mit 7,44 MPa zur gleichen Zeit nur wenig unterlegen. Nach 56 Tagen Liegedauer hingegen waren wiederum die konventionell behandelten Titanlegierungen besser verankert. Sie erzielten einen Durchschnitt von 6,18 MPa, während die ALFREDS-behandelten Proben eine Haftfestigkeit von 3,03 MPa aufwiesen.

Auch die über alle Implantate gemittelte Gesamtscherhaftfestigkeit in Abhängigkeit von der Oberflächenbehandlung übertraf mit durchschnittlich 6,02 MPa bei den konventionellen Proben die ALFREDS-Implantate mit 3,21 MPa.

Tabelle 6

Push-Out Ergebnisse Typ A – CP-Titan

Standzeit	Proben-ID	Maximale Scherhaftfestigkeit [N]	Maximale Scherhaftfestigkeit/ Implantatmantelfläche [MPa]	Maximalwert [MPa]	Minimalwert [MPa]	Durchschnittliche Scherhaftfestigkeit [MPa]
0 Tage	Referenzwert	143	0,61			
28 Tage	538029-L	96,9	0,62	12,45	0,62	4,72±5,47
	560058-L s*	167,9	1,07			
	538121-L k*	1956,2	12,45			
	538167-L k	740,1	4,72			
56 Tage	531112-L s	318,0	2,02	13,65	1,68	6,11±5,38
	531114-L s	263,8	1,68			
	527115-L k	2144,2	13,65			
	531130-L s	514,2	3,27			
	530132-L k	1560,1	9,93			

* k: kortikal s: spongiös

Tabelle 7

Push-Out Ergebnisse Typ B – CP-Titan + ALFREDS

Standzeit	Proben-ID	Maximale Scherhaftfestigkeit [N]	Maximale Scherhaftfestigkeit/ Implantatmantelfläche [MPa]	Maximalwert [MPa]	Minimalwert [MPa]	Durchschnittliche Scherhaftfestigkeit [MPa]
0 Tage	Referenzwert	105,3	0,67			
28 Tage	538029-R s*	281,0	1,79	3,54	1,03	1,89±1,14
	560058-R s	189,8	1,21			
	538121-R s	556,8	3,54			
	538167-R s	162,2	1,03			
56 Tage	531112-R s	240,9	1,53	2,17	0,70	1,49±0,6
	531114-R s	110,0	0,70			
	527115-R s	245,2	1,56			
	530132-R s	340,4	2,17			

* k: kortikal s: spongiös

Tabelle 8

Push-Out Ergebnisse Typ C – Ti6Al7Nb

Standzeit	Proben-ID	Maximale Scherhaftfestigkeit [N]	Maximale Scherhaftfestigkeit/ Implantatmantelfläche [MPa]	Maximalwert [MPa]	Minimalwert [MPa]	Durchschnittliche Scherhaftfestigkeit [MPa]
0 Tage	Referenzwert	86,7	0,55			
28 Tage	539153L s	572,6	3,65	9,64	3,65	7,38±3,25
	538368L k	1388,0	8,84			
	522911L k	1515,0	9,64			
56 Tage	528058L s	524,6	3,34	13,35	2,84	6,18±4,88
	531124L s	446,3	2,84			
	531163L k	2096,5	13,35			
	541169L k	815,3	5,19			

Tabelle 9

Push-Out Ergebnisse Typ D – Ti6Al7Nb + ALFREDs

Standzeit	Proben-ID	Maximale Scherhaftfestigkeit [N]	Maximale Scherhaftfestigkeit/ Implantatmantelfläche [MPa]	Maximalwert [MPa]	Minimalwert [MPa]	Durchschnittliche Scherhaftfestigkeit [MPa]
0 Tage	Referenzwert	71,8	0,45			
28 Tage	540067R k*	2812,4	17,90	17,90	1,98	7,44±9,06
	539153R s	383,0	2,44			
	538368R s	310,6	1,98			
56 Tage	528058R s	374,2	2,38	4,55	2,13	3,02±1,33
	531163R s	334,9	2,13			
	541169R k	715,1	4,55			

* k: kortikal s: spongiös

Tabelle 10

Push-Out Ergebnisse – Weiterführende Berechnungen aller Implantattypen

		Durchschnittliche Scherhaftfestigkeit [MPa]			Durchschnittliche Scherhaftfestigkeit [MPa]
Korundstrahlen (Implantattyp A + C)	28 Tage	5,19±4,59	Biowerkstoff Ti6Al7Nb (Implantattyp C + D)	28 Tage	6,43±6,13
	56 Tage	6,14±4,84		56 Tage	4,83±3,92
	Gesamt	6,02±4,55		Gesamt	5,95±5,33
Korundstrahlen + ALFREDs (Implantattyp B + D)	28 Tage	4,27±6,06	Standzeit 28 Tage (alle Implantattypen)		5,06±5,21
	56 Tage	2,16±1,20			
	Gesamt	3,21±4,34			
Biowerkstoff CP-Titan (Implantattyp A + B)	28 Tage	3,30±3,96	Standzeit 56 Tage (alle Implantattypen)		4,39±4,15
	56 Tage	4,06±4,53			
	Gesamt	3,70±4,16			

Ein Vergleich der verwendeten Implantatmaterialien zeigte zu allen Standzeiten höhere Ausstoßwerte bei den Titanlegierungen (Abb. 12c). So erzielten diese im Gesamtdurchschnitt eine Haftfestigkeit von 5,95 MPa. Die Reintitanimplantate erreichten lediglich 3,7 MPa. Der Unterschied wurde besonders nach 28 Tagen deutlich. Zu diesem Zeitpunkt waren die Titanlegierungen mit 6,43 MPa fester verankert als die Reintitanimplantate mit 3,3 MPa. Es zeichnete sich dabei eine Abhängigkeit der Scherhaftfestigkeit von der Liegedauer der Implantate ab. Der Vergleich aller Implantate zeigte höhere Ausstoßkräfte bei den 28-Tage-Gruppen. Insbesondere bei den Titanlegierungen konnte ein derartiger Zusammenhang festgestellt werden. Bei den konventionell behandelten Reintitanimplantaten (Typ A) hingegen waren die Werte nach 56 Tagen Standzeit höher (Abb. 12d).

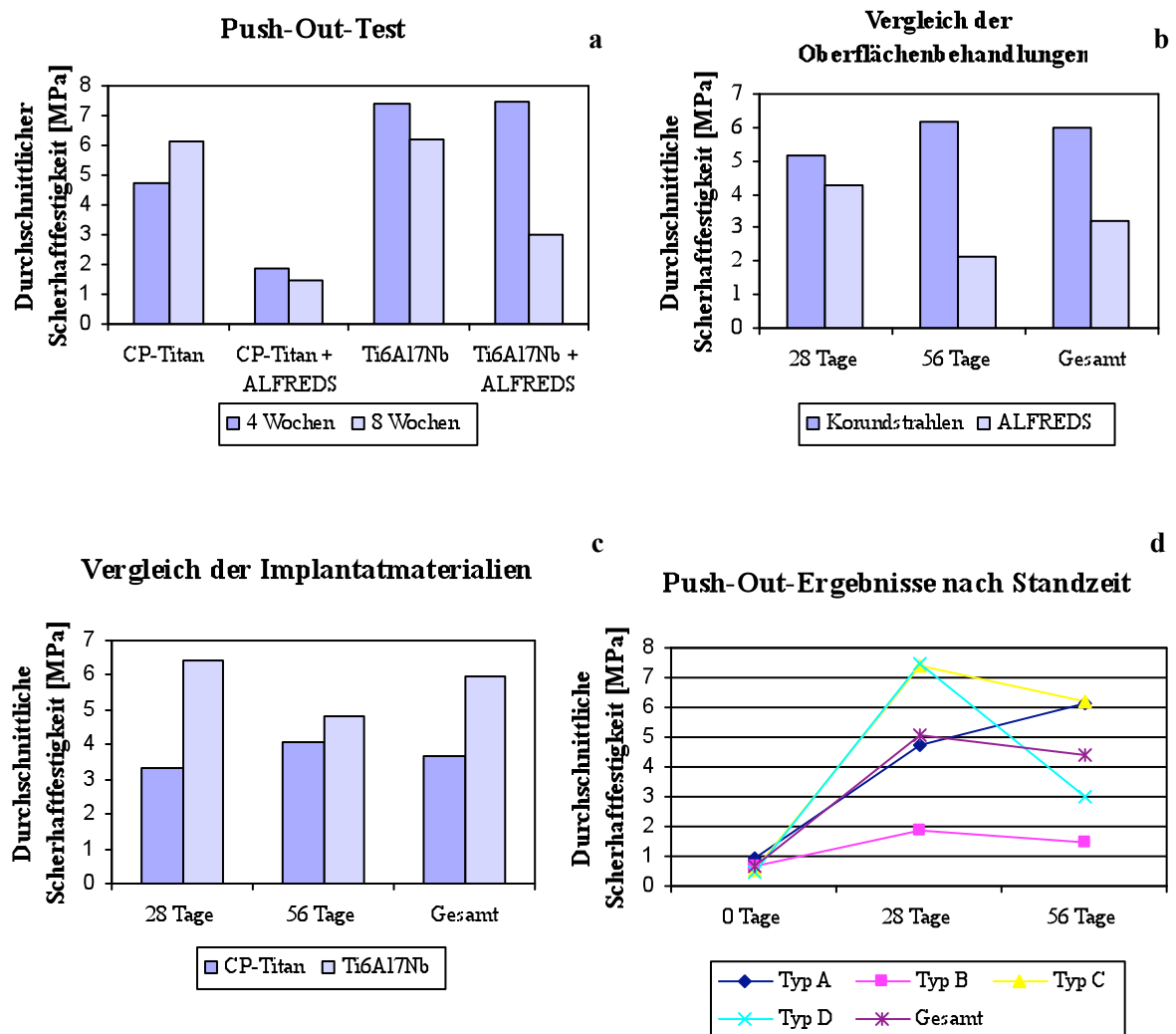


Abb. 12 a) Übersicht über die Push-Out-Werte im Vergleich; Weiterführende Berechnungen zur Haftfestigkeit in Abhängigkeit von der Oberflächenbehandlung b), vom Implantatmaterial c) und der Standzeit d) (A: CP-Titan, B: CP-Titan + ALFREDs, C: Ti6Al7Nb, D: Ti6Al7Nb + ALFREDs, vgl. Tabelle 4)

5.3.1 Statistische Evaluation der Push-Out-Versuche

Die statistische Bewertung der durchschnittlichen Ausstoßwerte und der Standardabweichungen mittels einer 3-Faktoren-Varianzanalyse (ANOVA) ergab bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 11). Keiner der drei Faktoren (Oberflächenbehandlung, Implantatmaterial, Standzeit) hatte eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Push-Out-Werte. Allerdings verfehlte der Unterschied bei der Oberflächenbehandlung mit $p = 0,0627$ nur knapp das vorgegebene Signifikanzniveau.

Tabelle 11

Statistische Evaluation der Scherhaftfestigkeit mittels 3-Faktoren-ANOVA

Einflussfaktor	DF	F-Wert	Pr<F (P-Wert)
Oberflächenbehandlung	13	4,14	0.0627
Implantatmaterial	13	1,84	0.1975
Standzeit	13	0,33	0.5770
Wechselwirkung Zeit-Oberflächenbehandlung	13	0,83	0.3779

5.3.2 Zusammenhang von Push-Out-Kraft, Kraft-Weg-Diagramm und Implantatlage

Die starke Streuung der Push-Out-Maximalkraft sowohl innerhalb der einzelnen Versuchsreihen als auch im Vergleich der unterschiedlichen Implantattypen, gab Anlass für weitere Untersuchungen. Dabei konnte eine Diskriminierung der Werte in zwei Gruppen erreicht werden. Eine Gruppe wies einen Wertebereich von durchweg unter 4 MPa auf, während sich bei der Anderen Werte von über 6 MPa bis zu 17,9 MPa als absolutes Maximum ergaben. Ein Vergleich der einzelnen Push-Out-Werte mit den entsprechenden Röntgenaufnahmen ließ einen Zusammenhang mit der Implantatlage vermuten. Die in der radiologischen Auswertung erzielte Unterteilung in eine Gruppe metaphysär implantierter Proben und eine Gruppe der zu weit proximal liegenden Implantate deckte sich weitestgehend mit den beiden Push-Out-Gruppen. Alle Ausstoßwerte, die sich dem hohen Wertebereich zuordnen ließen, zeigten eine metaphysäre Implantatlage mit hohem Knochenbedeckungsgrad in den seitlichen Röntgenaufnahmen. Im Gegensatz dazu waren die Implantate mit niedriger Scherhaftfestigkeit überwiegend proximal der Metaphyse positioniert. Einige Proben lieferten jedoch trotz einer proximalen Implantatlage hohe Push-Out-Werte. Untersuchungen an den Femurkondylen zeigten, dass, neben der Implantatlage, der Implantat-Kortikalis-Kontakt maßgeblich die Scherhaftfestigkeit beeinflusste. Ein hoher kortikaler Kontakt führte trotz proximaler Implantatlage zu hohen Push-Out-Werten. Eine Positionierung der Proben in spongiöser Umgebung hingegen ging durchweg mit niedrigen Werten einher, sodass zusammenfassend folgende Charakteristika die Scherhaftfestigkeit der Implantate im Push-Out-Test determinierten:

- Push-Out-Werte < 4 MPa:**
- proximale Implantatlage
 - überwiegend spongiöser Knochen-Implantat-Kontakt
- Push-Out-Werte > 6 MPa:**
- metaphysäre Implantatlage
 - überwiegend kortikaler Knochen-Implantat-Kontakt

Ein spongiöses Implantatlager reduzierte offensichtlich die mechanische Koppelung der Implantate im Vergleich zu kortikaler Verankerung. Dieser Sachverhalt erklärt die geringen Werte im Ausstoßversuch. Die Ergebnisse der Referenzversuche bekräftigten diese Interpretation. Die Scherhaftfestigkeit derjenigen Implantate, die absichtlich proximal gesetzt wurden, war im Push-Out-Versuch nicht messbar. Die Implantate waren instabil im Knochen. Die metaphysär positionierten Implantate hingegen waren im Referenzversuch messbar befestigt. Aufgrund der nicht messbaren Werte, wurden die proximalen Proben nicht in den Tabellen 6-9 vermerkt.

Auch die ermittelten Kraft-Weg-Diagramme stützten diese Interpretation. Bei der Gruppe der spongiös positionierten Implantate mit Push-Out-Werten von weniger als 4 MPa zeigte sich ein relativ früher Peak und dann eine abgeflachte bis absteigende Phase mit teilweise nachfolgenden Peaks, was auf eine relativ frühe Mobilisierung der Implantate während des Ausstoßversuchs hinwies (Abb. 13). Der frühe Peak zeigte das Überschreiten der primären Haftfestigkeit der Implantate bzw. das Versagen des Knochen-Implantat-Interfaces an. Die anschließende absteigende Phase wurde als Transport des Implantats durch den Fräskanal im Knochen interpretiert. Teilweise folgende Peaks entstehen beim Verkanten des Implantats an Spongiosa- oder Kortikalisresten. Abb. 13 illustriert den Zusammenhang zwischen proximaler Implantatlage, spongiösem Implantatbett und dem entsprechendem Kraft-Weg-Diagramm anhand einer repräsentativen Probe.

Das Kraft-Weg-Diagramm bei den metaphysär positionierten Implantaten mit kortikaler Knochenbedeckung stieg hingegen typischerweise über eine längere Strecke an, ohne in einen markanten Peak überzugehen. Der kortikale Knochen zeigte sich flexibel und wurde bis zum Erreichen der maximalen Haftfestigkeit durch die Implantatbewegung mitgenommen. Beim Ausstoßversuch dieser Proben frakturierte üblicherweise das Knochenlager, ohne dass es zu einer Auslösung aus dem Implantat-Knochen-Interface kam. Einen Überblick über ein metaphysär-kortikales Implantat gibt Abb. 14.

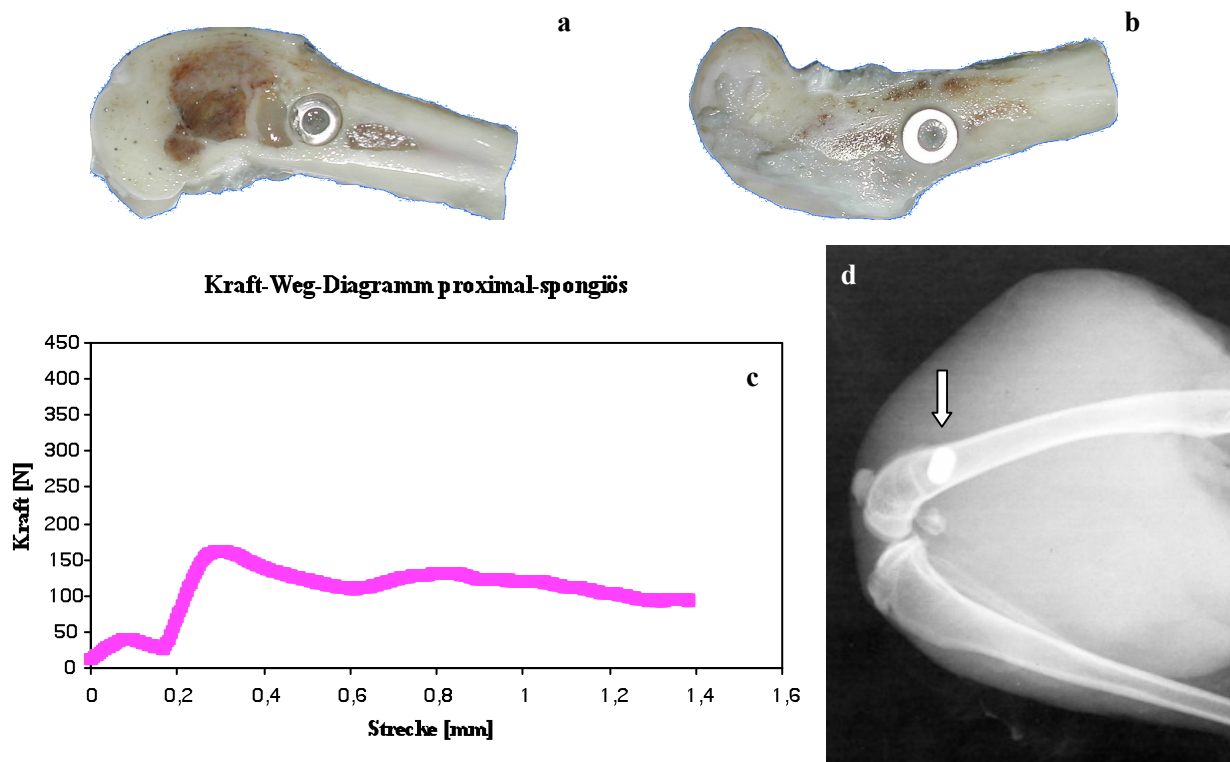


Abb.13 Femurkondyle von lateral a) und medial b) mit proximaler Implantatlage und spongiösem Implantat-Knochen-Kontakt; Kraft-Weg-Diagramm c) und postmortale Röntgenaufnahme d) desselben Femurs [Implantat 560058-R, weißer Pfeil]

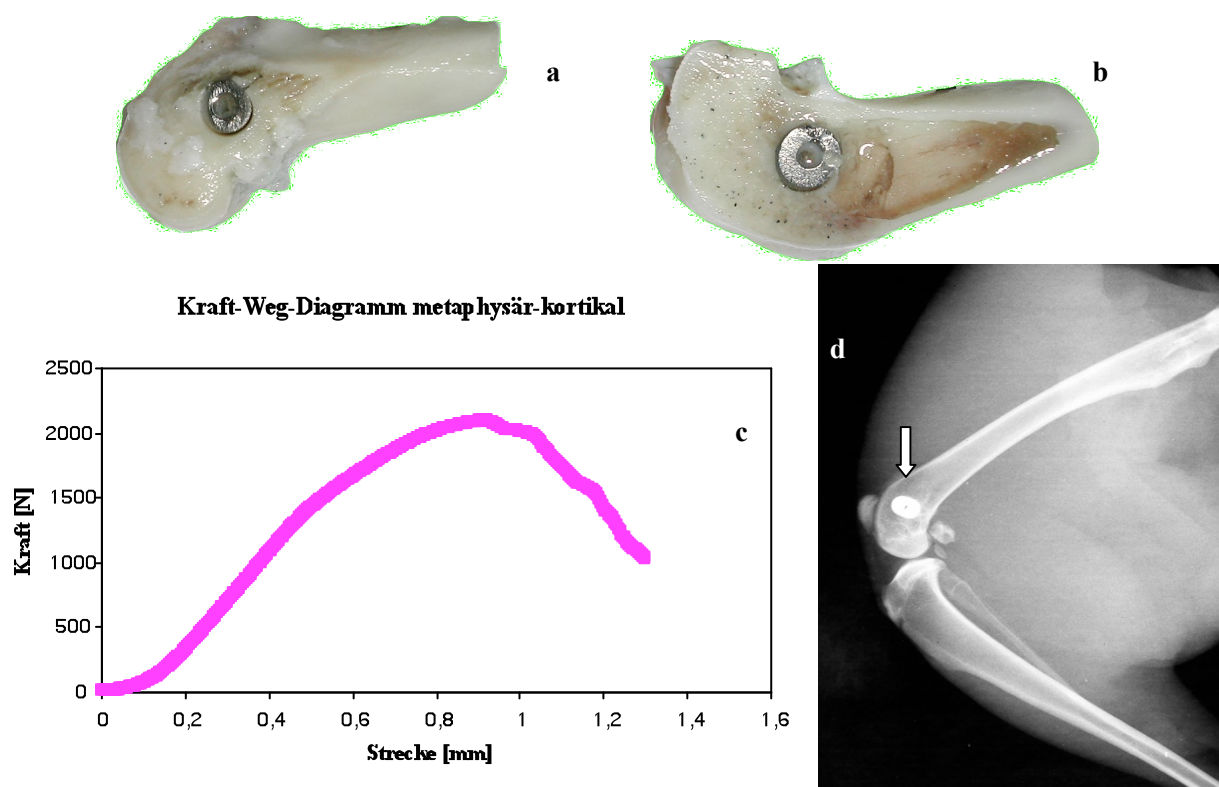


Abb. 14 Femurkondyle von medial a) und lateral b) mit metyphysärer Implantatlage und kortikalem Implantat-Knochen-Kontakt; Kraft-Weg-Diagramm c) und Röntgenaufnahme d) desselben Femurs [Implantat 527115-L, weißer Pfeil]

Abb. 15 ist ein Beispiel für eine Grenzsituation, in der trotz proximaler Implantatlage eine hohe Push-Out-Kraft ermittelt wurde. Ursächlich dafür ist der hohe Anteil kortikaler Knochenbedeckung. Im gezeigten Beispiel liegt sogar eine bikortikale Verklebung vor, die den scharf begrenzten Peak im Kraft-Weg-Diagramm bewirkte.

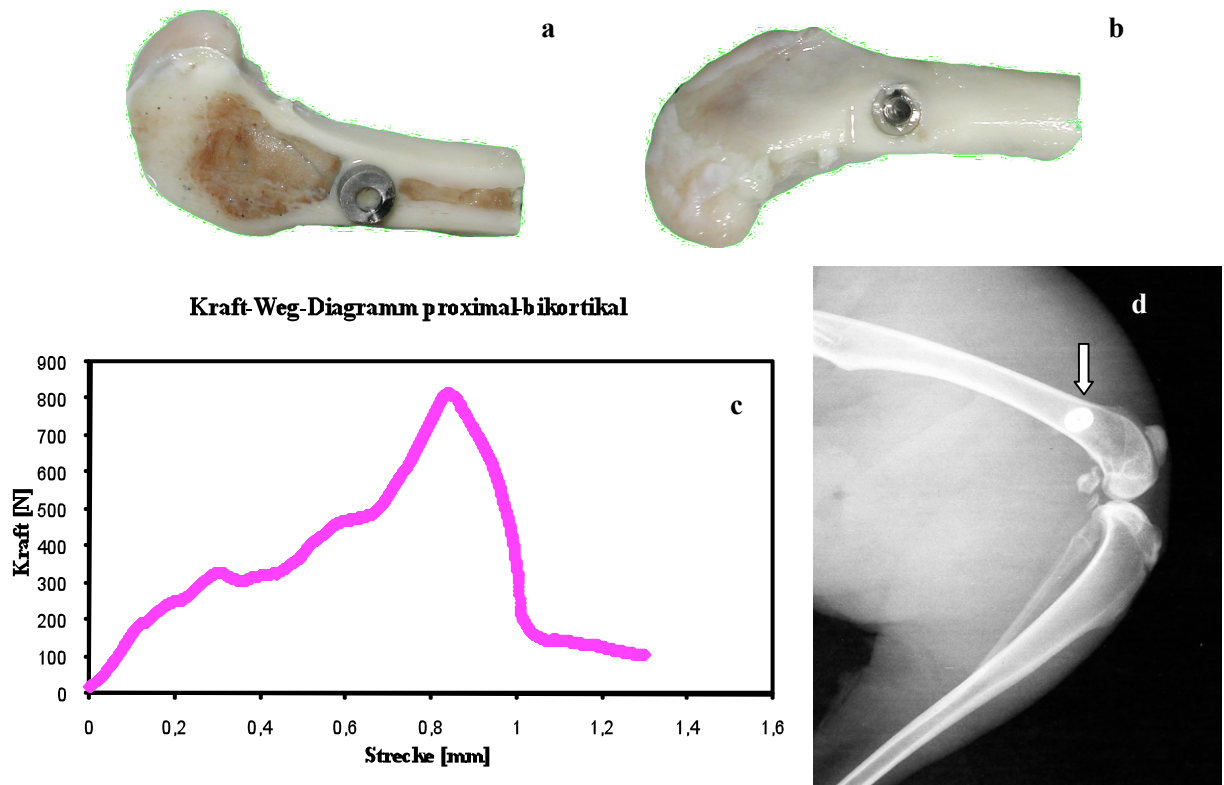


Abb.15 Femurkondyle von lateral a) und medial b) mit prox. Implantatlage und bikortikalem Implantat-Knochen-Kontakt; Kraft-Weg-Diagramm c) und postmortale Röntgenaufnahme d) desselben Femurs [Implantat 541169-L, weißer Pfeil]

Mittelwertsberechnungen unter Berücksichtigung der Diskriminierung der Push-Out-Ergebnisse in die erwähnten Gruppen lieferten völlig andersartige Ergebnisse. Die Einordnung in die Gruppe der spongiös oder kortikal verankerten Proben mit unter 4 bzw. über 6 MPa ist den Tabellen 6-9 zu entnehmen. Diese Vorgehensweise reduzierte allerdings die Probenanzahl in den einzelnen Subgruppen, was die Aussagekraft der statistischen Berechnungen limitierte. Die mittlere Haftfestigkeit der kortikal-metaphysären Implantate betrug nach 28 Tagen Standzeit 10,7 MPa, nach 56 Tagen 9,3 MPa. Im Gegensatz hierzu waren für die korrespondierenden spongiös-proximalen Proben lediglich durchschnittliche Push-Out-Maximaldrücke von 2,08 MPa nach 28 Tagen und 2,15 MPa nach 56 Tagen nötig.

Ein Anstieg der Haftfestigkeit proportional zur Liegedauer zeigte sich bei den kortikal verankerten, konventionell oberflächenbehandelten Reintitanimplantaten (Typ A). Bei den anderen Versuchsgruppen konnte keine Abhängigkeit der Haftfestigkeit von der Liegedauer festgestellt werden. Einen Überblick über die Push-Out-Werte nach Diskriminierung in kortikale oder spongiöse Implantatlage gibt Abb.16.

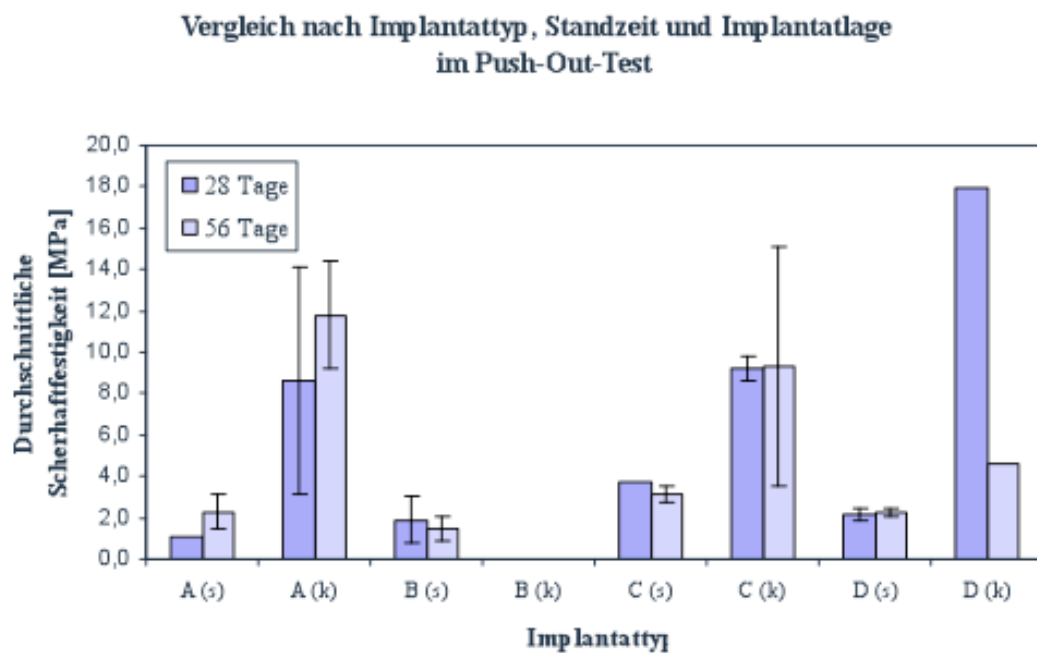


Abb. 16 Push-Out-Test, Unterteilung nach Implantattyp, -lage und Standzeit [k: kortikal, s: spongiös, A: CP-Titan, B: CP-Titan + ALFREDS, C: Ti6Al7Nb, D: Ti6Al7Nb + ALFREDS, vgl. Tabelle 4]

Statistische Berechnungen nach der Diskriminierung in die kortikale und spongiöse Gruppe ergaben keinen signifikanten Einfluss der ALFREDS-Behandlung auf die Push-Out-Werte. Ein Vergleich der Implantatmaterialien ergab in allen Gruppen höhere Werte für die Titanlegierung im Vergleich zu den Reintitanproben. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

5.4 Evaluierung der Osteointegration

Die Osteointegration eines Implantates in sein knöchernes Implantatlager ist das oberste Ziel jedes zementfreien Gelenkersatzes. Wechselwirkungen zwischen Knochen und Implantat finden an der Implantatoberfläche statt. Deren physikalische, chemische und biologische Zusammensetzung und Reinheit beeinflusst daher maßgeblich das Ausmaß der knöchernen Apposition. Auswirkungen der ALFREDS-Oberflächenbehandlung und der verwendeten Implantatmaterialien auf die Osteointegration wurden untersucht. Gesamthaft waren 32 Implantate mit jeweils 3 Dünnschliffpräparaten zur qualitativen makro- bzw. mikroskopischen Analyse und quantitativen Histomorphometrie vorgesehen. Ein Implantat konnte histologisch nicht präpariert werden und musste bereits im Vorfeld von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Abzüglich dieser Probe wurden 93 Dünnschliffpräparate hergestellt und ausgewertet.

5.4.1 Qualitative Analyse

5.4.1.1 Qualitativ-Makroskopische Beurteilung des Knochen-Implantat-Verbundes

Diese beinhaltet die Auswertung der seitlichen Röntgenaufnahmen, die weiter oben dem Ergebnisteil „Radiologische Auswertung“ (5.2) zu entnehmen ist, sowie eine manuelle Prüfung der Festigkeit der Implantate an den ausgebeinten Femura. Während Letztere bei den ALFREDS-oberflächenbehandelten Implantaten einheitlich auf eine knöcherne Integration der Proben hinwies, ergab sich bei einem konventionell korundgestrahlten Implantat eine Lockerung in der Femurkondyle mit fehlender Integration.

Weitere Inspektionen der Femurkondylen bestätigten die radiologischen Befunde. Äußerliche Anzeichen für Abstoßungs- oder Entzündungsreaktionen konnten nicht festgestellt werden.

5.4.1.2 Qualitativ-Histologische Beurteilung des Knochen-Implantat-Verbundes

Zunächst wurden die Dünnschliffpräparate visuell und ohne Vergrößerung begutachtet. Untersuchungskriterien waren Schnitt- und Färbequalität, die Orientierung der Schnittführung und die Implantatlage. Die Präparate zeigten mehrheitlich eine lichtdurchlässige, ebene Fläche bei gleichmäßiger Färbung und Fixierung. Teilweise lagen unterschiedliche Schichtstärken der Knochenpräparate oder leichte Oberflächenunregelmäßigkeiten vor, die die histologische Auswertung jedoch nicht beeinträchtigten. Drei Dünnschliffpräparate zeigten Gewebsausrisse, die während der Fixierung auf dem Objektträger entstanden waren. Diese Präparate wurden von der weiteren Beurteilung ausgeschlossen, sodass der histologischen und histomorphometrischen Auswertung insgesamt 90 Präparate zur Verfügung standen. Überwiegend konnten parallel zur Insertionsrichtung geführte Längsschnitte erreicht werden. In einigen Präparaten lagen diese jedoch relativ weit am Implantatrand, was eine kürzere Strecke für die histomorphometrische Ausmessung zur Folge hatte. Unter der Annahme, dass der prozentuale Implantat-Knochen-Kontakt unabhängig von der Schnittführung im Mittel überall gleich ist, wurden diese Präparate trotzdem ausgewertet. Die Implantate zeigten im Längsschnitt vorwiegend eine zentrische Lage in Bezug auf die ventrale und dorsale Femurkompakta. Zwei Implantate waren relativ weit dorsal positioniert, sodass die untere Hälfte des Implantats teilweise in die interkondyläre Region überstand. Die entsprechenden Implantatabschnitte wurden von der histomorphometrischen Messung der Osteointegration ausgeschlossen. Weiter fiel bei der visuellen Beurteilung ohne Vergrößerung auf, dass einige Präparate in extensiver Knochenumgebung lagen, während Andere eher wenig Knochengewebe im Bereich des Implantatlayers aufwiesen. Diese Beobachtung stand nicht im Zusammenhang mit der Oberflächenbehandlung oder dem Implantatmaterial, sondern verteilte sich auf alle Implantattypen.

Es folgte die lichtmikroskopische, histologische Analyse. Knochenmenge, -strukturierung, sowie die Grenzschicht zum Implantat wurden computerassistent untersucht. Die unabhängige Beurteilung der histologischen Präparate durch Herrn Prof. Dr. med. Lintner, Wien, Österreich ergab keine Unterschiede im Einwachsverhalten der verschiedenen Implantattypen. Es wurden keine Zeichen einer Entzündungs- oder Abstoßungsreaktion beobachtet. Die Untersuchungen durch den Autor zeigten für alle Implantattypen das gleiche histologische Bild. Unabhängig von der Liegedauer (28, 56 Tage), Art des verwendeten Werkstoffes und der Oberflächenbehandlung konnte ein extensiver Knochen-Implantat-Kontakt festgestellt werden. Der Knochen bedeckte die Implantate mehrheitlich über weite Strecken ohne Zwischenschaltung einer fibrösen Bindegewebsschicht. Einige Präparate zeigten jedoch nur an den beiden Implantatenden ausgedehnte Knochenauflagerungen. Die zentralen Abschnitte hatten keinen Knochenkontakt. In einigen Fällen fiel ein großer Abstand zwischen Knochenlager und Implantat auf. Diese Präparate ließen regelmäßig eine osteointegrierte Verankerung mit bindegewebsfreiem Knochenkontakt vermissen, sodass sich die Ergebnisdarstellung der qualitativ-histologischen Befunde auf diejenigen Implantatabschnitte beschränkte, die in unmittelbarer Nähe von Knochensubstanz lagen.

Ein Vorliegen von eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen oder mehrkernigen Riesenzellen konnte in keinem Präparat beobachtet werden. Demzufolge lagen keine Entzündungs- oder Fremdkörperreaktionen vor.

Die zur genaueren Beurteilung des Knochen-Implantat-Interfaces angefertigten REM-Aufnahmen bestätigten die lichtmikroskopischen Befunde. Meist konnte ein direkter Knochen-Implantat-Kontakt nachgewiesen werden. In einigen Fällen zeigte sich jedoch eine nicht-mineralisierte Matrix als Zwischenschicht.

Im Folgendem wird die histologische Auswertungsmethodik beispielhaft an repräsentativen Dünnschliffpräparaten erläutert. Bei *Präparaten mit extensiver Knochenbedeckung* konnte nach einer Verweildauer von 28 Tagen eine fein-trabekuläre Knochenstruktur in Umgebung des Implantates dokumentiert werden, die in direktem Kontakt mit dem Implantat stand (Abb. 17). Zwischen den direkten Kontaktzonen und den einzelnen Trabekeln bestanden typischerweise knochenfreie Areale. Diese geflechtartige Knochenstruktur veränderte sich mit zunehmender Liegedauer der Implantate (Abb. 18). Eine zahlenmäßige Verringerung der Trabekel bei proportional zunehmender Dicke der einzelnen verbleibenden Trabekel konnte festgestellt werden. Anzahl und Größe knochenfreier Areale reduzierten sich gleichsinnig. Nach 56 Tagen Liegedauer offenbarte sich stellenweise ein Remodelling der Knochenstrukturen, was auf eine funktionelle Osteointegration der Proben hindeutete. Die Implantate zeigten ein Nebeneinander reifen Lamellenknochens und neu gebildeter Knochenstrukturen, bei gleichzeitigem Fehlen einer kontinuierlichen Bindegewebsschicht

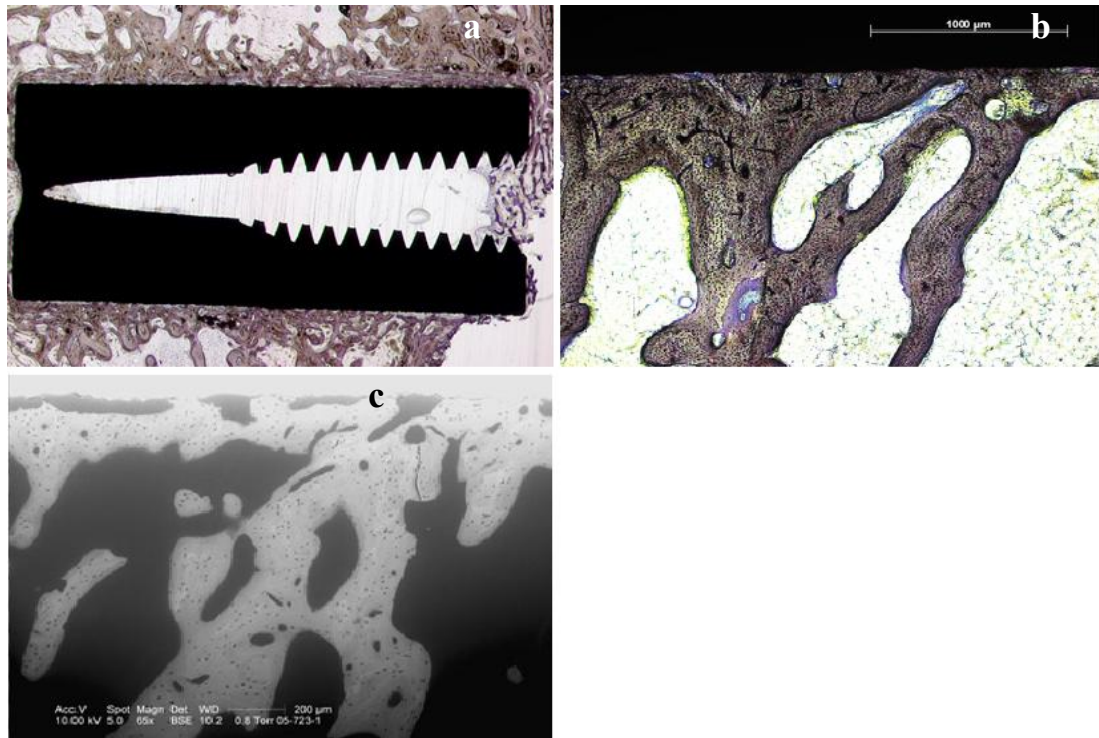


Abb. 17 ALFREDS-behandeltes Ti6Al7Nb-Implantat nach 28 Tagen Liegedauer im Kaninchenfemur: a) 6,5fache Vergrößerung, des gesamten Implantates, überwiegend fein trabekuläre Knochenstruktur ; b) Die 50fache Vergrößerung zeigt direkten Knochen-Implantat-Kontakt ohne Bindegewebsschicht (weißer Pfeil); c) REM-Aufnahme an einer anderen Implantatstelle

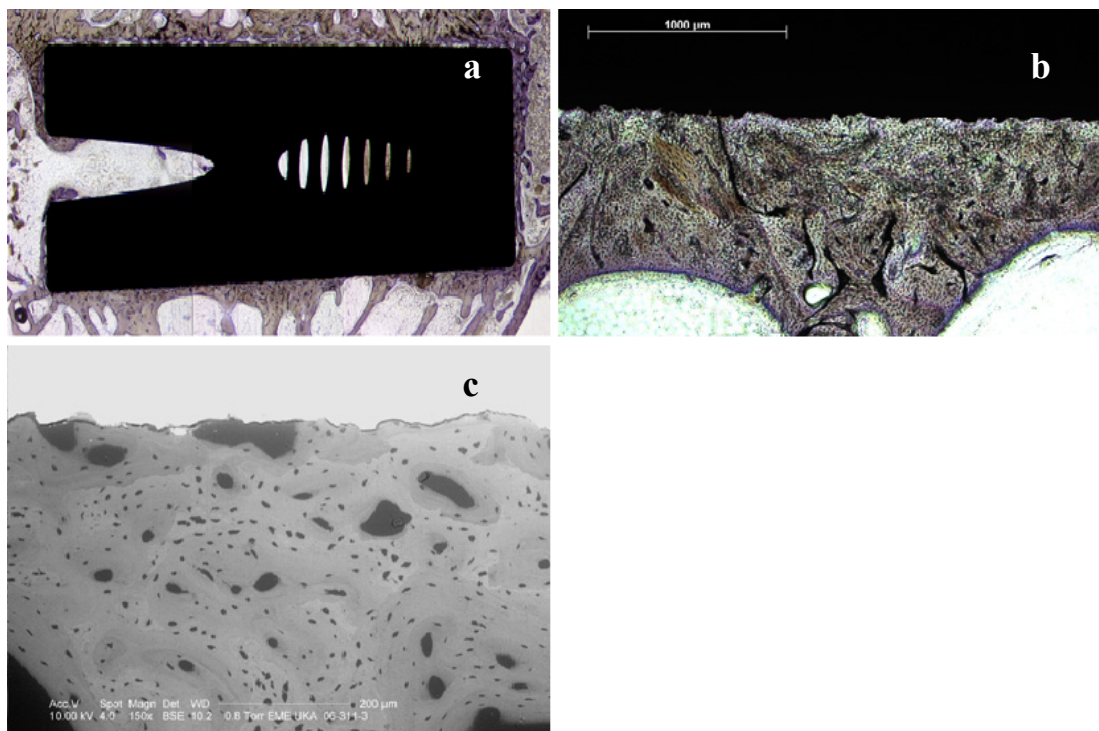


Abb. 18 ALFREDS-behandeltes Ti6Al7Nb-Implantat nach 56 Tagen Liegedauer im Kaninchenfemur: a) 6,5fache Vergrößerung, des gesamten Implantates, dickere Knochen trabekel; b) Die 50fache Vergrößerung zeigt direkten Knochen-Implantat-Kontakt ohne Bindegewebsschicht (weißer Pfeil); c) REM-Aufnahme an einer anderen Implantatstelle

Die entsprechenden REM-Aufnahmen der Präparate verdeutlichten das lichtmikroskopische Bild. Die mit der Standzeit zunehmende knöcherner Integration drückte sich durch mehr Knochensubstanz, dickere Knochen trabekel und ausgedehntere Knochen-Kontakt-Zonen aus.

Wie bereits erwähnt, wiesen einige Präparate lediglich an den *Implantatenden Areale mit direktem Knochenkontakt* auf. Die zentralen Abschnitte hatten nur vereinzelt Kontakt zu Knochensubstanz und befanden sich in Umgebung von Fettzellen (Abb. 19). Diese Befunde weisen auf eine, zumindestens partiell, intramedulläre Implantatlage hin. Bereits die radiologische Auswertung und die Push-Out-Tests (vgl. 5.2 und 5.3) hatten einen Zusammenhang zwischen der Implantatlage und der maximalen Haftfestigkeit gezeigt.

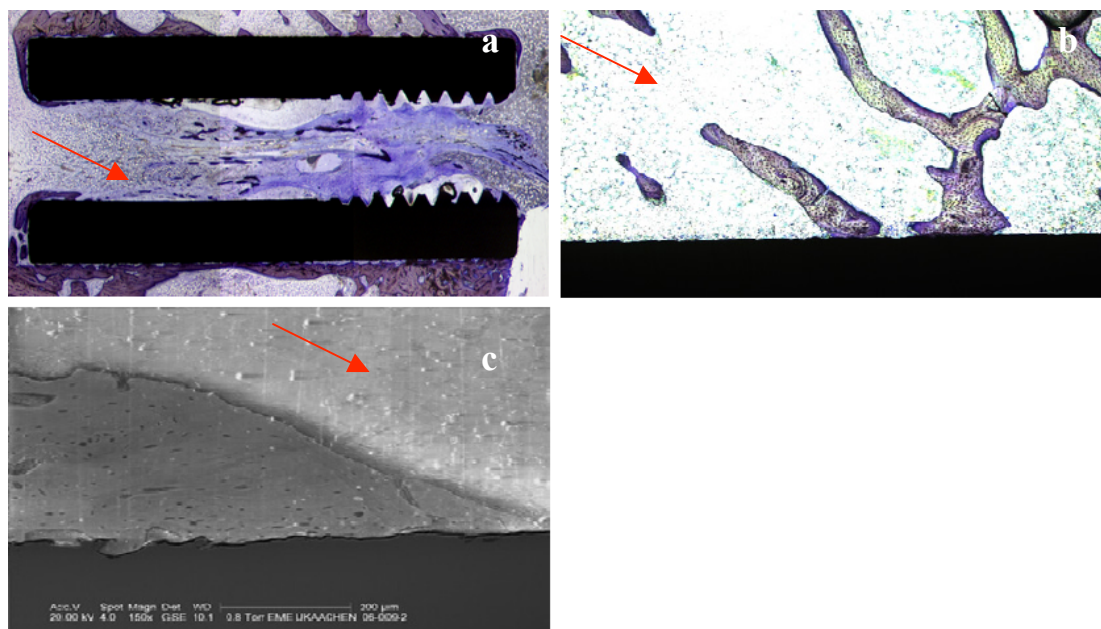


Abb. 19 Konventionell korundgestrahltes CP-Titan-Implantat nach 28 Tagen Liegedauer im Kaninchenfemur: a) 6,5fache Vergrößerung; b) 50fache Vergrößerung; c) REM-Aufnahme (Rote Pfeile: Fettzellen aus der Markhöhle)

Die Implantatlage in Bezug zur Metaphyse bzw. Markhöhle und das Ausmaß des direkten Knochen-Implantat-Kontaktes verhielten sich gleichartig. Eine proximale Implantatpositionierung führte aufgrund der anatomischen Gegebenheiten am Femur zu einer Eröffnung der Markhöhle. Intramedullär gelegene Implantatabschnitte konnten nicht osteointegriert werden, da der Abstand zu Endost oder Spongiosa zu groß war. Auch die REM-Aufnahmen bestätigen diese Erkenntnisse. Während die Implantatenden kortikal verankert waren, hatten die zentralen Abschnitte kaum Knochenkontakt und wurden nicht knöchern integriert. Diese partielle Befestigung des Implantats lässt eine instabile Gesamtsituation vermuten. Ein Abgleich mit den Ergebnissen der manuellen Prüfung der Implantatfestigkeit bestätigte dies jedoch nicht. Auch diese Implantate waren stabil im Knochen verankert.

Einige Proben waren mit großem Abstand vom Implantat zum Knochenlager positioniert. Dieser Abstand konnte nicht knöchern überbrückt werden. Ursächlich lag eine Überdimensionierung des Fräskanals zugrunde. Die Primärstabilität gilt als eine der wichtigsten Einflussgrößen auf die Osteointegration. Mikrobewegungen zwischen Implantat und Knochen führen lediglich zu Bindegewebsbildung. Dieses Phänomen konnte in den entsprechenden Proben beobachtet werden. Es fanden sich Bindegewebschichten zwischen Knochen und Implantat. Die manuelle Prüfung der Festigkeit dieser Implantate ergab auch bei diesen Proben keinen Hinweis auf eine Lockerung. Allerdings zeigten sich bei der Inspektion der Femurkondylen ausgedehnte Kallusformationen über dem Implantatlager. Die Stabilisierung erfolgte möglicherweise auf diesem Wege.

Die radiologische Auswertung der Femuraufnahmen ergab in zwei Fällen Osteolysen und Knochenresorptionen (vgl. 5.2, Abb. 11e). Die histologische Analyse bestätigte dies und zeigte ebenfalls osteolytische Areale mit Resorptionlakunen (Abb. 20). Interessant war, dass sich diese radiologischen und histologischen Lockerungszeichen bei einem Fall auch in der makroskopischen Analyse widerspiegeln. Es handelte sich um die in der manuellen Festigkeitsprüfung gelockerte, konventionell behandelte Probe (vgl. 5.4.1.1).

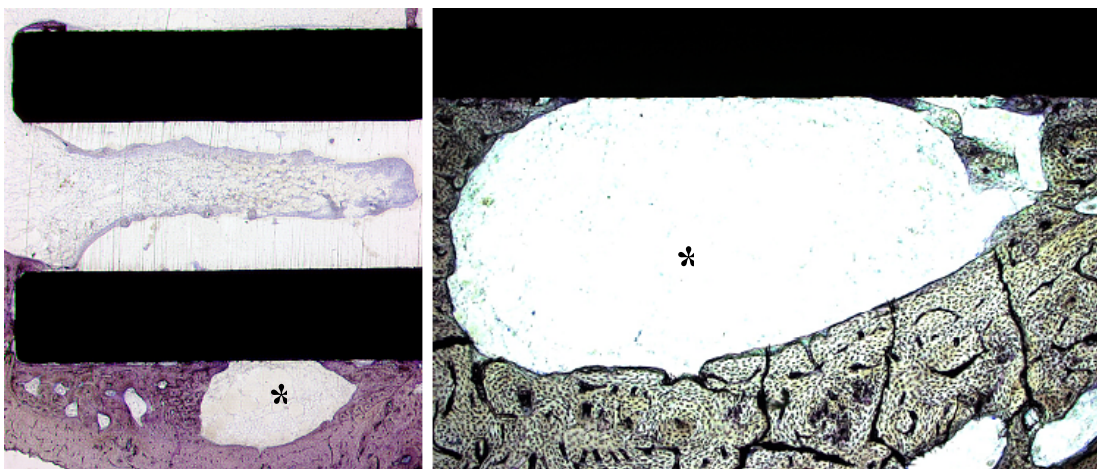


Abb.20 a) Darstellung von Osteolyseherden in a) 10facher und b) 50facher Vergrößerung (*)

5.4.2 Histomorphometrie

Unter Osteointegration im Sinne Brånemarks wird der direkte Implantat-Knochen-Kontakt ohne zwischenliegendes Bindegewebe verstanden. Von vorrangiger Bedeutung für die Beurteilung der Osteointegration erwies sich die Evaluation des prozentualen Anteils dieses Kontaktes. Die histomorphometrische Analyse ließ Unterschiede im Ausmaß des Knochen-Implantat-Kontaktes zwischen den Implantattypen erkennen. Die entsprechenden Resultate für jedes Präparat sind Anhang E zu entnehmen. Tabelle 12 und Abb. 21 fassen die durchschnittliche Osteointegration in Bezug auf Implantattyp, Standzeit und Oberflächenbehandlung zusammen.

Tabelle 12

Histomorphometrie, direkter Knochen-Implantat-Kontakt [%]

Implantattyp	Standzeit	Maximum [%]	Minimum [%]	Mittelwert [%]
Typ A	28 Tage	71,06	50,29	59,21±13,23
	56 Tage	47,48	18,89	35,13± 11,46
	Gesamt			49,02±17,26
Typ B	28 Tage	66,49	43,05	51,69±13,36
	56 Tage	60,25	30,98	47,98±13,05
	Gesamt			49,83±13,02
Typ C	28 Tage	67,4	42,12	56,26±14,27
	56 Tage	57,89	43,5	50,81±10,93
	Gesamt			53,53±12,64
Typ D	28 Tage	63,11	39,94	52,00±11,13
	56 Tage	63,02	49,42	56,88±15,55
	Gesamt			54,44±13,46

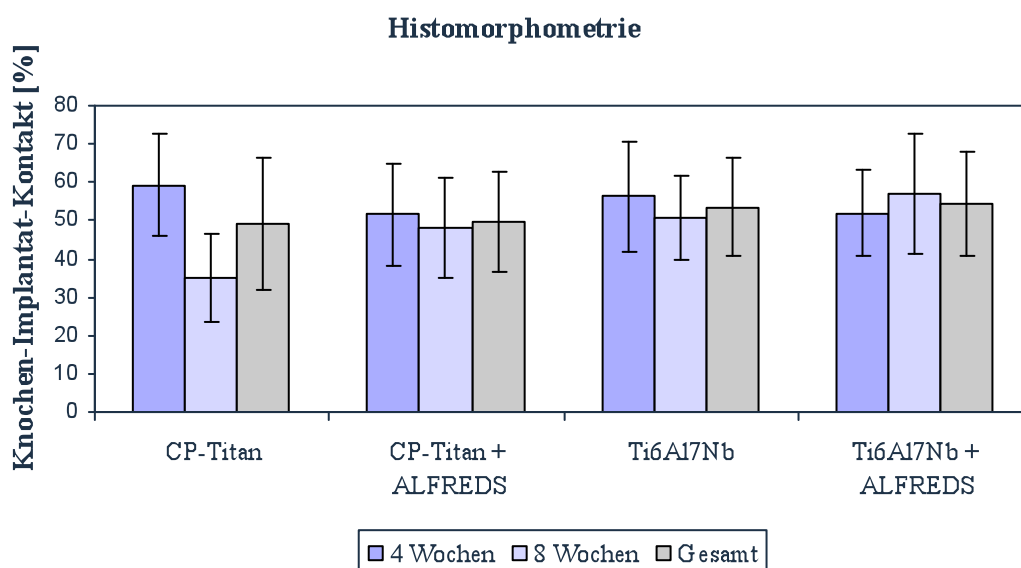


Abb. 21 Histomorphometrie, Unterteilung nach Implantattyp und Standzeit

Der direkte Knochenkontakt erreichte Werte zwischen 18,89% und 71,06% für die einzelnen Implantate. Die niedrigsten Werte wurden bei den konventionell korundgestrahlten Reintitanimplantaten (Typ A) nach einer Liegedauer von 56 Tagen festgestellt. Der mittlere Knochenkontakt betrug 35,13%. Auch die höchste Durchschnittsbedeckung fiel mit 59,21 % in diese Gruppe. Die korrespondierenden Messungen an den ALFREDs-oberflächenbehandelten CP-Titanproben (Typ B) ergaben einen Mittelwert von 51,69 % nach 28 Tagen und 47,98 % nach 56 Tagen Standzeit. Dieser höhere Knochenkontakt der konventionellen Proben nach 28 Tagen und die bessere Osteointegration der ALFREDs-Implantate nach 56 Tagen relativierte sich jedoch im Vergleich der Gesamtosteointegration unabhängig von der Liegedauer. Hier lagen die Werte mit 49,02% und 49,83% direktem Knochenkontakt dicht beieinander.

Ein durchweg höherer mittlerer Knochenkontakt konnte in der Gruppe der Ti6Al7Nb-Implantate festgestellt werden. Nach 28 Tagen waren die konventionellen Proben (Typ C) zu 56,26 %, nach 56 Tagen zu 50,81% knöchern eingebaut. Die entsprechenden Werte der ALFREDS-Implantate (Typ D) ergaben 52% bzw. 56,88%. Die Gesamtosteointegration ergab eine mittlere Kontaktzone von 53,53% bei den konventionellen bzw. 54,44% bei den ALFREDS-Implantaten. Der Vergleich der unterschiedlichen Oberflächenbehandlungen zu den verschiedenen Standzeiten bestätigte die Ergebnisse bei den Reintitanimplantaten. Auch bei den Titanlegierungen hatten die ALFREDS-Proben nach 56 Tagen einen höheren Knochenkontakt, während nach 28 Tagen Liegedauer die konventionellen Implantate einen höheren Knochenkontakt aufwiesen. Die Gesamtosteointegration betrug 53,53% bei den konventionell und 54,44% bei den ALFREDS-behandelten Proben.

Tabelle 13

Histomorphometrie, direkter Knochen-Implantat-Kontakt [%] – Weiterführende Berechnungen

Mittelwert [%]			Mittelwert [%]		
Korundstrahlen (Implantattyp A + C)	28 Tage	58,10±13,4	Biwerkstoff Ti6Al7Nb (Implantattyp C + D)	28 Tage	53,83±12,42
	56 Tage	42,19±13,55		56 Tage	54,28±13,79
	Gesamt	50,87±15,54		Gesamt	54,05±12,97
Korundstrahlen + ALFREDS (Implantattyp B + D)	28 Tage	51,86±11,96	Standzeit 28 Tage (alle Implantattypen)	55,05±12,97	
	56 Tage	52,62±14,8			
	Gesamt	52,24±13,31	Standzeit 56 Tage (alle Implantattypen)	47,77±15,01	
Biwerkstoff CP-Titan (Implantattyp A + B)	28 Tage	56,03±13,56			
	56 Tage	41,55±13,67			
	Gesamt	49,4±15,31			

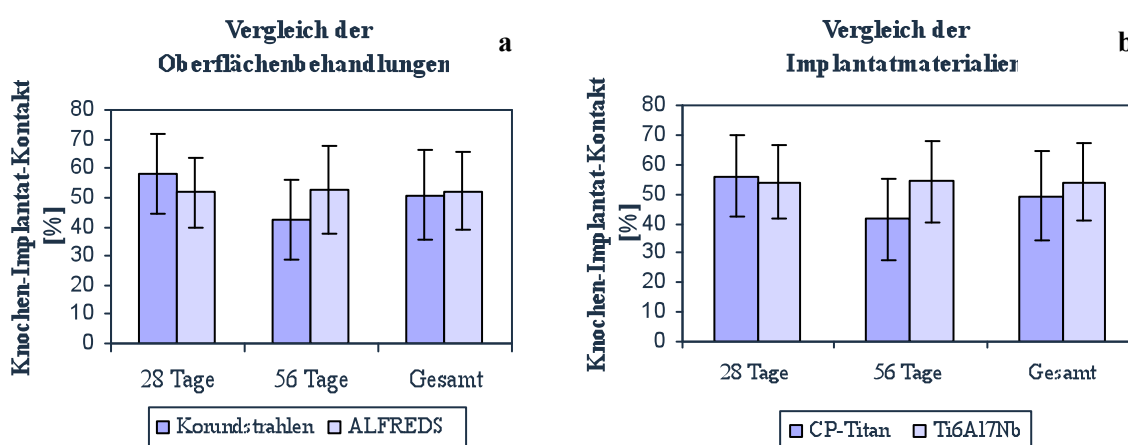


Abb. 22 Implantat-Knochen-Kontakt in Abhängigkeit der Oberflächenbehandlung a) und des Implantatmaterials b)

Weiterführende Berechnungen zur Osteointegration zeigen Tabelle 13 und Abb. 22. Die mittlere Gesamtosteointegration aller ALFREDS-Implantate übertraf mit 52,24% die Anwachsrate der konventionellen Proben. Deren knöcherner Einbau betrug im Mittel lediglich 50,87%. Auch die Berechnungen für 56 Tage Standzeit ergaben höhere Werte für die ALFREDS-Behandlung. Nach 28 Tagen hingegen hatten die konventionellen Proben einen durchschnittlich höheren Knochenkontakt. Diese Ergebnisse bestätigen die zuvor erlangten Erkenntnisse aus dem direkten Vergleich der unterschiedlichen Versuchsgruppen. In allen Gruppen wiesen die ALFREDS-Proben nach 56 Tagen und im Gesamtdurchschnitt eine bessere Osteointegration auf. Nach 28 Tagen waren hingegen durchweg die konventionellen Implantate besser knöchern integriert.

Weiterhin fiel auf, dass Abhängigkeiten vom verwendeten Implantatmaterial bestanden. Es errechneten sich höhere mittlere Gesamtkontaktzonen bei den Titanlegierungen gegenüber den Reintitanimplantaten (Abb. 22b). Dieser Unterschied verdeutlichte sich in Abhängigkeit von der Standzeit. Mit 50,8% für konventionell und 56,88% für ALFREDS-behandelte Ti6Al7Nb-Implantate errechnete sich die Kontaktzone für die 56 Tage-Serien als am größten und lag deutlich über den Werten der vergleichbaren CP-Titan Proben zum gleichen Zeitpunkt (konventionell korundgestrahlt 35,13%, ALFREDS 47,98%). Nach 28 Tagen Liegedauer waren hingegen die Reintitanimplantate geringfügig besser knöchern integriert.

Eine Abhängigkeit von der Liegedauer ließ sich ebenfalls feststellen. Mit Ausnahme der ALFREDS-Titanlegierung (Typ D) war der Knochenkontakt bei allen Implantattypen nach 28 Tagen größer als nach 56 Tagen Liegedauer. Auch Berechnungen zur mittleren Gesamtosteointegration aller Proben bestätigten dies (Tabelle 13). Nach 28 Tagen war der Knochenkontakt 55,05%, während er nach 56 Tagen bei durchschnittlich 47,77% lag.

Bei der Untersuchung der Wechselwirkungen von Standzeit und Oberflächenbehandlung (Geschwindigkeit der Osteoneogenese) in Bezug auf die Osteointegration fiel ein gegensätzliches Verhalten auf. Die konventionell korundgestrahlten Proben waren unabhängig vom Implantatmaterial im Mittel nach 28 Tagen deutlich besser integriert als nach 56 Tagen Standzeit. Im Gegensatz hierzu hatte die Standzeit kaum Einfluss auf den Knochenkontakt der ALFREDS-Proben. Dieser blieb mit 51,86% (28 Tage) und 52,62% (56 Tage) nahezu konstant. Abb. 23 verdeutlicht diesen Zusammenhang und illustriert die höhere Geschwindigkeit der Osteoneogenese der ALFREDS Implantate.

Histomorphometrie - Wechselwirkung von Oberflächenbehandlung und Standzeit

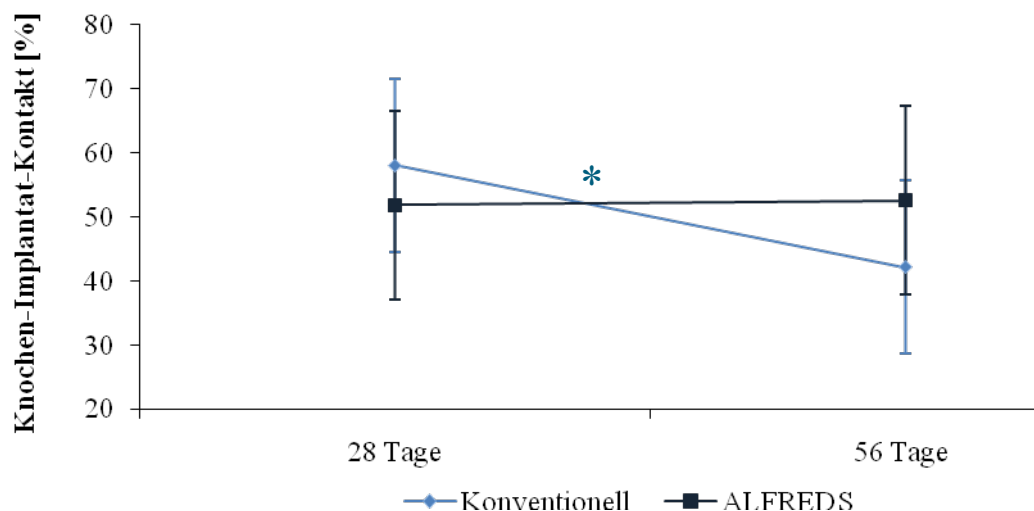


Abb. 23 Graphische Darstellung des gegensätzlichen Einwachsverhaltens der konventionellen und der ALFREDS-Oberflächenbehandlung bei verschiedenen Standzeiten. Die Differenz ist statistisch signifikant (*: $p=0.0146$).

5.4.3 Statistische Evaluation der Histomorphometrie

Die statistische Auswertung der histomorphometrisch ermittelten Werte zur durchschnittlichen Osteointegration und der Standardabweichungen erfolgte mittels einer 4-Faktoren-Varianzanalyse (ANOVA) mit 2 wiederholten Faktoren. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Die Berechnungen ergaben keine signifikante Auswirkung der Oberflächenbehandlung, des Implantatmaterials oder der Liegedauer auf die prozentuale Osteointegration. Anders verhielt sich die Interaktion von Zeit und Oberflächenbehandlung. Das bereits oben beschriebene entgegengesetzte Verhalten liegt mit $p=0,0146$ unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus und ist damit signifikant (Abb.23). Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung führt zu einer signifikanten Verbesserung der Osteointegration über die Zeit. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 14

Statistische Evaluation des prozentualen Knochen-Implantat-Kontaktes mittels 4-Faktoren-ANOVA

Einflussfaktor	DF	F-Wert	Pr<F (P-Wert)
Oberflächenbehandlung	11	0,43	0,526
Implantatmaterial	15	1,7	0,2118
Standzeit	15	4,39	0.0535
Interaktion Zeit-Oberflächenbehandlung	11	8,37	0.0146
Schnitt	34	5,79	0,0069

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur besseren Übersicht werden die Kernergebnisse als Liste dargestellt:

1. Die Implantate konnten hinsichtlich ihrer Positionierung in eine proximale und eine metaphysäre Gruppe unterteilt werden
2. Metaphysäre Implantate zeigten höheren Knochen-Implantat-Kontakt
3. Die Abhängigkeit des Knochenkontaktes und der Scherhaftfestigkeit von der Implantatlage verdeutlichte den Einfluss der Operationsqualität
4. Implantat-Kortikalis- und Implantat-Spongiosa-Kontakt beeinflussten maßgeblich die Scherhaftfestigkeit
5. Oberflächenbehandlung, Implantatmaterial und Standzeit zeigten in der radiologischen und qualitativ histologischen Analyse keine Unterschiede an der Knochen-Implantat-Grenzschicht
6. Histologisch fanden sich keine Hinweise auf Entzündungs- oder Fremdkörperreaktionen
7. Oberflächenbehandlung, Implantatmaterial und Standzeit hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Scherhaftfestigkeit oder die Osteointegration
8. Höhere Scherhaftfestigkeit der konventionell korundgestrahlten Implantate im Push-Out-Versuch ($p=0.0627$)
9. ALFREDS-oberflächenbehandelte Implantate sind nach 56 Tagen und im Gesamtdurchschnitt besser osteointegriert; Konventionelle Implantate sind nach 28 Tagen besser osteointegriert
10. Ti6Al7Nb-Implantate haben im Vergleich zu CP-Titan-Implantaten eine höhere Scherhaftfestigkeit ($p=0.1975$) und sind besser osteointegriert ($p=0.2118$)
11. ALFREDS-oberflächenbehandelte Implantate werden konstant knöchern eingebaut; mit zunehmender Standzeit verschlechtert sich der Knochenkontakt der konventionellen Implantate. ALFREDS verbessert die Osteointegration über die Standzeit signifikant ($p=0.0146$)

Abschließend sollte erwähnt werden, dass die Wertigkeit der Push-Out-Versuche im Vergleich zur histomorphometrischen Analyse in dieser Studie als geringer einzuschätzen ist. Die hohen Ausfallquoten hatten relativ große Streuungen bei den Ausstoßversuchen zur Folge und limitierten daher die statistische Aussagekraft.

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die Bioverträglichkeit und die Auswirkung einer neuartigen Oberflächenbehandlung von Titanimplantaten auf die Osteointegration *in-vivo* beurteilt. Diese Oberflächenbehandlung wurde in dem Forschungsprojekt ALFREDS (ALuminia FREe Device Surface) vom Endoprothesenhersteller Smith & Nephew Orthopaedics AG zur Reduktion von Aluminiumoxidkontaminationen auf korundgestrahlten Titanoberflächen entwickelt. Auf der Oberfläche von Endoprothesen haftende Aluminiumoxidpartikel entstammen nachweislich dem Strahlgut aus dem Aufrauungsprozess^{13,44,54,61,127,128,138,179} und können bei der Implantation in den Gelenkspalt zwischen die artikulierenden Flächen gelangen. Dort verstärken sie als Drittkörper erheblich den Verschleiß der Prothesenkomponenten und führen zur Produktion von Abriebpartikeln. Dieser als Drittkörperverschleiß bezeichnete Vorgang gilt als eine der Hauptursachen für die aseptische Lockerung zementfreier Endoprothesen^{13,14,109,121,124,127,142}. Neben dieser Problematik stehen Aluminiumpartikel auch noch im Verdacht osteolytische Reaktionen zu unterhalten⁶⁴. Die Auslösung von periprotetischen Metallosen durch Diffusion von Aluminiumionen aus dem Korundstrahlgut gilt als unbestritten¹²⁰. Ziel der ALFREDS-Oberflächenbehandlung ist es, durch Reduktion der Aluminiumoxidkontamination langfristig die Rate an aseptisch gelockerten Endoprothesen zu vermindern. Dies wäre ein bedeutender Schritt in der Endoprothetik, da so kostenintensive, zeitintensive und für den Patienten äußerst belastende Revisionsoperationen eingespart werden könnten.

6.1 Diskussion der Methodik

Ziel der vorliegenden Studie war die Fortführung der laufenden Grundlagenforschung und die Optimierung der Werkstoffansätze für den Einsatz korundgestrahlter, zementfreier Hüftendoprothesen in der Humanmedizin. Die Bioverträglichkeit der ALFREDS-Oberflächenbehandlung, sowie deren Auswirkung auf die knöcherne Apposition wurden untersucht und bewertet. Dadurch konnten Rückschlüsse auf die Bedeutung der Aluminiumoxidkontamination gezogen werden.

Es wurde davon ausgegangen, dass das Ausmaß der Osteointegration eines Implantates korreliert mit der Biokompatibilität und Osteophilie der Implantatoberfläche. Deswegen wurde der prozentuale, direkte Knochen-Implantat-Kontakt histomorphometrisch bei allen Implantattypen bestimmt. Zusätzlich wurden postmortale Röntgenaufnahmen von den Kaninchenfemura im seitlichen Strahlengang angefertigt. Anhand qualitativer histologischer Untersuchungen, ergänzt durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen und manuelle Testung der makroskopischen Festigkeit, wurde die Knochenmenge, -strukturierung, sowie die Grenzschicht zum Implantat beurteilt. Soweit es möglich war, wurde auch auf das Vorliegen

von Entzündungs- oder Abstoßungszeichen geachtet. Weiterhin wurden Push-Out-Versuche durchgeführt, um Aussagen zur funktionellen Eingliederung der Implantate zu erhalten.

Diese Vorgehensweise zur Testung neuer Implantatmaterialien oder –oberflächen für den künstlichen Gelenkersatz ist wissenschaftlich etabliert und findet in der Literatur häufig Anwendung^{11,12,24,25,37,55,56,92,94,137,166}. Insbesondere histomorphometrische Untersuchungen und mechanische Testungen der Scherhaftfestigkeit werden standardmäßig zur Evaluierung der Osteointegration benutzt, sodass diese Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse lieferten. Einige Studien beschränken sich sogar vollständig auf diese quantitativen Analysen^{24,137}. Auch die Anfertigung und Auswertung von Röntgenaufnahmen findet mehrheitlich Anwendung^{25,36,55,56,94,137}.

Besonderes Merkmal der vorliegenden Studie ist die qualitative makroskopische und histologische Untersuchung (vgl. 4.7.5). Histologische Analysen des periimplantären Gewebes wurden zwar auch von anderen Autoren durchgeführt, allerdings wurde dabei durchweg auf die Anfertigung von REM-Aufnahmen der Knochen-Implantat-Schicht verzichtet^{27,36,56,92-95,118}. Diese Untersuchung erlaubte differenzierte Aussagen zum Knochen-Implantat-Kontakt und zur Biokompatibilität der ALFREDS-Oberflächenbehandlung. Ein Vorgehen unter Einbeziehung makroskopischer Erkenntnisse in die Auswertung wurde in ähnlicher Form auch von Linder et al.⁹⁴ und Gondolph-Zink⁵⁶ gewählt.

Mit der Histomorphometrie und den mechanischen Push-Out-Test wurden in der vorliegenden Studie zwei quantifizierbare, objektive Verfahren zugleich angewandt. Dies erlaubte Aussagen zur prozentuellen Osteointegration, aber auch zur funktionellen Eingliederung der Implantate. Studien anderer Autoren beschränken sich teilweise auf eine der beiden Methoden. So analysierten Buser et al.^{24,25}, Suzuki et al.¹⁵¹ und Wennerberg et al.¹⁶⁶ histomorphometrisch den Knochen-Implantat-Kontakt, während sich die Untersuchungen von Cook et al.³⁶ und Bobyn et al.^{11,12} auf die alleinige Testung der Scherhaftfestigkeit begrenzten.

Die Versuchsanordnung der vorliegenden Arbeit war so konzipiert, dass 32 Implantate anhand von 96 Dünnschliffpräparaten histologisch analysiert und 40 Implantate der mechanischen Testung zugeführt werden sollten. Abzüglich Komplikationen bei der Probenpräparation bzw. der Vorbereitung der Femurkondylen und nach der qualitativen histologischen Begutachtung (vgl. 5.4.1.2) konnten insgesamt 90 Dünnschliffpräparate histomorphometrisch analysiert werden, was einer akzeptablen Ausfallquote von 6,25% entsprach. Im Push-Out-Test wurden 39 Implantate ausgestoßen. Allerdings konnten lediglich 30 Implantate auch statistisch ausgewertet werden, da bei 9 Proben eine fehlerhafte Einbettung in Technovit erfolgt war, was nicht dem geplanten Prozedere entsprach. Diese hohe Ausfallquote führte zu einer Reduzierung der Anzahl an Einzelversuchen in der Push-Out-Gruppe und begrenzte die Relevanz der statistischen Aussage.

Die grundsätzliche statistische Methodik entsprach den anerkannten Forderungen bei experimentellen Studien. Das prospektive Studiendesign mit voller Randomisierung und Doppelverblindung hatte die höchste statistische Evidenz, die bei einer experimentellen Studie möglich ist.

Rückblickend war die Versuchstierzahl mit 36 geplanten Kaninchen und 72 Probenimplantationen für eine zuverlässige statistische Aussage knapp bemessen. Um bei gleicher Anzahl an Versuchstieren eine Steigerung der Probenanzahl zu erreichen, wäre eine andere Versuchsanordnung nötig gewesen. Gondolph-Zink⁵⁶ verdoppelte in einer Studie zum Einfluss der Hydroxylapatitbeschichtung auf die Osteointegration die Probenanzahl dadurch, dass die distalen, implantattragenden Femurabschnitte längs osteotomiert wurden. Damit konnte jeweils eine Hälfte des Implantats histologisch untersucht werden, während die verbleibende Hälfte mechanisch getestet werden konnte. Dieser Versuchsansatz steigerte nicht nur die Probenanzahl bei gleichbleibender Versuchstierzahl, sondern ermöglichte eine Bestimmung der Scherhaftfestigkeit in Abhängigkeit von der tatsächlichen prozentualen Knochenbedeckung anstelle der Implantatmantelfläche.

Die Operationstechnik wurde standardisiert und entsprechend der Erfahrungen in anderen Versuchen durchgeführt^{66,160}. Beim verwendeten Kaninchenmodell gab es eine unvermeidbare Streuung beim operativen Einsetzen der Implantate, was zu unterschiedlichen Anteilen Kortikalis und Spongiosa am Fräskanal führte. Zu bedenken ist hierbei auch die Streuung der Dimensionen der Femurkondylen bzw. der Dicke der kortikalen Wandung aufgrund der Streuung des Versuchstiergewichtes. Grundsätzlich war beim verwendeten Tiermodell die kortikale Knochenstärke von *maximal* 1 mm bei einer Implantatlänge von 10mm mit 10% knapp dimensioniert. Bei vergleichbaren Tierversuchen anderer Studien mit metaphysären Implantationen waren die Implantate mit einem Außendurchmesser von 2mm-4,2mm^{24,25,151} deutlich kleiner als die in dieser Studie verwendeten Implantate mit 5mm Außendurchmesser. Eine Reduzierung des Außendurchmessers hätte möglicherweise zu besseren Operationsresultaten mit konstanteren Anteilen kortikalen bzw. spongiösen Knochens geführt. Auch die angestrebte metaphysäre Implantatlage wäre vermutlich einfacher zu realisieren.

Eine weitere Möglichkeit wäre ein größeres Tiermodell gewesen. So verwendeten Wong et al.¹⁷⁷ und Buser et. al.²⁵ Minipigs für Ihre Versuche zur Osteointegration. Bobyn et al.^{11,12} führten ihre Implantationen an Hunden durch. Die bei dieser Versuchsanordnung anfallenden höheren Kosten für das Tiermodell, könnten durch Implantation mehrerer Proben je Einzeltier begrenzt werden. Ein weiterer Vorteil wäre die Reduzierung des Einflusses der Tiere auf den Versuchsausgang sowie die im Vergleich zum Kaninchen einfachere operative Zugänglichkeit.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Push-Out

Die Analyse der Eigenergebnisse offenbarte einen großen Streubereich der Push-Out-Werte. So reichte die errechnete Scherhaftfestigkeit von minimal 0,62 MPa bis maximal 17,9 MPa. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang der erzielten Werte zu der Art der Oberflächenbehandlung (ALFREDS oder konventionell), zu dem verwendeten Implantatmaterial (Reintitan oder Titanlegierung) oder zur Standzeit (28 Tage oder 56 Tage). Im direkten Vergleich der Oberflächenbehandlung lagen die Durchschnittswerte bei den konventionellen Reintitanproben dennoch zu allen Standzeiten über den Werten der ALFREDS-behandelten Proben. Respektive der geringen Anzahl von maximal 5 Proben je Subgruppe musste somit eine Überlegenheit der konventionell korundgestrahlten Reintitanproben zumindestens in Betracht gezogen werden. Gleichsinnig verhielt es sich bei den Titanlegierungen. Die aluminiumoxidbefreiten, ALFREDS-behandelten Implantate erzielten zwar nach 28 Tagen Liegedauer mit 7,44 MPa ähnlich hohe Ausstoßwerte wie die konventionellen Proben mit 7,38 MPa. Nach 56 Tagen übertrafen wiederum die konventionellen Proben die ALFREDS-Implantate. Auch hier scheint das konventionelle Korundstrahlen mit einer besseren Scherhaftfestigkeit im Knochen einherzugehen.

Weiterführende Berechnungen unter Einbeziehung der Oberflächenbehandlung als alleinigen Einflussfaktor unterstützen diese Interpretation. Die mechanische Kopplung ALFREDS-behandelter Implantate im Ausstoßversuch ist geringer. Dieser Sachverhalt ist zwar statistisch nicht signifikant, allerdings wurde das geforderte Signifikanzniveau von $p=0,05$ mit $p=0,0627$ nur knapp verfehlt. Die Annahme eines Einflusses der Oberflächenbehandlung ist demnach gerechtfertigt und sollte nicht vorzeitig ausgeschlossen werden. Zur Validierung dieser Annahme wäre die Durchführung von Folgeversuchen mit einer höheren Probenanzahl und/oder einem größeren Tiermodell sinnvoll.

Andere Autoren haben vornehmlich Auswirkungen der Aluminiumoxidkontaminationen auf Titanprothesen auf die knöcherne Apposition und die Bioverträglichkeit untersucht^{26,38,44,47,54,117,118,120,123,127,128,146,154,166}. Untersuchungen des Einflusses auf die Scherhaftfestigkeit sind bisher noch nicht veröffentlicht und stehen noch aus. Die besseren Werte der konventionell korundgestrahlten Implantate im Push-Out-Versuch sind möglicherweise in den Materialeigenschaften und der Formgebung der Aluminiumoxidpartikel begründet. Diese sehr harten und kantigen Restpartikel machen bis zu 42%¹³⁸ der Oberfläche von korundgestrahlten Prothesen aus. Bei der Mobilisierung der Implantate und deren Vorschub durch den Fräskanal kam es möglicherweise zum Verkanten der Aluminiumoxidpartikel zwischen Implantat und Knochen, das ein Ausstoßen erschwerte. Die höheren Push-Out-Werte wären demnach Ausdruck einer verstärkten Kopplung, die rein mechanisch bedingt ist. Die

Ergebnisse der histologischen und histomorphometrischen Untersuchungen ergaben keinen erhöhten Knochen-Implantat-Kontakt bei den konventionellen Implantaten. Eine bessere biologische Fixierung kann demnach nicht ursächlich gewesen sein.

Diese Interpretation wird gestützt durch anderer Studien. Einige Autoren^{26,28,47,112,146,154} konnten nachteilige Effekte von Aluminium auf das Knochenwachstum nachweisen. Diese Ergebnisse unterstützen die These, die eine bessere Osteointegration der konventionellen Proben als Ursache für die höheren Ausstoßwerte ausschließt.

Piatelli¹¹⁸, Wennerberg¹⁶⁶ und Reinisch¹²⁷ fanden hingegen keinen Einfluss von Aluminiumoxdrestpartikeln auf die Osteointegration.

Vollständig abweichende Ergebnisse wurden von Quarles et al.¹²³ publiziert. Sie verabreichten Aluminium an Hunde und stellten eine Steigerung des Knochenvolumens fest. Dies würde höhere Werte in den Push-Out-Versuchen erklären. In der vorliegenden Studie konnte allerdings eine solche Vermehrung nicht festgestellt werden, sodass diese Interpretation unschlüssig bleibt.

Esposito et al.⁴⁷ sehen Aluminiumoxidrestpartikel als Ursache für Entzündungsreaktionen. Solche Entzündungsreaktionen in Umgebung von Implantaten behindern die Osteointegration und führen zur Fibrosierung des Gewebes. Auch fibröses Bindegewebe führt zu einer Befestigung. Unter der Annahme einer zumindestens partiellen peri-implantären Entzündung bei den konventionell korundgestrahlten Proben, liefert dieser Ansatz eine weitere Erklärung für die bessere Haftfestigkeit. Die qualitativ histologischen Untersuchungen der Dünnschliffpräparate ergaben keinen Anhalt für ein vermehrtes Vorkommen von Makrophagen und Osteoklasten als Ausdruck einer Entzündungsreaktion. Die im Eigenversuch verwendete Toluidinblau-Färbung ist zur Untersuchung dieser Zellen aber auch nur eingeschränkt geeignet. Um diese Zellen sicher nachweisen zu können wäre eine Spezialanfärbung der Präparate sinnvoll. Mittels dieser Methodik könnte eine Entzündungsreaktion als Ursache sicherer beurteilt werden.

Rücksprachen mit dem Implantathersteller Smith & Nephew Orthopaedics AG zeigten eine weitere Ursache auf. Die Entfernung der Al_2O_3 -Partikel von der Oberfläche reduzierte den Außendurchmesser der im Versuch verwendeten Implantate um ca. 20 μm . Bei konstantem Durchmesser des Fräskanals könnte dies eine Reduktion des Press-Fit beim Einsetzen der ALFREDS-Implantate zur Folge haben und folglich auch eine Verringerung der Primärstabilität im Vergleich zu den konventionellen Proben. Auch dieses Erklärungsmodell spricht für eine mechanische Ursache der höheren Scherhaftfestigkeit der konventionellen Proben.

Schon bei den Einzelversuchen fielen die durchweg höheren Ausstoßwerte der Titanlegierungen im Vergleich zu den Reintitanproben auf. Dieser Eindruck bestätigte sich bei Berechnungen

zum Gesamtdurchschnitt, sowie nach 28 und 56 Tagen Standzeit. Die Scherhaftfestigkeit der Legierung lag mit 5,95 MPa im Mittel deutlich über den 3,7 MPa der Reintitanimplantate. Wie bereits erwähnt, war der Unterschied nicht im statistischen Sinne signifikant. Die durch den gesamten Versuch konstant höheren Werte der Titanlegierung ließen dennoch einen Einfluss vermuten. Titanlegierungen scheinen besser im Knochen verankert zu sein. Gleichwohl ist dieser Unterschied mit $p=0,1975$ eher als richtungsweisend zu interpretieren. Auch hier wäre zur Überprüfung des Einflusses des Implantatmaterials ein Folgeversuch in einem größeren Tiermodell oder mit einer höheren Stichprobe sinnvoll.

Studien zum Vergleich der beiden Biomaterialien ergaben keine Unterschiede in der Biokompatibilität¹⁷⁷. In Anbetracht der ähnlichen physikochemischen Eigenschaften erscheint dies auch nicht weiter verwunderlich. Die E-Module liegen mit 110 GPa (CP-Titan) und 116 GPa (Titanlegierung) nahe beieinander. Unterschiede bestehen in der Zähigkeit, Festigkeit und den Ermüdungseigenschaften. So untersuchten Wong et al.¹⁷⁷ CP-Titan, Ti6Al4V und Ti6Al7Nb und fanden keine signifikanten Unterschiede in Push-Out-Tests oder der histomorphometrischen Bestimmung des Knochen-Implantat-Kontaktes.

Carr et al.³¹ prüften die Scherhaftfestigkeit von CP-Titan, Ti6Al4V und HA-beschichteten Implantaten. Nach 3 Monaten Liegedauer im Affenkiefer war die Titanlegierung fester verankert als das Reintitan. Studien anderer Autoren brachten abweichende Befunde zutage. Lincks et al.⁹¹ determinierten den Effekt der chemischen Zusammensetzung und der Oberflächenrauheit von Reintitan und Ti6Al4V auf MG63-Osteoblast-like-Zellen. Dabei stellten sie einen größeren stimulierenden Effekt durch CP-Titan fest. Diese *in-vitro* Versuche wurden bestätigt durch tierexperimentelle *in-vivo*-Untersuchungen von Johansson et al.^{63,76}, bei denen die Scherhaftfestigkeit der Reintitanproben höher war als bei den korrespondierenden Titanlegierungen. Der histomorphometrisch ermittelte Knochen-Implantat-Kontakt zeigte hingegen keine signifikante Differenz.

Insgesamt lieferte die Literatur keine einheitlichen Resultate im Vergleich der Scherhaftfestigkeit der beiden Implantatmaterialien. Einige Studien ergaben eine Überlegenheit des Reintitans^{63,76,91}, während andere die Titanlegierungen im Vorteil sahen³¹. Wiederum andere Studien fanden keinen Unterschied¹⁷⁷. Die Auswirkung des Biomaterials ließ keine einheitlichen Schlüsse zu. Abweichungen in der Scherhaftfestigkeit fielen, wenn überhaupt vorhanden, nur gering aus. Eine Differenzierung zwischen reinem Titan und Titanlegierungen scheint, zumindestens in Push-Out-Versuchen, nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Ein Einfluss der Standzeit auf die Haftfestigkeit musste mit $p=0,577$ im Eigenversuch ausgeschlossen werden. Dies korrespondierte mit den Angaben von Gondolph-Zink⁵⁶ und stand im Gegensatz zu den Ergebnissen von Bobyn et al.¹². Diese überprüften die Scherhaftfestigkeit nach 4, 8 und 12 Wochen Liegedauer im Hundefemur und fanden eine kontinuierliche

Zunahme. Es ist hinlänglich bekannt, dass die Osteointegration eines Implantates in drei Phasen mit unterschiedlichen zellulären Reaktionsmustern abläuft¹⁰⁸. Nach der initialen Entzündungsreaktion und der Bildung unreifen Geflechtknochens beginnt frühestens nach 6-8 Wochen die Erzeugung eines orientierten Lamellenknochens. Auch dieser unterliegt noch Jahre nach der Implantation einem Remodelling. In Anbetracht dieser Erfahrungen ist es denkbar, dass die 8-Wochen-Push-Outs in einer Phase durchgeführt wurden, in der extensiver Knochenumbau stattfand, der in einer Schwächung des Knochen-Implantat-Verbundes resultierte. Eine zusätzliche Versuchsgruppe mit mindestens 12 Wochen Liegedauer hätte verlässlichere Aussagen zum Einfluss der Liegedauer auf die Scherhaftfestigkeit und Gewebsreaktionen in der Eigenstudie ermöglicht.

Der hohe Streubereich der eigenen Push-Out-Ergebnisse fand in der Literatur seine Entsprechung. Der Vergleich mit anderen Publikationen offenbarte, dass dieser Versuch scheinbar grundsätzlich mit einer hohen Streubreite der Ergebnisse behaftet ist^{55,56,94,166,177}. Gesamthaft erzielte Gondolph-Zink⁵⁶ Push-Out-Werte von 0,28–3,86 MPa, während Goldberg et al.⁵⁵ durchschnittlich 0,5-3 MPa als Wertebereich aufwiesen. Schreiner et al.¹³⁷ fanden in verschiedenen Studien Werte von 6,5-7,5 MPa. Die durchschnittliche Scherhaftfestigkeit in den Subgruppen der vorliegenden Studie reichte von 1,49 MPa bis 7,44 MPa. Der Vergleich der Höhe der eigenen Push-Out-Werte mit denen anderer Studien war nur eingeschränkt möglich. Es wurde zwar die gleiche Auswertmethodik mit Push-Out und Histomorphometrie verwendet, allerdings stellte sich heraus, dass unterschiedliche Tiermodelle und abweichende Implantatabmessungen bzw. -materialien verwendet wurden. Einige Autoren verzichteten auf eine Umrechnung der maximalen Scherhaftfestigkeit von Newton [N] in Pascal [P], sodass Ihre Push-Out-Werte bei unterschiedlichen Implantatmantelflächen keine Gegenüberstellung zuließen¹⁷⁷. Gesamthaft lagen die Push-Out-Werte der vorliegenden Arbeit in der Größenordnung anderer publizierter Studien.

Die starke Streuung der Push-Out-Maximalkraft innerhalb und im Vergleich der einzelnen Versuchsreihen und Implantattypen gab Anlass für weitere Untersuchungen. Hierbei konnte eine Diskriminierung der Werte in zwei Gruppen erreicht werden. Eine Gruppe wies einen Wertebereich von durchweg unter 4 MPa auf, während sich bei der anderen Werte von über 6 MPa bis zu 17,9 MPa als absolutes Maximum ergaben. Schon in der Auswertung der Röntgenaufnahmen konnte eine Korrelation von Implantatlage und Ausmaß des Knochen-Implantat-Kontaktes festgestellt werden, der eine Unterteilung in eine Gruppe metaphysär implantierter Proben und eine Gruppe der zu weit proximal liegenden Implantate ermöglichte. Der Vergleich der radiologischen Ergebnisse mit der mechanischen Testung zeigte einen Zusammenhang auf. Metaphysär positionierte Implantate gingen mit hohen Push-Out-Werten

einher, während proximal liegende Implantate niedrigere Werte aufwiesen. Die Diskriminierung in die beiden Gruppen deckte sich.

Untersuchungen an den präparierten Femurkondylen zeigten, dass neben der Implantatlage, der Implantat-Kortikalis-Kontakt maßgeblich die Scherhaftfestigkeit beeinflusste. Hoher kortikaler Kontakt führte zu hohen Push-Out-Werten. Ein spongiöses Implantatlager reduzierte hingegen die mechanische Koppelung der Implantate. Die Lage der Implantate in Bezug auf die Femurmetaphyse spielte dabei nur eine untergeordnete Rolle. So waren proximal positionierte Implantate trotzdem fest verankert, wenn sie einen hohen kortikalen Knochenanteil hatten.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die herausragende Bedeutung der Primärstabilität der Implantate in Hinblick auf die Osteointegration. Metaphysäre Implantatlage und hoher kortikaler Knochenkontakt waren wesentliche Voraussetzung für eine feste Implantatverankerung. Die niedrige Scherhaftfestigkeit der proximal bzw. spongiös positionierten Implantate wies auf eine unzureichende Primärstabilität hin. Mechanische Ruhe während der primären Fixation und frühen Einheilungsphase zog eine dauerhafte feste Implantatverankerung nach sich. Sie ermöglichte eine Osteointegration im Sinne Baiers^{5,6}, der ein Implantat dann als osteointegriert ansah, wenn beim Push-Out-Test der Knochen und nicht das Implantat-Knochen-Interface frakturierte.

Die Güte der Operation und damit die Primärstabilität scheinen für die Osteointegration von wesentlicherer Bedeutung zu sein als die Oberflächenbehandlung oder der verwendete Implantatwerkstoff. Dies bestätigt sich auch in der Literatur^{56,72,84,88,106}. Morscher¹⁰⁶ sieht die primäre Stabilität einer Endoprothese als die wichtigste Voraussetzung zur dauerhaften Fixation, Osteointegration und damit Funktion. Auch die Versuche von Jasty et al.⁷² und Kienapfel et al.⁸⁴ zu Mikrobewegungen zeigten deren negativen Einfluss auf die knöcherne Apposition.

Zur besseren Einordnung der Push-Out-Werte und als Bezugswert wurden Referenzversuche von jedem Implantattyp ermittelt. Die Implantate wurden in einen frischen Kadaverfemur eingesetzt und unmittelbar danach wieder ausgestoßen. Die Referenzwerte wurden in allen Versuchsgruppen übertroffen, was auf eine knöcherne Stabilisierung der Implantate zurückzuführen ist. Der Einfluss der Implantatlage und des Anteils kortikalen Knochens auf die Primärstabilität blieb in dieser Nullprüfung jedoch offen. Alle Implantate waren metaphysär gesetzt worden. Deshalb wurden weitere Referenzversuche durchgeführt, bei denen jeder Implantattyp absichtlich proximal positioniert wurde. Der Ausstoßversuch ergab *keine messbare Scherhaftfestigkeit*. Die metaphysären Proben hingegen wiesen Werte zwischen 0,45 MPa bis 0,67 MPa auf. Diese Scherhaftfestigkeit ist einzig auf die Implantatlage und die mit ihr verbundene Primärstabilität zurückzuführen, da keine Gewebsreaktionen stattgefunden haben

können. Implantatwerkstoff und Oberflächenbehandlung können in diesem Versuchsansatz keine Auswirkung haben.

Dieser Sachverhalt beweist den außerordentlichen Stellenwert der Primärfixation bei der dauerhaften Osteointegration von Implantaten. Mittelwertsberechnungen unter Berücksichtigung der Diskriminierung der Push-Out-Ergebnisse nach Implantatlage unterstrichen dies. Metaphysär positionierte Implantate oder Implantate mit hohem Kortikaliskontakt hatten nach 28 Tagen Standzeit eine Scherhaftfestigkeit von 10,7 MPa, nach 56 Tagen von 9,3 MPa. Bei den korrespondierenden proximalen Proben waren lediglich durchschnittliche Push-Out-Maximaldrücke von 2,08 MPa nach 28 Tagen und 2,15 MPa nach 56 Tagen messbar.

6.2.2 Histologie

Die 4 unterschiedlichen Implantate wurden qualitativ-makroskopisch und qualitativ-histologisch untersucht. Zur Quantifizierung der Osteointegration wurde weiterhin der direkte Knochen-Implantat-Kontakt computerassistent histomorphometrisch bestimmt.

Die qualitative Analyse beinhaltete die Auswertung der Röntgenaufnahmen und die manuelle Prüfung der Implantatfestigkeit. Radiologisch zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Osteointegration der Implantate und Liegedauer, Biomaterial oder ALFREDS-Oberflächenbehandlung. Allerdings konnte eine Abhängigkeit des Knochenkontaktes von der Implantatlage festgestellt werden, die sich auch in der maximalen Scherhaftfestigkeit der einzelnen Implantate niederschlug. In zwei Fällen zeigten sich radiologische Lockerungszeichen mit Osteolyseherden und ausgedehnten Knochenresorptionen, die sich in der histologischen Begutachtung bestätigten. Beide Implantate waren konventionell korundgestrahlt. Die manuelle Prüfung der Implantatfestigkeit wies bei den ALFREDS-oberflächenbehandelten Implantaten einheitlich auf eine knöcherne Integration der Proben hin. Bei den konventionell korundgestrahlten Implantaten ergab sich in einem Fall eine Lockerung in der Femurkondyle mit fehlender Integration. Interessanterweise handelte es sich um die Probe, die auch radiologische und histologische Lockerungszeichen aufwies.

Auch die qualitativ-histologische Beurteilung der Knochenmenge und -strukturierung sowie der Grenzschicht zwischen Knochen und Implantat ergab keine Unterschiede im Einwachsverhalten der verschiedenen Implantattypen. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigten diese Befunde. Ein vermehrtes Vorkommen von eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen oder mehrkernigen Riesenzellen konnte in keinem Präparat beobachtet werden. Demzufolge lagen keine Hinweise auf Entzündungs- oder Fremdkörperreaktionen vor. Allerdings ist eine Spezialfärbung nötig, um diese Zellen sicher nachweisen zu können.

Mögliche Abstoßungsreaktionen sollten daher nicht vorzeitig ausgeschlossen werden. Dafür spricht auch das Vorliegen von Osteolyseherden und Knochenresorptionen bei den 2 konventionell korundgestrahlten Proben. Der Einflussfaktor „Implantatwerkstoff“ kann als Ursache ausgeschlossen werden, da jeweils eine Probe aus CP-Titan und Ti6Al7Nb gefertigt war. Ebenso kommt der Einflussfaktor „Standzeit“ nicht in Betracht. Die beiden Implantatlockerungen traten bilateral bei demselben Kaninchen auf. Eine Abstoßungsreaktion als mögliche Ursache wäre folgerichtig entweder auf das Versuchstier oder aber die Oberflächenbehandlung zurückzuführen. Eine allergische Reaktion auf das Implantatmaterial kann ausgeschlossen werden. Ausschließlich Titan kam als Bestandteil in beiden Proben vor und dessen Bioverträglichkeit ist hinlänglich bekannt. Fremdkörper-, Abstoßungs- und Entzündungsreaktionen in Zusammenhang mit Aluminiumoxidrestpartikeln sind dagegen beobachtet worden^{13,14,26,28,38,47,54,61,105,117,120,127,128,138,179}. Eine mögliche individuelle Disposition des betroffenen Versuchskaninchens zu Unverträglichkeitsreaktionen könnte in Kombination mit der aus der konventionellen Oberflächenbehandlung resultierenden hohen Aluminiumbelastung zu einer Abstoßung geführt haben. Diese Abstoßungsreaktion hatte dann eine aseptische Implantatlockerung zur Folge, die sich sogar in der manuellen Prüfung und damit makroskopisch nachweisen ließ.

Gegen diese Hypothese spricht die, mit zwei Fällen, geringe Anzahl an Osteolysen. Möglicherweise waren diese auch einfach nur Folge ungenauer Operationstechnik.

Fest steht jedenfalls, dass eine derartige Abstoßungsreaktion nicht bei den ALFREDS-behandelten Proben beobachtet wurde, deren Al_2O_3 -Kontamination deutlich geringer ist. Diese Beobachtungen im Eigenversuch rechtfertigen die kritische Einschätzung der Bioverträglichkeit von Al_2O_3 -Partikeln und korrelieren mit den Ergebnissen von Hatton et al.⁶⁴, die 2003 feststellten, dass Al_2O_3 osteolytische Zytokine induziert. Auch Petit und Catelas¹¹⁷ konnten nachweisen, dass Aluminiumoxidpartikel die Zellmortalität und die Freisetzung von $\text{TNF-}\alpha$ steigern. Darvell³⁸ kam schon 1995 zu dem Schluss, dass Aluminiumoxidrückstände an der Implantatoberfläche ein potenzieller Faktor für Abstoßungsreaktionen sind.

Im Gegensatz dazu dokumentierten Reinisch et al.¹²⁷ eine hervorragende Bioverträglichkeit von Al_2O_3 . Sie wiesen zwar Al_2O_3 -Partikel im periprothetischen Gewebe von gelockerten Endoprothesen nach, konnten aber keine zellulären Reaktionen, insbesondere keine Fremdkörperreaktionen feststellen. Piatelli et al.¹¹⁸ bestätigten dies.

6.2.3 Histomorphometrie

Die Histomorphometrie bekräftigte die Ergebnisse der Radiologie, der Push-Out-Versuche und der qualitativen histologischen Evaluierung. Die Auswirkungen der Oberflächenbehandlung, des Implantatmaterials und der Standzeit waren statistisch nicht signifikant.

Im direkten Vergleich der Implantattypen zeigte sich dennoch eine Überlegenheit der ALFREDS-oberflächenbehandelten Proben. Nach 56 Tagen Standzeit betrug der durchschnittliche Knochenkontakt der ALFREDS-CP-Titanproben 47,98%. Die Gesamtosteointegration belief sich auf 49,83%. Im Vergleich dazu waren die konventionell behandelten CP-Titanimplantate nach 56 Tagen zu 35,13%, gesamthaft zu 49,02% knöchern eingebaut. Nach 28 Tagen Liegedauer im Kaninchenfemur übertrafen hingegen die konventionellen CP-Titanproben mit 59,21% die korrespondierenden ALFREDS-Implantate mit 51,69% Knochenkontakt. Die Messungen bei den Titanlegierungen ergaben die gleichen Resultate. Die ALFREDS-behandelten Ti6Al7Nb-Implantate waren besser integriert als die konventionell korundgestrahlten Proben. Während deren Knochenkontakt gesamthaft 53,53% betrug, waren die ALFREDS-Proben zu 54,44% osteointegriert. Nach 56 Tagen Standzeit verdeutlichte sich diese Tendenz. Die ALFREDS-Proben übertrafen mit 56,88% direktem Kontakt die konventionellen Implantate mit lediglich 50,81%. Dies war der höchste durchschnittliche Knochenkontakt. Nach 28 Tagen waren wiederum die konventionellen Titanlegierungen besser knöchern eingebaut.

Die Berechnungen zum Gesamteinfluss der Oberflächenbehandlung verdeutlichten die Ergebnisse der Einzelversuche. ALFREDS-Implantate sind nach 56 Tagen besser osteointegriert. Gesamthaft scheinen die ALFREDS-Proben einer mit der Standzeit zunehmenden Stabilisierung zu unterliegen. Nach 28 Tagen betrug der Kontakt 51,86%, nach 56 Tagen 52,24%.

Im Gegensatz dazu reduzierte sich die Osteointegration der konventionellen Proben mit zunehmender Liegedauer. 58,10% Knochenkontakt nach 28 Tagen reduzierten sich auf lediglich 42,19%, was einer Verminderung von 15,91% entsprach. Diese rapide Verschlechterung schlug sich auch in den statistischen Berechnungen nieder. Die Wechselwirkung zwischen zunehmender Standzeit und Oberflächenbehandlung ist *signifikant besser* bei den ALFREDS-behandelten Implantaten. Der p-Wert lag mit 0,0146 deutlich unter dem Signifikanzniveau von 0,05. ALFREDS behandelte Proben sind über die Zeit signifikant besser osteointegriert.

Schon die histologische Auswertung hatte zu einer kritischen Einschätzung der Bioverträglichkeit von Aluminiumrestpartikeln Anlass gegeben. Die Befunde der Histomorphometrie unterstreichen dies nochmals. Folgeversuche mit einer höheren Probenanzahl, einem größeren Tiermodell, zusätzlichen Subgruppen mit längerer Standzeit

sowie speziellen Färbungen zum Nachweis von Entzündungszellen erscheinen nötig, um diese Interpretation zu validieren.

Der initial hohen knöchernen Befestigung der konventionellen Proben folgte eine Destabilisierung, die möglicherweise durch die hohe Verunreinigung mit Al_2O_3 -Restpartikeln aus dem Strahlprozess ausgelöst wurde. Kritische Einschätzungen der Biokompatibilität von Aluminium in der Literatur unterstützen diese Interpretation^{13,14,26,28,38,47,54,61,105,117,120,127,128,138,179}. Untersuchungen zeigten, dass durch Aluminiumoxidpartikel starke Entzündungsantworten hervorgerufen wurden, insbesondere bei großem Durchmesser der Strahlpartikel¹³. Die Partikel konnten auch in Makrophagen nachgewiesen werden und aktivierten diese¹¹⁷. Im Eigenversuch schlug sich eine derartige Abstoßungs- oder Entzündungsreaktion jedoch nicht im direktem Vergleich der Osteointegration nieder. Auch konnte kein vermehrtes Auftreten entsprechender Entzündungszellen beobachtet werden. Dies spricht gegen die These, dass eine Abstoßung der Aluminiumpartikel ursächlich ist.

Piatelli et al.¹¹⁸ untersuchten ebenfalls den Einfluss von Al_2O_3 -Restpartikeln auf die Osteointegration, die dem Strahlgut aus dem Aufrauungsprozess entstammten. Sie stellten keine Auswirkungen auf die Osteointegration fest. Feighan et al.⁴⁹ wiesen direkten Knochenkontakt bei korundgestrahlten Prothesen nach und führten dies auf aktive Knochenbildung zurück. Auch andere Studien konnten keine negativen Effekte von Aluminium feststellen^{127,166}.

Das Korundstrahlen von Implantaten erfolgt jedoch mit Strahlgut, das aus anderem Material besteht als das Implantat selbst. Das verändert die Oberflächenzusammensetzung und die Biokompatibilität¹⁶⁶. Auch dieser Sachverhalt liefert eine möglich Begründung für die vergleichsweise schlechtere Osteointegration der konventionell behandelten Proben.

Schlüssiger erscheint folgender Ansatz. Auf der Implantatoberfläche haftende Restpartikel diffundieren nachweislich in das periprotehetische Knochenmark^{13,14,38,54,166}, das Stammzellen und unreife Osteoblasten enthält. Osteoblasten unterliegen, wie alle Zellen, einem physiologischen Abbau. Der Bedarf an neugebildeten Osteoblasten wird aus dem Endost gedeckt, wo unreife Stammzellen ausdifferenzieren. Zum Zeitpunkt der Implantation der verschiedenen Implantattypen existierten bereits ausdifferenzierte Osteoblasten, die sowohl die ALFREDS-behandelten als auch die konventionellen Proben knöchern fixierten. Dies erklärt die hohen prozentualen Knochen-Implantat-Kontakte nach 28 Tagen Standzeit in allen Subgruppen. Die Osteointegration der ALFREDS-Proben wurde im weiteren Verlauf durch neu ausdifferenzierte Osteoblasten unterhalten. Dadurch wurde eine Verbesserung des Knochen-Implantat-Kontaktes nach 56 Tagen Standzeit erreicht. Der im Vergleich zu den ALFREDS-Proben (5,8% Al_2O_3 -Kontamination) hohe Bedeckungsgrad der konventionellen Implantate (24,1% Al_2O_3 -Kontamination) führte möglicherweise zu einer erhöhten Belastung des umliegenden Knochenmarks mit Aluminiumionen. Diese Al-Ionen hemmten die normale

Differenzierung von Knochenmarkszellen, die Knochenablagerung und –mineralisierung, wie bereits von Thomson¹⁵⁴, Stea¹⁴⁶ und Capdevielle²⁸ beschrieben. Bushinsky²⁶ stellte sogar fest, dass ein Nettoefflux von Calcium aus kultiviertem Knochen induziert wird. Ähnliches fanden Nimb et al.¹¹². Aluminiumionen konkurrierten mit Calciumionen im Implantatbett und verhinderten die Formierung von Calciumphosphatkristallen sowie das Wachstum von Hydroxylapatit. Dieser Ansatz erklärt die verminderte Osteointegration nach 56 Tagen Liegedauer der konventionell behandelten Implantate. Auch die Studien von Petit¹¹⁷ und Hatton⁶⁴ bekräftigen diese These. Sie zeigten signifikant erhöhte Zellmortalität, Freisetzung von TNF- α und osteolytischen Zytokinen in Abhängigkeit der Konzentration von Al₂O₃-Partikeln.

Andere Autoren dokumentierten jedoch völlig abweichende Beobachtungen. Es konnte eine Stimulierung von Knochenwachstum durch Aluminium *in-vitro*⁸⁹ und *in-vivo*¹²³ festgestellt werden. Diese Ergebnisse sprechen gegen die These, dass Aluminium für die Verlangsamung der Knochenneubildung im Eigenversuch verantwortlich ist.

Im weiteren Verlauf der histomorphometrischen Auswertung wurde der Einfluss des Implantatwerkstoffes auf die Osteointegration analysiert. Die Ergebnisse der Push-Out-Versuche bestätigten sich dabei. Das Implantatmaterial hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Osteointegration. Eine Überlegenheit der Titanlegierungen konnte dennoch dokumentiert werden. Die mittlere Gesamtosteointegration betrug 54,05% im Vergleich zu 49,04% Knochenkontakt bei den Reintitanimplantaten. Die Ti6Al7Nb-Implantate fördern die Osteoneogenese möglicherweise in stärkerem Ausmaß. Gleichwohl ist dieser Unterschied, wie zuvor auch schon bei den Push-Out-Versuchen, mit $p=0,2118$ eher als richtungsweisend zu interpretieren. Eine Überprüfung des Einflusses des Implantatmaterials in einem größeren Tiermodell oder mit einer höheren Stichprobe erscheint sinnvoll.

Die Resultate zum Einfluss des Implantatwerkstoffes korrelieren mit den Angaben von Wong¹⁷⁷, Johansson^{63,76} und Carr^{29,30}. Sie testeten CP-Titan und Titanlegierungen und stellten keine statistisch signifikanten Differenzen im prozentualen Knochen-Implantat-Kontakt fest. Carr et al.²⁹ fanden eine leichte Überlegenheit der Ti6Al7Nb-Legierung. Johansson et al.⁷⁶ dokumentierten hingegen bei den CP-Titanimplantaten einen höheren Knochenkontakt.

Die Push-Out- und Histomorphometrie-Daten sowie die Ergebnisse einer umfassenden Literaturrecherche erlauben die Schlussfolgerung, dass CP-Titan und Titanlegierungen gleichwertig hinsichtlich Ihrer Osteokonduktivität, Biokompatibilität und Biofunktionalität sind. Der Einsatz in der Endoprothetik ist gleichermaßen berechtigt.

Die histomorphometrischen Resultate waren vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien^{24,25,29-31,37,55,56,63,71,76,92-95,118,137,177}. Die durchschnittlichen Anwachsrate

Subgruppen im Bereich von 50%. Eine Ausnahme bildete die konventionelle Reintitanimplantat-Gruppe (Typ A), die mit einem mittleren Knochen-Implantat-Kontakt von 35,13% als statistischer „Ausreißer“ anzusehen ist. Die übrigen Subgruppen erzielten Werte zwischen 47,98% und 59,21% Osteointegration. Der Literaturvergleich zeigte, dass diese Werte im oberen Drittel anzuordnen sind. Schreiner et al.¹³⁷ erreichten eine Osteointegration von 22,4% und 48,8%. Piatelli et al.¹¹⁸ konnten 52,2% und 53,31% Knochenkontakt in ihrer Studie dokumentieren. Auch die Werte von Wong et al.¹⁷⁷ liegen in diesem Wertebereich.

Eine Osteointegration im Sinne Brånemarks^{20,21}, der hierunter den direkten Knochen-Implantat-Kontakt ohne Zwischenschaltung einer fibrösen Bindegewebsschicht verstand, als auch im Sinne von Steinemann¹⁴⁸ und Schenk¹³¹, die eine funktionelle Integration forderten, war für alle Implantattypen möglich. Baier^{5,6} sieht ein Implantat dann als osteointegriert an, wenn beim Ausstoßversuch eher eine Fraktur des Implantatbettes als des Knochen-Implantat-Interfaces auftritt. Diese Forderung erfüllten metaphysär verankerte Implantate. Dem Anspruch Brånemarks^{20,21}, dass mindestens 50% der Implantatoberfläche direkten Knochenkontakt aufweisen müssen, um als osteointegriert eingestuft werden zu können, konnte ebenfalls entsprochen werden. Eine Osteointegration der in dieser Studie verwendeten Proben ist uneingeschränkt möglich.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Rückstände von Strahlpartikeln aus Al_2O_3 auf raugestrahlten Titanoberflächen wurden als ernst zunehmendes Problem in der Orthopädie und Unfallchirurgie erkannt. Nicht nur im Hinblick auf mögliche negative Auswirkungen auf den Organismus und dessen Zellen, sondern insbesondere im Hinblick auf den Drittkörperverschleiß^{13,38,44,54,61,109,121,124,127,138,142}. Mittels der ALFREDS-Oberflächenbehandlung kann nachgewiesenermaßen die Al_2O_3 -Kontamination auf bis zu 0,7% reduziert werden. Messungen der mittleren Oberflächenrauheit R_a zeigten, dass die Mikrotopographie der Implantatoberfläche dabei nicht verändert wird¹⁸⁰. *In-vitro*-Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für negative Auswirkungen der ALFREDS-Behandlung auf Zellkulturen. Die Ergebnisse der vorliegenden tierexperimentellen *in-vivo*-Studie bestätigen diese Erkenntnis. Die unabhängigen, durch Herrn Prof. Dr. med. Lintner, Wien, Österreich und vom Autor selbst durchgeführten qualitativen histologischen Analysen, zeigten keinen Unterschied im Anwachsverhalten von Knochen. Es lagen keine Abstoßungs-, Entzündungs- oder andere Unverträglichkeitsreaktionen vor. Radiologie, REM, Push-Out-Versuche und Histomorphometrie ergaben keinen Anhalt für eine Unverträglichkeit gegenüber der ALFREDS-Oberflächenbehandlung. *Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung ist uneingeschränkt bioverträglich und reduziert effektiv die Aluminiumoxidkontamination auf Titanimplantaten.* Dem Einsatz in klinischen Studien in der Humanmedizin steht folgerichtig nichts entgegen.

Die biologische Verträglichkeit von Al_2O_3 -Partikeln wird kontrovers diskutiert^{Literatur s.o.}. Die histologischen und histomorphometrischen Befunde bekräftigen Zweifel an der Unbedenklichkeit von Aluminiumoxid. Die bessere Osteointegration der ALFREDS-behandelten Implantate bei langer Standzeit unterstreicht die Bioverträglichkeit der ALFREDS-Behandlung selbst. Die Schlussfolgerung muss allerdings sein, dass die Reduzierung der Al_2O_3 -Kontamination ursächlich war. Möglicherweise handelte es sich bei den Osteolysen noch um Einzelfälle. Die Histomorphometrie spricht jedoch für eine *nachteilige Auswirkung von Aluminiumoxidpartikeln auf die Osteointegration. Die Bioverträglichkeit von Aluminiumoxid kann angezweifelt werden.*

Die konventionellen Implantate wiesen eine höhere Scherhaftfestigkeit im Push-Out-Versuch auf. Die Scherhaftfestigkeit ist Ausdruck der funktionellen Eingliederung eines Implantates. Hier scheint die Al_2O_3 -Kontamination einen Vorteil zu bringen. Angesichts der längerfristigen negativen Auswirkungen auf den Organismus stellt sich allerdings die Frage, inwiefern das einen Verzicht auf die Oberflächenbefreiung von Al_2O_3 rechtfertigen würde.

Zusammenfassend lässt die vorliegende Studie folgende Schlüsse zu:

1. Die ALFREDS-Oberflächenbehandlung ist biokompatibel
2. ALFREDS-behandelte Implantate werden signifikant schneller osteointegriert
3. Al_2O_3 -Restpartikel beeinträchtigen die Osteointegration
4. Al_2O_3 -Restpartikel lösen möglicherweise Osteolysen am Knochen-Implantat-Interface aus und spielen eine Rolle bei Implantatlockerungen
5. CP-Titan und Ti6Al7Nb sind gleichwertig in der Endoprothetik einsetzbar
6. Die Scherhaftfestigkeit hängt von der Implantatlage ab
7. Oberflächenbehandlung und Biomaterial haben geringen Einfluss auf die Scherhaftfestigkeit

Während die Auswirkung von Al_2O_3 -Restpartikeln auf den Organismus bzw. auf die Implantat-Gewebe-Grenzfläche noch nicht sicher abgeschätzt werden kann und dies weiterer intensiver Forschung bedarf^{38,54,118,138}, kann konstatiert werden, dass die ALFREDS-Oberflächenbehandlung ein bioverträgliches Verfahren zur Reduzierung von Al_2O_3 -Partikeln auf Titanprothesen darstellt. Zur weiterführenden Beurteilung der Bioverträglichkeit dieser Partikel sind Folgeversuche mit einem größeren Tiermodell, höherer Probenanzahl und Spezialfärbungen nötig.

Einer Anwendung der ALFREDS-Oberflächenbehandlung in der Humanmedizin steht aus den bisherigen Versuchen nichts entgegen. Im Hinblick auf die Problematik des Drittkörperverschleißes in der Hüftendoprothetik und der damit verbundenen aseptischen Lockerung lässt die ALFREDS-Oberflächenbehandlung eine Verbesserung erwarten. Ob und inwiefern die Problematik der aseptischen Prothesenlockerungen durch ALFREDS tatsächlich gelöst werden kann, bleibt abzuwarten. Klinische Langzeitstudien mit voll-funktionalen Prothesensystemen werden derzeit durchgeführt.

7. Literaturverzeichnis

1. Aldinger G., Fischer A., Kurth B. Computer-aided manufacturing of individual endoprostheses. Preliminary communication. Arch Orthop Trauma Surg 1983; 102: 31
2. Aldinger G., Gekeler J. Aseptic loosening of cement-anchored total hip replacements. Arch Orthop Trauma Surg 1982; 100:19-25
3. Aldinger G. Zementfreie Schaftverankerung der Individualprothese. Wetzel R.. [Hrsg.] *Verankerungsprinzipien in der Hüftendoprothetik*. Darmstadt: Steinkopff 2001; S. 130-138
4. Aspenberg P., van der Vis H. Fluid pressure may cause periprosthetic osteolysis. Particles are not the only thing. Acta Orthop Scand 1998a; 69(1): 1-4
5. Baier RE, Meyer AE, Natiella JR, Natiella RR, Carter JM (1984) Surface properties determine bioadhesive outcomes: methods and results. J Biomed Mater Res 18: 327-355
6. Baier RE, Natiella JR, Meyer AE, Carter JM (1986) Importance of implant surface preparation for biomaterials with different intrinsic properties. In: Van Steenberghe D, Albrektson T, Branemark PI, Henry P, Holt R, Liden G (eds) Tissue integration in oral + maxillofacial reconstruction. Excerpta Med Curr Clin Pract 29: 14-40
7. Bauer TW, Ming J, D'Antonio JA, Morawa LG Abrasive three-body wear of polyethylene caused by broken multifilament cables of a total hip prosthesis. A report of these cases. J Bone Joint Surg Am 1996; 78(8):1244-7
8. Birrell F., Johnell O., Silman A. Projecting the need for hip replacement over the next three decades: influence of changing demography and threshold for surgery. Ann Rheum Dis 1999; 58: 569-572
9. Blauth W., Donner K. Zur Geschichte der Athroplastik Z Orthop 1979; 117: 997-1006
10. Bloebaum R.D., Rhodes D.M., Rubman M.H., Hofmann A.A. Bilateral tibial components of different cementless designs and materials. Microradiographic, backscattered imaging, and histologic analysis. Clin Orthop Relat Res 1991; 268: 179-187
11. Bobyn J.D., Pilliar R.M., Cameron H.U., Weatherly G.C., Kent G.M. The effect of porous surface configuration on the tensile strength of fixation of implants by bone ingrowth. Clin Orthop Relat Res 1980; Jun (149):291-8.
12. Bobyn J.D., Pilliar R.M., Cameron H.U., Weatherly G.C. The optimum pore size for the fixation of porous-surfaced metal implants by the ingrowth of bone. Clin Orthop Relat Res 1980; 150: 263-70
13. Böhler M., Kanz F., Schwarz B., Steffan I., Walter A., Plenk H., Knahr K. Adverse tissue reactions to wear particles from Co-Alloy articulations, increased by alumina-

- blasting particle contamination from cementless Ti-based total hip implants. J bone Joint Surg Br 2002; 84-B:128-136
14. Böhler M., Mochida Y., Bauer T.W., Plenk H. Jr., Salzer M. Wear debris from two different alumina-on-alumina total hip arthroplasties. J Bone Joint Surg Br 2000; 82-B: 901-909
15. Bourne R.B. The planning and implementation of the Canadian Joint Replacement Registry. Bull Hosp Jt Dis 1999; 58: 128-132
16. Bourne R.B., Rorabeck C.H. Assessing the Outcomes: what really works? Orthopedics 1999; 22: 823-825
17. Bourne R.B., Rorabeck C.H., Burkart B.C., Kirk P.G. Ingrowth surfaces. Plasma spray coating to titanium alloy hip replacements. Clin Orthop Relat Res 1994; 298: 37-46
18. Boyan B.D., Dean D.D., Lohmann C.H., Cochran D.L., Sylvia V.L., Schwartz Z. The titanium-bone interface in vitro: The role of surface in promoting osteointegration. *Brunette D.M., Tengvall P., Textor M., Thomsen P. [Hrsg.] Titanium in Medicine.* Berlin: 2001; S. 562-586
19. Boyan B.D., Lohmann H.C., Dean D.D., Sylvia V.L., Cochran D.L., Schwartz Z. Mechanism involved in osteoblast response to implant surface morphology. Ann Rev Mat Res 2001; 31: 357-371
20. Brånemark P.I. Osseointegration and its experimental background. J Prosthet Dent 1983; 50:399-410
21. Brånemark P.I., Hansson H.A., Adell R., Breine U., Lindström J., Hallen O., Oehmann A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw: Experience from a 10-year-period. Scand J Plast Reconstr Surg 11: Suppl 16: 132
22. Breutsch S.J., Aldinger P.R., Thomsen M., Ewerbeck V., Lukoschek M. Verankerungsprinzipien in der Hüftendoprothetik, Teil I: Prothesenstiel. Der Unfallchirurg 2000; 103: 918-931
23. Brunski J.B. Classes of materials used in medicine. Subtitle: Metals. In: Biomaterials Science 2004; Elsevier Academic Press. S. 137-153
24. Buser D., Broggini N., Wieland M., Schenk R.K., Denzer A.J., Cochran D.L., Hoffmann B., Lussi A., Steinemann S.G. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. J Dent Res 2004; 83(7): 529-533
25. Buser D., Schenk R.K., Steinemann S., Fiorellini J.P., Fox C.H., Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. J Biomed Mater Res 1991; 25: 889-902
26. Bushinsky DA, Sprague SM, Hallegot P, Girod C, Chabala JM, Levi-Setti R Effects of aluminum on bone surface ion composition. J Bone Miner Res. 1995; 10(12):1988-97.

27. Cameron H.U., Pilliar R.M., McNab J. The rate of bone ingrowth into porous metal. *J Biomed Mater Res* 1976; 10: 295-302
28. Capdevielle MC, Hart LE, Goff J, Scanes CG Aluminum and acid effects on calcium and phosphorus metabolism in young growing chickens (*Gallus gallus domesticus*) and mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *Arch Environ Contam Toxicol.* 1998; 35(1):82-8.
29. Carr AB, Gerard DA, Larsen PE Quantitative histomorphometric description of implant anchorage for three types of dental implants following 3 months of healing in baboons. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1997;12(6):777-84
30. Carr AB, Gerard DA, Larsen PE Histomorphometric analysis of implant anchorage for 3 types of dental implants following 6 months of healing in baboon jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2000;15(6):785-91
31. Carr AB, Larsen PE, Papazoglou E, McGlumphy E Reverse torque failure of screw-shaped implants in baboons: baseline data for abutment torque application. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995; 10(2):167-74
32. Chandler H.P., Reineck F.T., Wixon R.L., Mc Carthy J.C. Total Hip replacement in patients younger than thirty years old: A 5 year-follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63: 1426-1434
33. Charnley J., Kettlewell J. The Elimination of slip between prosthesis and femur. *J Bone Joint Surg Br* 1965; 47: 56-60
34. Chehroudi B, McDonnell D, Brunette DM The effects of micromachined surfaces on formation of bonelike tissue on subcutaneous implants as assessed by radiography and computer image processing. *J Biomed Mater Res.* 1997; 5;34(3):279-90.
35. Clark M., Stanford Keller JC The concept of osseointegration and bone matrix expression *Critical reviews in oral biology and medicine* 2(1):83-101(1991)
36. Cook S.D., Walsh K.A., Haddad R.J. Jr. Interface mechanics and bone growth into porous Co-Cr-Mo alloy implants. *Clin Orthop Relat Res* 1985; 193: 271-80
37. Cooper L.F. A role for surface topography in creating and maintaining bone at titanium endosseous implants. *J Prosthet Dent* 2000; 84(5): 522-534
38. Darvell BW, Samman N, Luk WK, Clark RK, Tideman H. Contamination of titanium castings by aluminium oxide blasting. *J Dent* 1995; 23(5):319-22
39. Delaunay C.P., Kapandji A.I. Acetabular screw rings and surface treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 340: 130-141
40. Dixon T., Shaw M., Ebrahim S., Dieppe P. Trends in hip and knee joint replacement: socioeconomic inequalities and projections of need. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 825-830

41. Dowd J.E., Schwendeman J., Macaulay W., Doyle J.S., Shanbhag A.S., Wilson S., Herndon J.H., Rubash H.E. Aseptic loosening in uncemented THA in a canine Model. Clin Orthop 1995; (319):106-21
42. Dowd J.E., Sychterz C.J., Young A.M., Engh C.A. Characterization of long-term femoral head penetration rates. Association with and prediction of osteolysis. J Bone Joint Surg Am 2000; 82(8): 1102-7
43. Dowd JE, Schwendeman LJ, Macaulay W, Doyle JS, Shanbhag AS, Wilson S, Herndon JH, Rubash HE. Aseptic loosening in uncemented total hip arthroplasty in a canine model. Clin Orthop Relat Res. 1995; 319: 106-21.
44. Elke R. Particle disease. Is tribology a topic in revision surgery? Orthopäde 30: 258-265
45. Engh C.A., Bobyn J.D., Glassman A.H. Porous-coated hip replacement: The factors governing bone ingrowth, stress shielding and clinical results. J Bone Joint Surg Br 1987; 69 : 45-55
46. Engh C.A., Bobyn J.D. The influence of stem size and extent of porous coating on femoral bone resorption after primary cementless hip arthroplasty Clin Orthop Relat Res 1988; 231: 7-28
47. Esposito M., Hirsch J.M., Lekholm U., Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. Eur J Oral Sci. 1998;106(3):721-64
48. Fagan M., Gie G., Heyse-Moore G., Lee A.J.C., Ling R.S.M., Timberley A.J. Die Exeter-Zementierungstechnik für das Femur. *Jacques Duparc Chirurgische Techniken in Orthopädie und Traumatologie - Band 6: Beckenring und Hüfte*, München; Jena: Elsevier 2005; S. 223-231
49. Feighan JE, Goldberg VM, Davy D, Parr JA, Stevenson S The influence of surface-blasting on the incorporation of titanium-alloy implants in a rabbit intramedullary model. J Bone Joint Surg Am. 1995 Sep;77(9):1380-95
50. Fillies T., Wiesmann H.P., Sommer D., Joos U., Meyer U. Primäre Osteoblastenreaktionen auf SLA- und mikrostrukturierten Implantatoberflächen. MKG Chir 2005; 9: 24-28
51. Frankel S., Eachus J., Pearson N., Greenwood R., Chan P., Peters T.J., Donovan J., Smith G.D., Dieppe P. Population requirement for primary hip-replacement surgery: a cross-sectional study. Lancet 1999; 353: 1304-1309
52. Gächter A. Lockerungs- und Abriebprobleme bei zementierten und nicht-zementierten Hüftprothesen. Rogge, D.H. [Hrsg.] *Hefte Unfallheilkunde: Zementfreie Hüftprothesen-Grundlagen Erfahrung Tendenz* 1987; S. 33-40

53. Garcia-Cimbrelo E., Cruz-Pardos A., Madero R., Ortega-Andreu M. Total hip arthroplasty with use of the cementless Zweymüller Alloclassic system. A ten to thirteen-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A(2):296-303
54. Göske J., Uter W., Holzwarth U., Kachler W., Zeiler G., Schuh A. Surface characterization of corundum-blasted implants in hip arthroplasty. *Microsc and Analysis* 2004; 18 (5): 9-11
55. Goldberg V.M., Stevenson S., Feighan J., Davy D. Biology of grit blasted implants. *Clin Orthop Relat Res* 1995; 319: 122-129
56. Gondolph-Zink B. Influence of hydroxylapatit-coating on the osseointegration of weightbearing and non-weightbearing implants in comparison to other surfaces with microporous structures. *Orthopäde* 1998; 27: 96-104
57. Goodman SB, Huie P, Song Y, et al. Cellular profile and cytokine production at prosthetic interfaces: study of tissues retrieved from revised hip and knee replacements. *J Bone Joint Surg [Br]* 1998;80-B:531-9.
58. Goodman SB, Aspenberg P, Song Y, Regula D, Lidgren L. Polyethylene and titanium alloy particles reduce bone formation: dose-dependence in bone harvest chamber experiments in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1996;67:599-605.
59. Graf R. Endoprothetik. *Tschauner C. [Hrsg.] Die Hüfte.* Stuttgart: Enke 1997: S. 224-236
60. Gröbl A., Chiari C., Giurea A., Gruber M., Kaider A., Marker M., Zehetgruber H., Gottsauner-Wolf F. Cementless total hip arthroplasty with the rectangular titanium Zweymüller stem. A concise follow-up, at a minimum of fifteen years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(10): 2210-2215
61. Gröbl A., Kolb A., Reinisch G., Gottsauner-Wolff F. REM-Analyse von korundgestrahlten Hüft-TEP-Schäften. *Z Orthop* 2002; 140: 16
62. Hallab N.J., Jacobs J.J., Katz J.L. Application of materials in Medicine, Biology and Artificial Organs. Subtitle: Orthopedic Applications. In: *Biomaterials Science* 2004; Elsevier Academic Press. S. 527-555
63. Han CH, Johansson CB, Wennerberg A, Albrektsson T Quantitative and qualitative investigations of surface enlarged titanium and titanium alloy implants. *Clin Oral Implants Res.* 1998 Feb;9(1):1-10
64. Hatton A. et al. Effects of clinically relevant alumina ceramic wear particles on TNF-alpha production by human peripheral blood mononuclear phagocytes. *Biomaterials* 2003; 24: 1193
65. Harris W.H., Schiller A.L., Scholler J.M., Freiberg R.A., Scott R. Extensive localized bone resorption in the femur following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(5): 612-8

66. Herren C. Untersuchungen zu verschiedenen Füllungskomponenten eines porösen, keramischen Knochenersatzstoffes auf Basis von TiO₂ und Glas und deren Auswirkungen auf das Einwachsverhalten in vitales Knochengewebe. Dissertation 2009
67. Hofmann A.A., Bloebaum R.D., Rubman M.H., Bachus K.N., Plaster R.L. Microscopic analysis of autograft bone applied at the interface of porous-coated devices in human cancellous bone. *Int Orthop* 1992; 16(4): 349-358
68. Horowitz SM, Doty SB, Lane JM, Burstein AH. Studies of the mechanism by which the mechanical failure of polymethylmethacrylate leads to bone resorption. *J Bone Joint Surg [Am]* 1993;75-A:802-813
69. Horowitz SM, Gautsch TL, Frondoza CG, Riley L. Macrophage exposure to polymethyl methacrylate leads to mediator release and injury. *J Orthop Res* 1991;9:406-13
70. Howie DW. Tissue response in relation to type of wear particles around failed hip arthroplasties. *J Arthroplasty* 1990;5:337-48.
71. Inadome T., Hayashi K., Nakashima Y., Tsumura H., Sugiooka Y. Comparison of bone-implant interface shear strength of hydroxyapatite-coated and alumina-coated metal implants. *J Biomed Mater Res* 1995; 29(1):19-24
72. Jasty M., Bragdon C., Burke D., O'Connor D., Lowenstein J., Harris W.H. In vivo skeletal responses to porous-surfaced implants subjected to small induced motions. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(5): 707-714
73. Jasty M.J., Floyd W.E. 3rd, Schiller A.L., Goldring S.R., Harris W.H. Localized osteolysis in stable, non-septic total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68(6): 912-9
74. Jinno T., Goldber V.M., Davy D., Stevenson S. Osseointegration of surface blasted implants made of titanium alloy and cobalt-chromium alloy in rabbit intramedullary model. *J Biomed Mater Res* 1998; 42(1): 20-9
75. Jiranek WA, Machado M, Jasty M, et al. Production of cytokines around loosened cemented acetabular components: analysis with immunohistochemical techniques and *in situ* hybridization. *J BoneJoint Surg [Am]* 1993;75-A:863-79.
76. Johansson CB, Han CH, Wennerberg A, Albrektsson T A quantitative comparison of machined commercially pure titanium and titanium-aluminum-vanadium implants in rabbit bone. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998 May-Jun;13(3):315-21.
77. Jones L., Hungerford D. Cement disease. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 225:192-206
78. Judet R., Siguier M., Brumpt B., Judet T. A noncemented total hip prosthesis. *Clin Orthop* 1978; 137: 76-84
79. Kasemo B., Lausmaa J. Surface science aspects on inorganic biomaterials. *CRC Crit Rev in Biocompat* 1986; 2: 335-380

80. Kavanagh B.F., Ilstrup D.M., Fitzgerald R.H. Revision total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1985; 67: 517
81. Kettlewell C.J. The Elimination of slip between prosthesis and femur. J Bone Joint Surg Br 1965; 47: 56
82. Kettner R., Jänicke S., Schmitz H.J. Animal experiments for testing a hydroxyapatite ceramic coating under vacuum conditions. Mund Kiefer Gesichtschir 1997; 1(6): 335-339
83. Kim K.J., Rubash H.E., Wilson S.C., D'Antonio J.A., McClain E.J. A histologic and biochemical comparison of the interface tissues in cementless and cemented hip prostheses. Clin Orthop Relat Res 1993; 287: 142-52
84. Kienapfel H., Sprey C., Wilke A., Griss P. Implant fixation by bone ingrowth. J Arthroplasty 1999; 14(3): 355-368
85. Kreutzer J., Schneider M., Schlegel U., Ewerbeck V., Breusch S.J. Cemented Total Hip Arthroplasty in Germany - An Update. Z Orthop u Ihre Grenzgeb 2005; 143: 48-55
86. Kummer B. Biomechanics of the hip, before and after endoprosthetic replacement. *Küsswetter [Hrsg.] Noncemented Total Hip Replacement - International Symposium Tübingen.* Stuttgart; New York: Thieme 1990; S. 10-21
87. Küsswetter W. The evolution of total hip replacement. *Küsswetter [Hrsg.] Noncemented Total Hip Replacement - International Symposium Tübingen.* Stuttgart; New York: Thieme 1990; S. 4-8
88. Küsswetter W. Preclinical testing of noncemented total hip replacement. *Küsswetter [Hrsg.] Noncemented Total Hip Replacement - International Symposium Tübingen.* Stuttgart; New York: Thieme 1990; S. 22-36
89. Lau KH, Yoo A, Wang SP Aluminum stimulates the proliferation and differentiation of osteoblasts in vitro by a mechanism that is different from fluoride. Mol Cell Biochem. 1991; 10;105(2):93-105
90. Lester D.K., Campbell P. 100-year-old patient with pressfit prosthesis: a postmortem retrieval study. Am J Orthop 1996; 25(1): 30-34
91. Lincks J, Boyan BD, Blanchard CR, Lohmann CH, Liu Y, Cochran DL, Dean DD, Schwartz Z. Response of MG63 osteoblast-like cells to titanium and titanium alloy is dependent on surface roughness and composition. Biomaterials 1998;19(23):2219-32
92. Linder L. Osseointegration of metallic implants. I. Light microscopy in the rabbit. Acta Orthop Scand 1989; 60(2): 129-134
93. Linder L, Obrant K, Boivin G. Osseointegration of metallic implants. II. Transmission electron microscopy in the rabbit. Acta Orthop Scand 1989; 60(2):135-139.
94. Linder L., Lundskog J. Incorporation of stainless steel, titanium and Vitallium in bone. Injury 1975; May; 6(4): 277-85

95. Linder L. Implant stability, histology, RSA and wear - more critical questions are needed. A view point. *Acta Orthop Scand* 1994; 65 (6): 654-8
96. Lintner F., Huber M., Böhm G., Attems J., Wais R. Der Schneide-Schleifeffekt als wichtiger Parameter zur ossären Einheilung zementfreier Pfannen. *Zweymüller K. [Hrsg.] 15-Jahre-Zweymüller-Hüftendoprothese. III. Wiener Symposium.* Bern: Huber 1996; S. 131-137
97. Lintner F., Böhm G., Brand G., Obenaus C. Gewebliche Reaktionsform des Titanschaftes. *Zweymüller K. 10-Jahre-Zweymüller-Hüftendoprothese. II. Wiener Symposium.* Bern: Huber 1990; S. 47-60
98. Lintner F, Bösch P, Brand G, Knahr K. Comparative studies on necrosis susceptibility of capsular tissue in arthrosis and endoprosthetic joint replacement. *Z Orthop* 1984;122:686-91
99. Ludwig K. [Hrsg.] *Lexikon der zahnmedizinischen Werkstoffkunde.* Berlin: Quintessenz 2005
100. Malchau H, Herberts P., Söderman P., Odén A. Prognosis of total hip replacement: Update and validation of results from the Swedish National Hip Arthroplasty Registry. 67th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, March 15–19, Orlando, USA
101. Matthews J.B., Green T.R., Stone M.H., Wroblewski B.M., Fisher J., Ingham E. Comparison of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes from different donors to challenge with model polyethylene particles of known size and dose. *Biomaterials* 2000; 21(20): 2033-44
102. Mc Kee G.K. Artificial hip joint. *J Bone Joint Surg* 1951; 33-B: 465
103. McKee G.K. Development of total prosthetic replacement of the hip. *Clin Orthop* 1970; 72: 85-103
104. Mc Kellop H., Park S.H., Chiesa R., Doorn P., Lu B., Normand P., Grigoris P, Amstutz H. In vivo wear of 3 types of metal on metal hip prostheses during 2 decades of use. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329: 128-140
105. Moberg L.E., Nordenram A., Kjellman O. Metal release from plates used in jaw fracture treatment. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 18: 311-314
106. Morscher E.W. Die Press-Fit Verankerung. *Wetzel R. [Hrsg.] Verankerungs-prinzipien in der Hüftendoprothetik.* Darmstadt: Steinkopff 2001; S.2-8
107. Morscher E.W. Der zementfreie Femurschaft. *Morscher E.W. [Hrsg.] Endoprothetik-Gedenkschrift für Otto Frey-Zünd,* Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Tokyo: Springer 1995; S. 255-266

108. Morscher E.W. Biological Fixation in total hip replacement. *Küsswetter [Hrsg.] Noncemented Total Hip Replacement - International Symposium Tübingen*. Stuttgart; New York: Thieme 1990; S. 48-60
109. Morscher E.W., Hefti A., Aebi U. Severe osteolysis after third-body wear due to hydroxyapatite particles from acetabular cup coating. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80(2): 267-72
110. National Institute of health Conventions in total hip arthroplasty. Ministry of health 1998, London, GB
111. Nègre J., Henry F. Bone reaction to contact with a granulated titanium surface. Apropos of 101 total hip prostheses with six years follow-up. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1995; 81(2):106-13
112. Nimb L., Jensen J.S., Gotfredsen K. Interface mechanics and histomorphometric analysis of hydroxyapatite-coated and porous glass-ceramic implants in canine bone. *J Biomed Mater Res*. 1995; 29(12):1477-82
113. Oh I., Harris W.H. Proximal strain distribution in the loaded femur. An in vitro comparison of the distributions in the intact femur and after insertion of different hip-replacement femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 1978; 60(1): 75-85
114. Osborn J.F. Biowerkstoffe und ihre Anwendung bei Implantaten. 1979 SSO 89: 1138-1139
115. Osborn J.F. Die biologische Leistung der Hydroxylapatitkeramikbeschichtung auf dem Femurschaft einer Titanendoprothese - erste histologische Auswertung eines Humanexplantats. *Biomed Tech* 1987; 32(7-8):177-183
116. Pauwels F. Atlas zur Biomechanik der gesunden und kranken Hüfte. Berlin: Springer 1973
117. Petit A., Catelas I., Antoniou J., Zukor D.J., Huk O.L. Differential apoptotic response of J774 macrophages to alumina and ultra-high-molecular-weight polyethylene particles. *J Orthop Res* 2002; 20(1): 9-15
118. Piattelli A, Degidi M, Paolantonio M, Mangano C, Scarano A. Residual aluminum oxide on the surface of titanium implants has no effect on osseointegration. *Biomaterials* 2003; 24(22): 4081-9
119. Piliar R.M. et al. Maniatopoulos C Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clin Orthop Rel Res* 1986; 208: 108-113
120. Plenk H. Jr., Boehler M., Steffan I., Walte A. Immune response to cobalt-based alloy wear particles increased by third-body wear from metal-on-metal THR. *European Cells and Materials* 2004; 7: Suppl. 1: 78

121. Poggie R.A., Mishra A.K., Davidson J.A. Three-body abrasive wear behaviour of orthopaedic implant bearing surfaces from titanium debris. *J Mat Science: Mat in Med* 1994; 5: 387-392
122. Pynsent P.B, Carter S.R., Bulstrode C.J. The total cost of hip-joint reolacement a model for purchasers. *J Public Health* 1996; 18(2): 157-168
123. Quarles LD, Wenstrup RJ, Castillo SA, Drezner MK Aluminum-induced mitogenesis in MC3T3-E1 osteoblasts: potential mechanism underlying neoosteogenesis *Endocrinology*. 1991;128(6):3144-51
124. Que L., Topoleski L.D. Third-body wear of cobalt-chromium-molybdenum implant alloys initiated by bone and poly(methyl methacrylate) particles. *J Biomed Mater Res* 2000; 5;50(3):322-30
125. Ragab A.A., Van De Motter R., Lavish S.A., Goldberg V.M., Ninomiya J.T., Carlin C.R., Greenfield E.M. Measurement and removal of adherent endotoxin from titanium particles and implant surfaces. *J Orthop Res* 1999; 17(6): 803-9
126. Ratner B.D. A perspective on titanium biocompatibility. *Brunette D.M., Tengvall P., Textor M., Thomsen P. [Hrsg.] Titanium in Medicine*. Berlin: 2001; S. 1-24
127. Reinisch G., Lintner F., Schmotzer H. Die korundgestrahlte Oberfläche von Endoprothesen - Welche Bedeutung hat das Strahlmaterial? *Articularis* 2006; 3: 7-10
128. Ricci J.L., Kummer F.J., Alexander H., Casar R-S. Technical note: embedded particulate contaminants in textured metal implant surfaces. *J Appl Biomater* 1992; 3: 225-230
129. Røkkum M, Brandt M, Bye K, Hetland KR, Waage S, Reigstad A. Polyethylene wear, osteolysis and acetabular loosening with an HA-coated hip prosthesis. A follow-up of 94 consecutive arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br*. 1999 ; 81(4):582-9
130. Ryd L., Linder L. On the correlation between micromotion and histology of the bone-cement interface.report of three cases of knee athroplasty followed by roentgen stereophotogrammatic analysis. *J Arthroplasty* 1989; 4 (4): 303-309
131. Schenk R.K., Buser D. Osteointegration: A reality. *Periodontology* 2000; 17: 22-35
132. Schenk R., Morscher E.Histomorphology of the implant/bone interface of the press-fit-cup with the orderly orientated fiber mesh SULMESH. 5th Biomaterial Symposium, Göttingen
133. Santavirta S, Nordström D, Tallroth K, et al. Granulomatous reaction in cementless total hip replacement. *Orthop Int* 1993;1:228-31.
134. Schmidt M., Weber H., Schön R. Cobalt chromicum molybdenum metal combination for modular hip prostheses. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329:35-47
135. Schmotzer H., Ulrich S. Osteointegration. *PI Precision Implants AG, Aarau Schweiz*. Erscheinungsjahr: 2000

136. Schön F.J., Hoffman A.S. Practical aspects of biomaterials. Subtitle: Implant and device failure. In: Biomaterials Science 2004; Elsevier Academic Press. S. 760-764
137. Schreiner U., Koester H., Wetzel R, Scheller G., Schwarz M. Mechanical and histological evaluation of the osseointegration a new bioinert ceramic composite – result of a minipig model. 52nd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. Paper No: 0953
138. Schuh A., Holzwarth U., Kachler W., Göske J., Zeiler G. Oberflächen-untersuchungen an Al₂O₃-raugestrahlten Titanimplantaten. Orthopäde 2004; 33: 905-910
139. Sedel L. Tribologie von Hüftprothesen. *Jacques Duparc Chirurgische Techniken in Orthopädie und Traumatologie - Band 6: Beckenring und Hüfte*, München; Jena: Elsevier 2005; S.233-242
140. Semlitsch M. Stand der Werkzeugtechnik des Zweymüller-Hüftprothesensystems nach 10 Jahren klinischer Praxis. *Zweymüller K. 10-Jahre-Zweymüller-Hüftendoprothese. II. Wiener Symposium*. Bern: Huber 1990: S.14-22
141. Sheldon T., Eastwood A., Sowden A., Sharp F. Bulletin on the effectiveness of health service interventions for decision makers. Effective Health Care 1996, 2 (7)
142. Singer I.L., Wahl K.J. Role of third bodies in friction and wear. US Naval Research Laboratory, Code 6176, Washington, D.C.
143. Smith A.V., Chung D.D.L. Titanium dioxide particle – reinforced aluminium with high wear resistance. J Mat Scien 1996; 31: 5961-5973
144. Spotorno L., Grappiolo G., Mumenthaler A. Das CLS-System. *Morscher E.W. [Hrsg.] Endoprothetik-Gedenkschrift für Otto Frey-Zünd*, Berlin: Springer 1995; S. 291ff
145. Stanford C.M., Keller J.C. The concept of osseointegration and bone matrix expression. Crit Rev Oral Biol Med 1991; 2(1): 83-101
146. Stea S, Savarino L, Toni A, Sudanese A, Giunti A, Pizzoferrato A Microradiographic and histochemical evaluation of mineralization inhibition at the bone-alumina interface. Biomaterials 1992;13(10):664-7
147. Steffan H, Breitenhuber W., Sodja P., Reimann R., Moser A. Angewandte Biomechanik - Dreidimensionale Kräfteanalyse und interaktive Operationsplanung. *Tschauner C. Die Hüfte*. Stuttgart: Enke 1997: S. 13-19
148. Steinemann G.S. Wechselwirkungen zwischen Implantat und Knochen. *Rahmanzadeh R., Faensen M. (Hrsg) Hüftgelenkendoprothetik*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1984; S. 123-130
149. Strömberg C.N., Herberts P., Ahnfelt L. Revision total hip arthroplasty in patients younger than 55 years old. Clinical and radiologic results after 4 years. J Arthroplasty 1988; 3(1):47-59

150. Sundfeldt M., Carlsson L.V., Johansson C.B., Thomsen P., Gretzer C. Aseptic loosening, not only a question of wear. A review of different theories. *Acta Ortho* 2006; 77 (2): 177–197
151. Suzuki K, Aoki K, Ohya K. Effects of surface roughness of titanium implants on bone remodeling activity of femur in rabbits. *Bone* 1997; 21(6):507-14
152. Textor M., Sittig C., Frauchiger V., Tosatti S., Brunette D.M. Properties and biological significance of natural oxide films on titanium and its alloys. *Brunette D.M., Tengvall P., Textor M., Thomsen P. [Hrsg.] Titanium in Medicine*. Berlin: 2001; S. 172-224
153. The Swedish Hip Arthroplasty Register, Annual Report 2005
Internetlink: <http://www.jru.orthop.gu.se/>
154. Thomson G.J., Puleo D.A. Ti-6Al-4V ion solution inhibition of osteogenic cell phenotype as a function of differentiation timecourse in vitro. *Biomaterials* 1996; 17(20):1949-54
155. Toni A, Lewis CG, Sudanese A, Stea S, Calista F, Savarino L, Pizzoferrato A, Giunti A. Bone demineralization induced by cementless alumina-coated femoral stems. *J Arthroplasty* 1994;9(4): 435-44
156. Turner T.M., Sumner D.R., Urban R.M., Riviero D.P., Galante J.O. A comparative study of porous coatings in a weight-bearing total hip-arthroplasty model. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68(9): 1396-1409
157. Turner T.M., Sumner D.R., Urban R.M., Galante J.O. Bone-Implant Interface and Bone Ingrowth. *Küsswetter [Hrsg.] Noncemented Total Hip Replacement - International Symposium Tübingen*. Stuttgart; New York: Thieme 1990; S. 61-67
158. Urist M.R. The healing of bone. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1960; 104:35
159. Venable C.S., Stuck W.G., Beach A. The effects on bone of the presence of metals; based upon electrolysis. *Ann Surg* 1937; 105: 917
160. Von Walter M, Rüger M, Ragoose C, Steffens GC, Hollander DA, Paar O, Maier HR, Jähnen-Dechent W, Bosserhoff AK, Erli HJ In vitro behavior of a porous TiO₂/perlite composite and its surface modification with fibronectin. *Biomaterials*. 2005; 26(16):2813-26
161. Von Ziller R. Zur Geschichte des künstlichen Hüftgelenkersatz. *Orthop Traumatol* 1984; 31: 526-532
162. Wagner W. Materialentwicklung und Materialeinteilung. *Tetsch P. (Hrsg) Enossale Implantation in der Zahnheilkunde*. München, Wien: Hanser 1984
163. Wang J.Y., Wicklund B.H., Gustilo R.B., Tsukayama D.T. Titanium, chromium and cobalt ions modulate the release of bone associated cytokines by human monocytes/makrophages in vitro. *Biomaterials* 1996b; 17: 2233-2240

164. Wang W, Ferguson DJP, Quinn JMW, Simpson AHRW, Athanasou NA. Biomaterial particle phagocytosis by bone-resorbing osteoclasts. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997;79-B:849-56
165. El-Warrak AO, Olmstead M, Schneider R, Meinel L, Bettschart-Wolfisberger R, Akens MK, Auer J, von Rechenberg B An experimental animal model of aseptic loosening of hip prostheses in sheep to study early biochemical changes at the interface membrane. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004; 3;5:7
166. Wennerberg A, Albrektsson T, Johansson C, Andersson B Experimental study of turned and grit-blasted screw-shaped implants with special emphasis on effects of blasting material and surface topography. *Biomaterials.* 1996 Jan;17(1):15-22
167. Willert H.G. et al. Materialverschleiß und Gewebereaktion bei künstlichen Gelenken. *Orthopäde* 1978; 7: 62-83
168. Willert H.G. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res* 1977; 11(2): 157-64
169. Willert H.G., Lintner F. Morphologie des Implantatlagers bei zementierten und nichtzementierten Gelenkimplantaten. *Langenbecks Arch Chir* 1987; 372: 447-455
170. Willert H.G., Buchhorn G.H., Biologische Fixation und knöcherne Reaktion auf zementlose Implantate – Heilung-Integration-Irritation. *Hipp E., Gradinger R., Ascherl R.. [Hrsg.] Die zementlose Hüftprothese.* Gräfelingen: Demeter 1992; S. 49-53
171. Willert H.G., Semlitsch M. Was lehren uns 30 Jahre Erfahrung mit künstlichem Hüftgelenkersatz? *Morscher E.W. Endoprothetik-Gedenkschrift für Otto Frey-Zünd,* Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Tokyo: Springer 1995; S. 3-20
172. Williams M.H., Newton J.N., Frankel S.J., Braddon F., Barclay E., Gray J.A. Prevalence of total hip replacement: how much demand has been met? *Journal of Epidemiology and Community Health* 1994; 48(2): 188-191
173. Wintermantel E., Ha S.W. Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen. *Implantate für Medizin und Umwelt, 2.Auflage,* Springer
174. Witt J.D., Swann M. Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73(4):559-63.
175. Witvoet J, Klassifikation der Totalprothesen des Hüftgelenkes. *Jacques Duparc Chirurgische Techniken in Orthopädie und Traumatologie - Band 6: Beckenring und Hüfte,* München; Jena: Elsevier 2005; S.211- 222
176. Wollner C., Nauer G., Trummer J., Putz V., Tschegg S. Possible reasons for the unexpected bad biocompatibility of metal-on-metal hip implants. *Mater Science Eng* 2006; 26: 34-40

177. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, Hunziker E Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. J Biomed Mater Res. 1995; 29(12):1567-75
178. Yeung K.W., Poon R.W., Chu P.K., Chung C.Y., Liu X.Y., Lu W.W., Chan D., Chan S.C., Luk K.D. ,Cheung K.M. Surface mechanical properties, corrosion resistance, and cytocompatibility of nitrogen plasma-implanted nickel-titanium alloys: A comparative study with commonly used medical grade materials. J Biomed Mater Res A. 2007; Feb 12
179. Zinger O., König S., Dirix Y., Schmotzer H. Alumina contamination of grit-blasted surfaces and consequences on hard-soft bearing surfaces. 8th Essen Symposium on Biomaterials and Biomechanics: Fundamental and Clinical Applications. 2005
180. Zinger O., Neue Oberflächenbehandlung zur Reduktion von Aluminiumoxidpartikeln auf gestrahlten Implantaten. Vortrag bei „Vereinigung Süddeutscher Orthopäden“, Baden-Baden 28.04.06
181. Zweymüller K., Lintner F., Böhm G. Die Entwicklung der zementfreien Hüftendoprothese von 1979-1994. *Morscher E.W. Endoprothetik-Gedenkschrift für Otto Frey-Zünd*, Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Tokyo: Springer 1995; S. 333ff
182. Zweymüller K.A., Lintner F.K., Semlitsch M.F. Biologic fixation of a press-fit titanium hip joint endoprosthesis. Clin Orthop Relat Res 1988; 235: 195-206

Anhang A: Operationsprotokoll 1. Staffel

Nummer	Op-Datum	Implantat links	Implantat rechts	Einwachszeit	Auswertung	Gewicht *	Ketamin *	Diazepam *	Domitor *	Bemerkung
203	Nov. 2005	B	A	4 W	Histo					
314	“	B	A	4 W	A-Histo B-Push					
183	“	B	A	4 W	B-Histo A-Push					
2	“	B	A	8 W	A-Histo B-Push					
4	“	B	A	8 W	Histo					
191	“	D	C	4 W	D-Push C-Histo					
256	“	D	C	4 W	D-Histo C n.a.					
3	“	D	C	8 W	C-Histo D-Push					
1	“	D	C	8 W	C-Push D-Histo					
5	“	D	C	8 W	C-Push D n.a.					

Allgemeine Vormedikation: keine

***Daten nicht zugänglich**

Postoperative Analgesie: 4 Tage lang 2*tgl. 15 µg Buprenorphin

Weiteres postoperatives Vorgehen: mind. 3 wöchentl. Wundinspektion und -pflege

Anhang B: Operationsprotokoll 2. Staffel

Nummer	Op-Datum	Implantat links	Implantat rechts	Einwachszeit	Auswertung	Gewicht	Ketamin	Diazepam	Domitor	Bemerkung
522739	01.12.05	A	B	4 W	Histo	3,56 kg	0,71 ml	0,71 ml	1,07 ml	
585782	01.12.06	A	B	4 W	Histo	3,4 kg	0,68 ml	0,68 ml	1,02 ml	
521720	02.12.06	A	B	8 W	Histo	3,5 kg	0,7 ml	0,7 ml	1,05 ml	
522733	01.12.06	C	D	4 W	Histo	3,3 kg	0,66 ml	0,66 ml	0,99 ml	
525761	01.12.06	C	D	4 W	Histo	3,8 kg	0,76 ml	0,76 ml	1,14 ml	
522911	02.12.06	C	D	4 W	D-Histo C-Push	3,1 kg	0,62 ml	0,62 ml	0,93 ml	
526021	01.12.06	A	B	4 W	Histo	3,6 kg	0,72 ml	0,72 ml	1,08 ml	
525729	02.12.06	A	B	8 W	Histo	3,09 kg	0,62 ml	0,62 ml	0,93 ml	
522739	01.12.05	A	B	4 W	Histo	3,56 kg	0,71 ml	0,71 ml	1,07 ml	
585782	01.12.06	A	B	4 W	Histo	3,4 kg	0,68 ml	0,68 ml	1,02 ml	

Vormedikation: 14.11.05 – 18.11.05 5ml Borgal Sp.

Postoperative Analgesie: 4 Tage lang 2*tgl. 15 µg Buprenorphin

Weiteres postoperatives Vorgehen: mind. 3 wöchentl. Wundinspektion und –pflege

Anhang C: Operationsprotokoll 3. Staffel

Nummer	Op-Datum	Implantat links	Implantat rechts	Einwachszeit	Auswertung	Gewicht	Ketamin	Diazepam	Domitor	Bemerkung
528058	12.01.06	C	D	8 W	Push	3,4 kg	0,68 ml	0,68 ml	1,02 ml	
531112	12.01.06	A	B	8 W	Push	3,7 kg	0,74 ml	0,74 ml	1,11 ml	
531163	12.01.06	C	D	8 W	Push	3,86 kg	0,77 ml	0,77 ml	1,16 ml	
530132	12.01.06	A	B	8 W	Push	3,48 kg	0,7 ml	0,7 ml	1,05 ml	re.Femurfraktur *
531162	13.01.06	C	D	8 W	Histo	3,72 kg	0,74 ml	0,74 ml	1,17 ml	
527115	13.01.06	A	B	8 W	Push	3,27 kg	0,65 ml	0,65 ml	0,98 ml	
531124	13.01.06	C	D	8 W	C Push D Histo	3,6 kg	0,72 ml	0,72 ml	1,08 ml	
531114	13.01.06	A	B	8 W	Push	3,6 kg	0,72 ml	0,72 ml	1,08 ml	
531053	13.01.06	C	D	8 W	Histo	3,64 kg	0,73 ml	0,73 ml	1,09 ml	
531130	13.01.06	A	B	8 W	A-Push	3,23 kg	0,65 ml	0,65 ml	0,97 ml	

Allgemeine Vormedikation: keine *: Fraktur ausserhalb/überhalb des Implantationsgebietes

Postoperative Analgesie: 4 Tage lang 2*tgl. 15 µg Buprenorphin

Weiteres postoperatives Vorgehen: mind. 3 wöchentl. Wundinspektion und -pflege

Anhang D: Operationsprotokoll 4. Staffel

Nummer	Op-Datum	Implantat links	Implantat rechts	Einwachszeit	Auswertung	Gewicht	Ketamin	Diazepam	Domitor	Bemerkung
541169	05.03.06	C	D	8 W	Push	3,86 kg	0,77 ml	0,77 ml	1,16 ml	
538368	05.03.06	C	D	4 W	Push	3,58 kg	0,72 ml	0,72 ml	1,07 ml	
539153	05.03.06	C	D	4 W	Push	3,49 kg	0,7 ml	0,7 ml	1,04 ml	
538167	06.03.06	A	B	4 W	Push	3,3 kg	0,66 ml	0,66 ml	0,99 ml	
538121	06.03.06	A	B	4 W	Push	3,49 kg	0,7 ml	0,7 ml	1,04 ml	
538029	06.03.06	A	B	4 W	Push	3,44 kg	0,68 ml	0,68 ml	1,03 ml	
537118	06.03.06	C	D	4 W	Histo	3,35 kg	0,67 ml	0,67 ml	1,0 ml	
540067	06.03.06	C	D	4 W	Push	3,49 kg	0,7 ml	0,7 ml	1,04 ml	li. Femurfraktur im Implantationsgebiet
560058	06.03.06	A	B	4 W	Push	3,26 kg	0,65 ml	0,65 ml	0,98 ml	
538393	05.03.06	C	D	-	-	3,27 kg	0,66 ml	0,66 ml	0,98 ml	verstorben

Vormedikation: keine

Postoperative Analgesie: 4 Tage lang 2*tgl. 15 µg Buprenorphin

Weiteres postoperatives Vorgehen: mind. 3 wöchentl. Wundinspektion und -pflege

Anhang E: Ergebnis Histomorphometrie

Implantattyp	Tiernummer	Liegedauer	Mittlerer Knochen- Implantat-Kontakt [%]
A	526021-L	4	60,39
A	203-R	4	50,29
A	313-R	4	71,06
A	522739-L	4	61,32
A	585782-L	4	52,99
A	002-R	8	38,71
A	004-R	8	18,88
A	521720-L	8	30,03
A	525729-L	8	47,48
B	183-L	4	42,85
B	203-R	4	43,05
B	522739-R	4	59,32
B	585782-R	4	66,49
B	004-L	8	60,25
B	521720-R	8	30,99
B	525729-R	8	44,59
B	531130-R	8	50,41
C	191-R	4	67,40
C	522733-L	4	59,25
C	525761-L	4	42,12
C	003-R	8	57,89
C	531053-L	8	51,05
C	531162-L	8	43,50
D	537118-R	4	50,72
D	522733-R	4	63,11
D	525761-R	4	39,94
D	522911-R	4	54,24
D	001-L	8	62,23
D	531053-R	8	52,82
D	531124-R	8	63,02
D	531162-R	8	49,43

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. H.J. Erli für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit. Er ermöglichte stets ein selbstständiges und eigenverantwortliches Arbeiten und stand durch Anregungen, Motivation und durch freundliche Unterstützung bei der Lösung entstandener Probleme fördernd und hilfreich zur Seite.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dr. Susanne König von der PlusOrthopedics[®], Aarau, Schweiz für die große Hilfsbereitschaft, Ihre Anregungen und Verbesserungsvorschläge bei der Durchführung der Experimente. Sie unterstützte mich stets bei der Auswertung und Verfassung der Arbeit.

Herrn Dr. Rüger danke ich zum einen für seinen Einsatz bei der Betreuung der unfallchirurgischen Doktoranden, zum anderen für die Durchführung der Operationen im tierexperimentellen Teil, sowie für die Unterstützung bei der Literaturrecherche und Verfassung der Studie. Er betreute die Arbeit mit großem Engagement und hatte bei Fragen oder Problemen immer Zeit für ein Gespräch.

Herrn Dr. Matthias von Walter danke ich für die Koordination bei der Durchführung der Experimente. Zusätzlich möchte ich mich für die Hilfe bei der Einarbeitung und Durchführung der histologischen Auswertung bedanken.

Desweiteren danke ich Frau Ocklenburg für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Herrn Jungwirth für die Durchführung der Push-Out-Versuche.

Ein besonderes Dankeschön geht an meinen Freund und Kommilitonen Christian Herren für die Hilfe bei der Durchführung der Tierexperimente, der Betreuung der Versuchstiere und der Aufbereitung der Proben. Herzlichen Dank für die tolle Zusammenarbeit und die Unterstützung bei frustanen und problematischen Phasen.

Schließlich gilt mein ganz persönlicher, tief empfundener Dank meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglichten und mir immer zur Seite standen.

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Hiermit erkläre ich, dass die dieser Dissertation zu Grunde liegenden Originaldaten bei mir, ***Tobias Johannes Gensior ,Peter-Irmen-Str.8, 41352Korschenbroich,*** hinterlegt sind.

Lebenslauf

Schulausbildung

1989 – 1990	Grundschule St. Laurentius, Aachen
1990 – 1991	Grundschule Bäumchesweg, Rheydt
1991 – 1993	Grundschule St. Andreas, Korschenbroich
1993 – 2002	Gymnasium Korschenbroich

Wehrdienst

2002 – 2003	Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss, Klinik für Chirurgie
-------------	--

Studium

2003	Hochschulstudium an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen: - Fachbereich Humanmedizin (Modellstudiengang)
09/ 2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

08/ 2005	Praxis für Gastroenterologie Dr. Schmitz&Dr. Giesen - Praxisfamulatur Innere Medizin
03/ 2006	Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss: - Klinik für Allgemein-/Viszeral-/ Gefäß- und Thoraxchirurgie
03/ 2006	Kliniken Maria Hilf, Mönchengladbach: - Klinik für Unfallchirurgie
02/ 2007 - 04/ 2007	Kantonsspital Luzern, Schweiz: - Unterassistent Departement Unfallchirurgie und Neurochirurgie
09/ 2007	Radiologische Praxis Dr. Fervers, Dr. Hirsch, Dr. Füss, Rheydt: - Radiologische Diagnostik & Therapie, Nuklearmedizin

Praktisches Jahr

08/2008 – 10/ 2008	Mayo General Hospital, Castlebar, Co. Mayo, National University of Ireland, Galway: - Department of Internal Medicine
10/ 2008 – 12/ 2008	Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen: - Medizinische Kliniken
12/ 2008 – 03/2009	Kantonsspital St. Gallen, Universität Bern, Schweiz: - Klinik für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie des Bewegungsapparates
03/ 2009 – 07/ 2009	Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen: - Chirurgische Klinik

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 02/2010	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Duisburg - Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
--------------	--