

Aus der Orthopädischen Klinik „König-Ludwig-Haus“ der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Eulert

und

dem AO Forschungsinstitut Davos (Schweiz)

Direktor: Prof. Dr. sc. techn. Erich Schneider

# **Knochenreaktion nach Osteosynthese mit einer Kohlenstofffaser-PEEK Platte**

Inaugural Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Katharina Rey  
aus Osnabrück

Würzburg, August 2007

Referent: Prof. Dr. med. C. Hendrich

Korreferent: Prof. Dr. med. R. H. Meffert

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2007

Die Promovendin ist Ärztin

Meinem Vater

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Grundlagen	2
1.1.1	<i>Knochengewebe</i>	2
1.1.2	<i>Mechanische Funktion</i>	3
1.1.3	<i>Knochenfraktur</i>	3
1.1.4	<i>Knochenheilung unter stabilen Bedingungen</i>	4
1.1.5	<i>Knochenheilung unter Osteosynthesebedingungen</i>	5
1.1.6	<i>Osteosynthese- ein geschichtlicher Überblick</i>	7
1.2	Implantatmaterialien für Osteosynthesen	9
1.3	Kohlenfaser PEEK in der Osteosynthese	15
1.4	Ziel dieser Studie	16
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Versuchsdurchführung im Überblick	17
2.2	Versuchstiere	17
2.3	Implantatmaterialien	18
2.3.1	<i>Karbonfaserverstärkte PEEK Platte</i>	18
2.3.2	<i>Locking compression plate (LCP) aus Titan</i>	19
2.4	Operation	20
2.4.1	<i>Anästhesie</i>	20
2.4.2	<i>Osteosynthese und Stabilisation der Tibia</i>	21
2.5	Polychrome Sequenzmarkierung	22
2.6	Euthanasie	22
2.7	Weichteilgewebe	22
2.7.1	<i>Präparation und histologische Aufarbeitung der Weichteile</i>	22
2.7.2	<i>Digitalisierung und Vermessung der Weichteilpräparate</i>	23
2.8	Knochengewebe	24
2.8.1	<i>Einbettung des Gewebes</i>	24
2.8.2	<i>Schneiden der Proben</i>	25
2.8.3	<i>Kontaktradiographien</i>	26
2.8.4	<i>Schleifen der Schnitte</i>	26
2.8.5	<i>Färbung der Schnitte</i>	27
2.8.6	<i>Mikroskopie</i>	27
2.8.7	<i>Vermessung des Schrauben-Knochen-Interface nach Giemsa-Eosin Färbung</i>	28
2.8.8	<i>Vermessung der Remodelingzone der Fluoreszenzaufnahme</i>	29
2.8.9	<i>Vermessung der Osteotomiezone der Fluoreszenzaufnahmen</i>	31

---

2.8.10	<i>Qualitative Beurteilung der Osteotomiezone</i> .....	31
2.9	Statistik .....	32
2.9.1	<i>Weichteilhistologie</i> .....	32
2.9.2	<i>Schrauben-Knochen-Interface</i> .....	32
2.9.3	<i>Remodelingzone</i> .....	33
2.9.4	<i>Osteotomiezone</i> .....	33
<b>3</b>	<b>Resultate</b> .....	<b>35</b>
3.1	Komplikationen .....	35
3.2	Weichteilpräparate .....	35
3.3	Schrauben-Knochen-Interface .....	37
3.4	Remodelingzone .....	39
3.5	Osteotomiezone .....	42
3.5.1	<i>Quantitative Auswertung</i> .....	42
3.5.2	<i>Qualitative Auswertung</i> .....	45
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>49</b>
4.1	Tiermodell .....	49
4.2	Weichteilhistologie .....	50
4.3	Schrauben-Knochen-Interface .....	52
4.4	Remodelingzone .....	58
4.5	Osteotomiezone .....	61
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Literaturübersicht</b> .....	<b>69</b>
	<b>Danksagung</b>	
	<b>Curriculum vitae</b>	



# 1 Einleitung

Das Ziel einer Osteosynthese ist die rasche und vollständige Wiederherstellung der geschädigten Knochenfunktion (Perren, 1991). Osteosynthese-Implantate können einen gebrochenen Knochen nicht ersetzen, temporär aber die mechanische Funktion übernehmen, indem sie die Frakturfragmente in der anatomisch korrekten Stellung der erreichten Reposition halten (Perren, 1995). Dafür muss ein Implantat bestimmte Voraussetzungen erfüllen. So sollte das Implantatdesign eine optimale Blutversorgung des Knochens gewährleisten, um

1. eine Sequesterbildung zu vermeiden,
2. eine Störung der Knochenheilung zu umgehen und
3. die Wahrscheinlichkeit einer Infektion oder Bildung einer Pseudarthrose gering zu halten (Perren, 2002).

Darüber hinaus bestehen bestimmte Anforderungen an das Implantatmaterial. Es sollte

1. ausreichend von dem umliegenden Weichteilgewebe toleriert werden,
2. physikalische Irritationen des umliegenden Gewebes vermeiden,
3. geringe Korrosionseigenschaften aufweisen und
4. keine allergischen Reaktionen hervorrufen (Perren, 1991).

Vor der Wahl eines geeigneten Implantat-Materials müssen verschiedene Gegebenheiten (Anforderungen, Verträglichkeit) berücksichtigt werden. Dabei ist zu beachten, dass unter ungünstigen Bedingungen die Anforderungen an die mechanische Stabilität eines Implantates maßgebender als dessen biologische Vorteile sind.

Die derzeitige Osteosynthese-Forschung hat das Ziel, Implantate zu entwickeln, die diesen Anforderungen gerecht werden und zu einer kontrollierten und raschen Heilung einer Fraktur führen (Puleo und Nanci, 1999).

Diese Arbeit vergleicht die histomorphologische und histomorphometrische Knochenreaktion einer Kohlenstofffaser-PEEK-Platte und einer Locking compression plate (LCP).

## 1.1 Grundlagen

### 1.1.1 Knochengewebe

Der Knochen besteht aus einer Kortikalis (dicht gepackte Knochensubstanz) und einer Spongiosa (lockere Anordnung von Bälkchen). Letztere kann in der Dimension und Anordnung der Knochenbälkchen, in Beanspruchung und Alter stark variieren.

Histologisch unterscheidet man einen Geflechtknochen von einem Lamellenknochen. Der Geflechtknochen enthält Fibrillen, die bindegewebig angeordnet sind und mit dem Periost in Verbindung stehen. Der Lamellenknochen stellt die reifere Form des Knochens dar. Er erscheint in Form von Haupt- oder Generallamellen, Osteonen und Schaltlamellen (Abbildung 1).

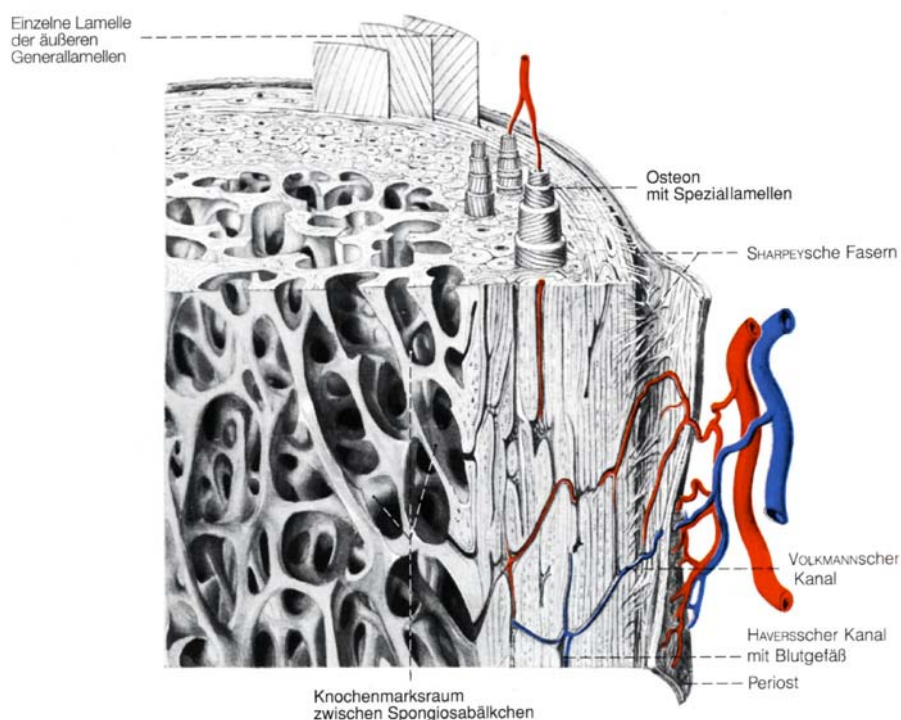


Abbildung 1: Aufbau eines Lamellenknochens (aus Benninghoff, 1985)

Osteone bestehen aus konzentrisch angeordneten Lamellen und weisen im Zentrum ein Gefäß auf, den Havers'schen Kanal (Leonhardt, 1990). Über



Querverbindungen (Volkmann'scher Kanal) stehen sie mit anderen Osteonen in Verbindung.

Im Knochen unterscheidet man drei Arten von Zellen: Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten.

Osteoblasten bilden eine Reihe von Knochenbestandteilen. Dazu zählen das Osteoid, die zunächst unverkalkte Knochensubstanz, sowie die alkalische Phosphatase, ein Enzym, welches für den Verkalkungsprozess von Bedeutung ist. Osteozyten dienen der Vitalität des Knochengewebes. Die Osteoklasten bilden saure Phosphatase und sind für die Knochen- und Knorpelresorption verantwortlich. Sie liegen meist in tiefen Resorptionslakunen (Howship'sche Lakunen).

### **1.1.2 Mechanische Funktion**

Der ausdifferenzierte, intakte Knochen ist nach dem Zahnschmelz gemeinsam mit dem Zahnbein die härteste Substanz des Körpers. Er funktioniert als Stütze, die die Weichteile schützt und die mechanische Funktion der Extremitäten sowie die Fortbewegung ermöglicht. Die wichtigsten mechanischen Eigenschaften sind die Steifigkeit, d. h. der Knochen deformiert sich geringfügig unter Last, und dessen Festigkeit, d. h. der Knochen widersteht hohen Lasten, ohne zu brechen. Hingegen bricht er bei vergleichsweise geringer Deformierung (Rüedi und Murphy, 2003).

### **1.1.3 Knochenfraktur**

Eine Fraktur ist das Resultat einer oder mehrerer Überlastungen, die innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde erfolgen. Durch solch ein Trauma wird die Funktion des Bewegungsapparates in mechanischer sowie biologischer Hinsicht gestört.

Die mechanischen Effekte bestehen im Wesentlichen im Verlust der Kontinuität des Knochens. Dies führt zu einer pathologischen Instabilität und zum Verlust der Tragfunktion des Knochens.

In biologischer Hinsicht bewirkt die direkte und indirekte Schädigung des Gewebes einerseits die Zerstörung des Knochens, der Weichteile (Muskulatur,

Bindegewebe), der Nerven und Blutgefäße und andererseits die Bildung von Blutgerinnseln und hämostatischen Veränderungen. Diese Ereignisse führen auf jeder Seite der Frakturlinie zur Unterbrechung der Blutzirkulation, wodurch es zu einem Untergang von Osteozyten kommt. Bleibt die mangelnde Blutversorgung und damit die Sauerstoffunterversorgung des Knochens bestehen, bildet sich eine Knochennekrose aus, die durch Knochenumbau organisiert wird.

#### **1.1.4 Knochenheilung unter stabilen Bedingungen**

Das Heilungsmuster der Knochenschädigung ist von der Größe des Defektes und vom Grad der Instabilität abhängig. Prinzipiell unterscheidet man eine primäre von einer sekundären Heilung. Die Toleranzgrenze für eine primär knöcherne Überbrückung unter stabilen Bedingungen liegt bei etwa 0,5mm (Schenk, 1977). Sie lässt sich in eine Kontaktheilung und in eine Spalthheilung unterteilen (Abbildung 2).

Die Kontaktheilung verläuft ohne die klassische, mehrstufige Differenzierung von Bindegewebe und Knorpel. Die Kallusbildung fällt gering aus und eine Oberflächenresorption an den Fragmentenden fehlt.

Jedes Osteon durchwandert einen Erneuerungszyklus, der aus Aktivierung, Resorption und Formation (ARF-Regel) besteht (Schenk, 1978). Die dafür notwendige Umbaueinheit besteht aus Osteoklasten (Osteoklastenbohrkopf, cutter cone), einem axialen Blutgefäss und Osteoblasten. Die Osteoklasten verlängern den Resorptionskanal in axialer Richtung, wogegen von den Osteoblasten eine zentripetale Apposition neuer Knochenlamellen ausgeht, die den Resorptionskanal allmählich konzentrisch bis zum endgültigen Kaliber der Havers'schen Kanäle einengt. Die Appositionsrate beträgt ca. 1µm pro Tag (Schenk, 1977). Das lamellär geschichtete Osteoid wird erst nach ca. acht bis zehn Tagen mineralisiert (Schenk, 1977). Insgesamt wird dieser intrakortikale Umbau als Remodeling des Havers'schen Systems bezeichnet.

Bei der Spalthheilung erfolgt eine direkte Knochenneubildung ohne vorausgehende osteoklastische Resorption und knorpelige Zwischenstufen. Sie stellt einen zweiphasigen Konsolidierungsprozess dar. Im ersten Teil wird

innerhalb von ein bis zwei Wochen ein Trabekelgerüst aus Faserknochen errichtet, dessen Maschen später durch Lamellenknochen ausgefüllt werden (Schenk, 1977). Dieser wird in den folgenden Wochen durch quer zum Frakturspalt verlaufende Osteone ersetzt.

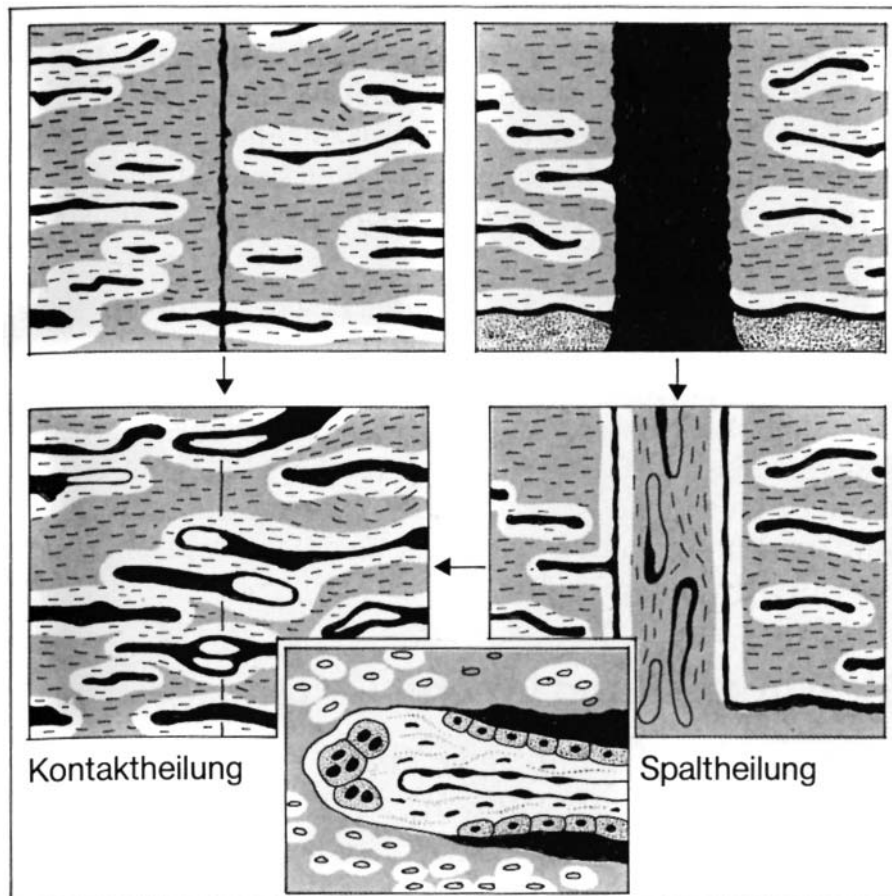


Abbildung 2: Primäre Knochenheilung; die Kontaktheilung erfolgt bei einer Defektgröße kleiner 0,5mm. Eine Spalthheilung resultiert unter stabilen Bedingungen bei entsprechend größeren Defekten (aus U. N. Riede 1999).

### 1.1.5 Knochenheilung unter Osteosynthesebedingungen

Klassischerweise erfolgt die Knochenheilung bei allen konservativen Frakturbehandlungen über eine Differenzierung des Knochens, da hier eine ständige Ruhigstellung und ein enger Kontakt der Knochenfragmente bei entsprechend großem Frakturspalt nicht vollständig gewährleistet werden kann. Sie lässt sich in vier Phasen unterteilen (Abbildung 3 und Abbildung 4).

Das durch die Fraktur entstandene Hämatom wird von einwandernden Zellen wie Fibroblasten, Mastzellen, Leukozyten, Histozyten und Osteoklasten organisiert (Entzündungsphase (McKibbin, 1978)). Die Fragmentenden werden nekrotisch und von Osteoklasten resorbiert.

Durch Proliferation, Differenzierung und Organisation der aus dem umliegenden Weichteil- und Knochengewebe eingewanderten Zellen bildet sich ein provisorischer, bindegewebiger Kallus aus (Phase des weichen Kallus), der sich periostal, intermediär oder endostal orientiert (Rüedi und Murphy, 2003). An ihn lagern sich kollagene Fasern und Grundsubstanz (Hydroxylapatit) an.

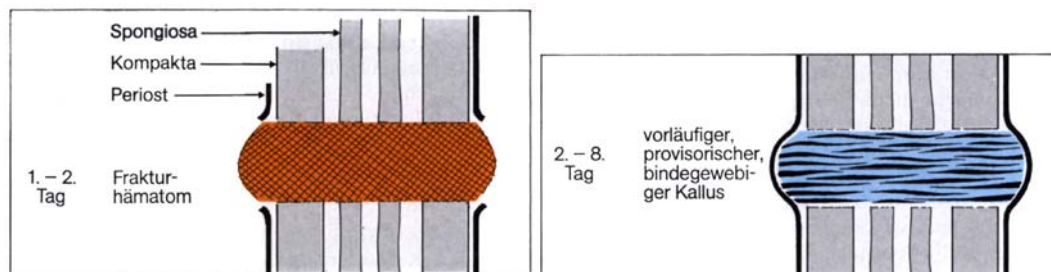


Abbildung 3: Stadium 1 und 2 der sekundären Frakturheilung (U. N. Riede, 1999)

Die im Gewebe befindlichen Mesenchymzellen differenzieren sich zu Osteoblasten und produzieren Osteoid. Die Mineralisation des Osteoids nach einer Verletzung dauert vier bis sechzehn Wochen (Frost, 1989). Der weiche Kallus wird durch enchondrale Ossifikation (bei auftretenden Schub- und Scherkräften) und intramembranöse Knochenformation in starres, kalzifiziertes Knochengewebe überführt (Phase des harten Kallus) (Rahn, 1985b).

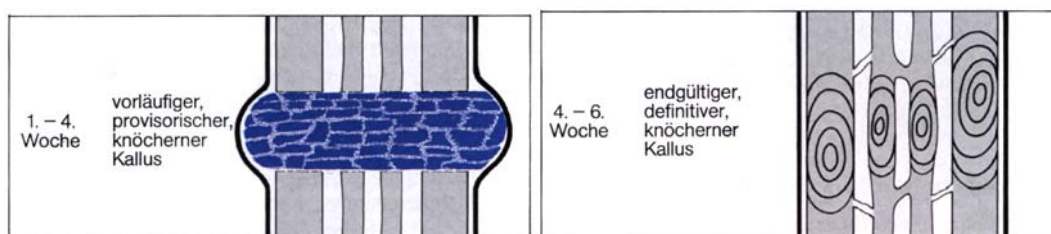


Abbildung 4: Stadium 3 und 4 der sekundären Frakturheilung (U. N. Riede, 1999)

Durch Einlagerung von lamellärem Knochen wird das Kallusgewebe weiter konsolidiert und im Verlauf der nächsten Monate und Jahre in einem lang andauernden Prozess durch Havers'schen Umbau umstrukturiert, bis ein

Röhrenknochen mit Markraum entstanden ist (Phase der kortikalen Rekonstruktion) (Tillmann, 1987).

### **1.1.6 Osteosynthese- ein geschichtlicher Überblick**

Das Ziel der Osteosynthese ist die Wiederherstellung der durch die Fraktur gestörten Funktion. Eine frühe Mobilisierung des Patienten ist möglich, so dass gerade bei älteren Menschen Thrombosen, Embolien, Dekubitalgeschwüre und Muskelatrophien weitgehend vermieden und die Beweglichkeit der Gelenke erhalten werden können.

Fünf Osteosyntheseverfahren lassen sich unterscheiden.

1. Drahtcerclage,
2. Fixateur externe,
3. Platten und Schrauben,
4. Spickung mit Kirschner-Drähten und
5. Markraumstabilisatoren.

Da sich die vorliegende Studie mit der Plattenosteosynthese beschäftigt, soll ein Überblick über deren Entwicklung gegeben werden.

Die Geschichte der Plattenosteosynthese wurde im Jahre 1886 durch den Hamburger Chirurgen Carl Hansmann (Labitzke, 1995) begründet. Er entwickelte eine subkutan liegende Platte, welche mit perkutanen Schrauben befestigt wurde (Abbildung 5).

William Halsted führte die Entwicklung von Hansmann 1893 weiter und verwendete versenkte, d. h. unter der Haut liegende Schrauben (Luhr, 2000). Die verwendeten Materialien entsprachen noch nicht den funktionellen Anforderungen und waren hoch korrosionsanfällig. Die Osteomyelitis nach einer Frakturversorgung stellte in dieser Zeit eine nicht unbedeutende Komplikation dar.

Durch den belgischen Chirurg Robert Danis wurde 1949 das Prinzip der axialen Kompression der Fragmentenden propagiert (Danis, 1949).

Die „Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen“ (AO) nahm diese Idee auf und entwickelte sie bis zur klinischen Reife. Das 1960 entwickelte Rundloch

erlaubte mit Hilfe eines Plattenspanners eine Kompression der Frakturenden in axialer Richtung.

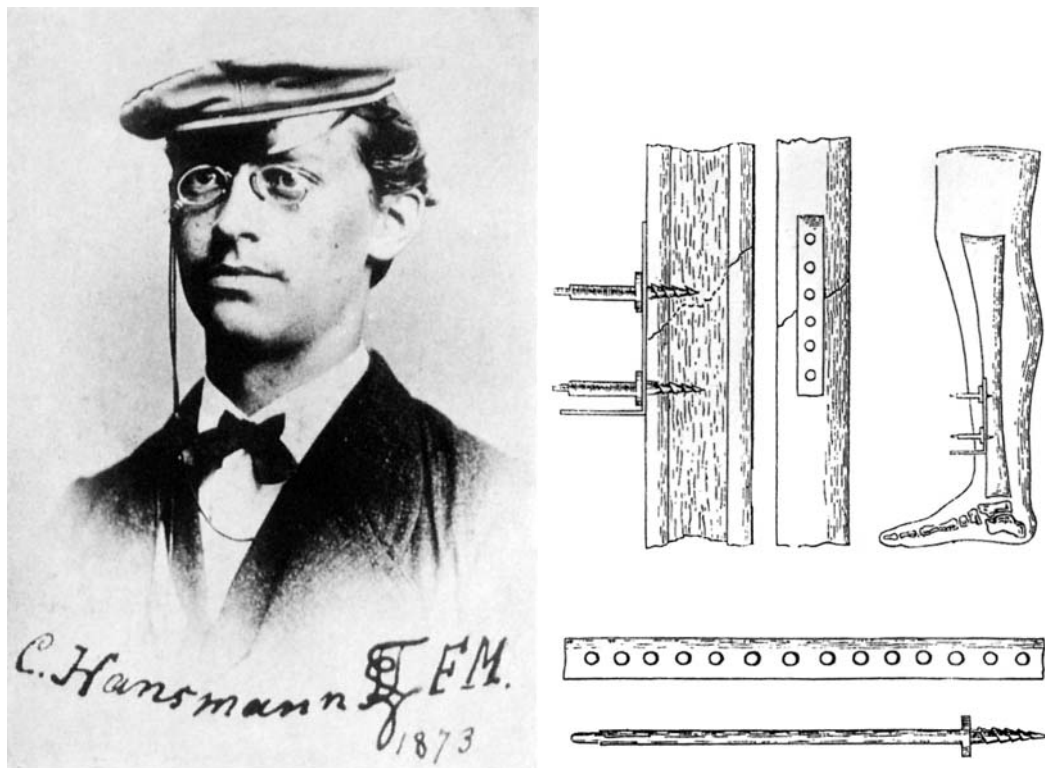


Abbildung 5: Carl Hansmann und seine Knochenplatte von 1885 (aus Wolter und Zimmer, 1996)

1969 entwickelte die AO die dynamische Kompressionsplatte (DCP) für die Extremitätenchirurgie. Sie ermöglicht eine axiale Kompression im Frakturbereich und versucht selbst kleinste Fragmente exakt zu adaptieren. Der Nachteil dabei ist jedoch, dass Knochen und Weichteilgewebe komprimiert werden, wodurch eine Heilung verzögert und Infektionen begünstigt werden (Perren, 2002).

Biologische Gesichtspunkte in der Versorgung einer Fraktur finden erst seit Anfang der 80er Jahre Beachtung.

1981 wurde die LC-DCP („limited contact dynamic compression plate“) entwickelt. Sie zeichnet sich durch eine reduzierte Kontaktfläche am Knochen aus, so dass das Periost geschont, die Durchblutung erhalten und eine bessere Frakturheilung, eine geringe Infektionsneigung und mildere postoperative Komplikationen gewährleistet werden können (Miclau und Martin, 1997).

Dieses System wurde 1987 zur PC-Fix weiterentwickelt. Hierbei verwendet man winkelstabile, monokortikal verschraubte Systeme. Die knöchernen Stabilität wird durch eine kraftschlüssige Verbindung zwischen Schraubenkopf und Schraubenloch erreicht.

Das LISS („less invasive stabilization system“) ermöglicht seit 1990 eine minimal invasive, weichteilschonende chirurgische Technik. Durch die winkelstabilen Schrauben treten keine Kompressionskräfte zwischen Knochen und Implantat auf. Inzwischen werden auch selbstschneidende und selbstbohrende, winkelstabile Schrauben verwendet.

Zuletzt wurde die LCP („locking compression plate“) entwickelt. Sie wird im Kapitel „Material und Methoden- Implantatmaterialien“ beschrieben.

## 1.2 Implantatmaterialien für Osteosynthesen

Den Zusammenhang zwischen einem technischen und biologischen System bezeichnet man als Biokompatibilität (Wintermantel und Ha, 1998). Dabei sind die biologischen Reaktionen für die Akzeptanz und den Einbau eines eingebrachten Implantats entscheidend (Peluso et. al., 1991). Damit ein Implantat zu den biokompatiblen Materialien gerechnet werden kann, muss es unterschiedliche Anforderungen erfüllen.

Chemische, elektrische, physikalische oder thermische Einflüsse dürfen keine Materialveränderungen bewirken (Boss et. al., 1994; Velich et. al., 2002). Die Implantate sollten günstige mechanische Eigenschaften aufweisen, korrosionsbeständig und biologisch verträglich (Williams, 2001), weder karzinogen, mutagen oder teratogen sein, keine allergischen, hypersensitiven oder toxischen Reaktionen hervorrufen oder das Komplementsystem aktivieren (Eschbach, 2000; Gogolewski, 2000; Williams, 2001).

Implantate aus Metalllegierungen, vor allem eisenhaltige, neigen zur Korrosion. Das Korrosionsverhalten entscheidet zusammen mit der spezifischen Toxizität wesentlich über die Biokompatibilität eines Implantates (Perren, 1995), da Entzündungen und Metallallergien im Körper die Folge sein können (Hierholzer und Hierholzer, 1982). Im ungünstigsten Fall kann eine persistierende

Entzündungsreaktion zum aseptischen Implantatversagen oder sogar zur korrosionsassoziierten Fraktur führen (Burian et. al., 2006).

Das Material der Wahl für interne Fixationen ist aus mechanischer Sicht metallischen Ursprungs. Neben Reintitan und Titan-Legierungen ist Edelstahl eines der meist verwendeten Biomaterialien (Disegi und Eschbach, 2000; Johansson et. al., 1992). Alle drei Materialien weisen eine akzeptable Kombination von Steifigkeit, Dehnbarkeit, Korrosionsbeständigkeit und Biokompatibilität auf (Disegi und Wyss, 1989). Reintitan und Titanlegierungen haben im Vergleich zu Edelstahl eine bessere Korrosionsfestigkeit und Gewebeverträglichkeit (Wachter und Stoll, 1991; Uhthoff et. al., 1981), dagegen sind ihre mechanischen Eigenschaften, wie z.B. die Festigkeit, nicht ideal (Hayakawa et. al., 2002). Edelstahlimplantate sind kosteneffizienter (Disegi und Eschbach, 2000; Jain et. al., 1997). Im Bereich der Implantation zeigten Edelstahlabriebpartikel eine massive Entzündungsreaktion bis hin zur Nekrosebildung (Burian et. al., 2006). Reintitan und Titan-Legierungen sind nicht magnetisch und daher zur MRT Diagnostik geeignet (Disegi und Eschbach, 2000). Durch Röntgenbestrahlung kommt es in der Nähe der Implantatmaterialien zu einer Streuung der Strahlung. Diese ist bei Implantaten aus Stahl stärker als bei solchen aus Titan (Christensen et. al., 2000). Eine Beurteilung der Implantatlage oder die Dosierung und Fokussierung der Bestrahlung eines Tumors wird dadurch erheblich erschwert.

Es gibt darüber hinaus nicht-metallische Werkstoffe, die zur Frakturversorgung verwendet werden. Es handelt sich um faserverstärkte Polymergemische, die aus unterschiedlichen Fasern wie Glas oder Karbon und verschiedenen thermoplastischen Matrices wie Polyetheretherketone (PEEK), Polyoxymethylene (POM) oder Polymethylmethacrylate (PMMA) hergestellt werden. Die Zusammensetzung der zwei Komponenten beeinflusst die Materialeigenschaften. So erhöht der Zusatz von Fasern die Stabilität und Steifigkeit des Werkstoffes (Tognini, 2001).

PEEK ist ein polyaromatischer, halbkristalliner Thermoplast. Die Gruppe der Thermoplaste zeichnet sich dadurch aus, dass diese Kunststoffe bei Erhöhung der Temperatur nach Überschreiten des Erweichungspunktes schmelzen, sich



warm verformen lassen und nach der Abkühlung wieder erstarren. PEEK zeichnet sich durch eine hohe Festigkeit und Steifigkeit aus (Jockisch et. al., 1992; Eschbach, 2000), die annähernd denen des Knochens entsprechen. Durch eine Faser- oder Partikelverstärkung können seine mechanischen Eigenschaften noch verbessert werden.

Bei *in vitro* Versuchen mit Fibroblastenkulturen von Mäusen konnte gezeigt werden, dass Karbonfaser verstärktes PEEK biokompatibel ist (Wenz et. al., 1990). *In vivo* konnten weder Infektionen (Jockisch et. al., 1992) noch Fremdreaktionen (Wenz et. al., 1990) im angrenzenden Gewebe nachgewiesen werden. PEEK weist eine hervorragende chemische Beständigkeit auf. Seine Elastizität ist der von menschlichem Knochen gleichwertig (Briem et. al., 2005). PEEK kann als geeignetes Knochentransplantat und als Gelenkersatz verwendet werden, da es gute Voraussetzungen der Zellanlagerung, -differenzierung und -proliferation gewährleistet (Briem et. al., 2005). Wegen seiner biologiefreundlichen, nicht toxischen Eigenschaften ist es besonders gut für medizinische Zwecke geeignet (Morrison et. al., 1995). Eine Sterilisation der Materialien ist mit herkömmlichen Mitteln möglich, ohne die physikalischen Eigenschaften zu ändern (Katzner et. al., 2002). Da diese Materialien keine störenden Artefakte im MRT oder CT produzieren, eignen sie sich ebenfalls für die radiologische Diagnostik und therapeutische Bestrahlungstechnik (z.B. in der Tumorthherapie) (Cho et. al., 2002; Bader et, al., 2003).

Damit ein neu entwickeltes Implantat klinisch einsetzbar wird, müssen neben den biomechanischen Implantateigenschaften unterschiedliche histomorphologische Prozesse hinsichtlich der Gewebereaktion, der Knochenverankerung, des Knochenumbaus und der Knochenheilung kritisch beobachtet und beurteilt werden.

Nach Cannas et. al. (1995) können folgende Parameter zur Beurteilung der Art und des Ausmaßes periimplantärer Prozesse herangezogen werden:

1. Morphologie und Ausmaß der Zellschicht zwischen Implantat und Gewebe,
2. Zellanteil und Kollagendichte in der Kapsel,
3. Zuwachs an Gefäßen und
4. Vorhandensein einer Entzündungsreaktion.

Die Dicke und zelluläre Zusammensetzung des anliegenden Weichteilmantels zeigt die Interaktion zwischen der Implantatoberfläche und dem Weichteilgewebe (Ungersböck et. al., 1994b). Dabei ist die Breite der Reaktionszone von besonderem Interesse in der Beurteilung der Kompatibilität eines Implantates (Ungersböck et. al., 1994a).

Die Zusammenhänge zwischen Implantat und Knochen werden unter dem Terminus der Osseointegration beschrieben. Von Osseointegration spricht man, wenn auf lichtmikroskopischer Ebene ein direkter Kontakt ohne Bindegewebsbildung zwischen Knochen und Implantat zu finden ist (Albrektsson und Johansson, 2001; Carlsson et. al., 1986). Diese Art der Verbindung kann zu einer dauerhaften Knochenverankerung führen und langfristig die Funktion prothetischer Implantate verbessern (Pazzaglia et. al., 1994; Lavelle et. al., 1981).

Das Auftreten einer Osseointegration ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Dazu zählen

1. das Implantatmaterial,
2. das Implantatdesign,
3. die Implantatoberfläche,
4. die chirurgische Technik sowie
5. der Knochenstatus (Schatzker, 1975; Albrektsson et. al., 1981).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Titanimplantate und Edelstahlimplantate über direkten Knochenkontakt verankert werden (Moroni et. al., 2002; Linder et. al., 1983; Buser et. al., 1991; Hayakawa et. al., 2002; Heidemann et. al., 2001). Hierbei stellte sich heraus, dass dieser bei Titan-Schrauben größer ist als bei Stahlschrauben (Sun et. al., 1999; Albrektsson und

Hansson, 1986; Christensen et. al., 2000). Heidemann et. al. (2001) merken an, dass die Verankerung der Osteosyntheseschraube im Wesentlichen von der Kontaktzone zwischen Knochen und Metall im Bereich der Schraubenwindungen abhängt: Je größer der Kontakt zwischen Schraubengewindeoberfläche und Kortikalis ist, desto größer ist der Schraubenhalt im Knochen.

Implantate aus reinem PEEK zeigten einen geringeren Knochenkontakt als PEEK Implantate mit Titanlegierungen (Cook und Rust-Dawicki, 1995).

Das Implantatdesign sollte zum Knochen kongruent sein, so dass der Totraum zwischen Implantat und Knochengewebe möglichst gering bleibt (Lavelle et. al., 1981; Albrektsson et. al., 1981). Auch hier sei noch einmal auf die Studie von Heidemann et. al. (2001) verwiesen, die zeigten, dass der anfängliche Halt der Schraube umso höher ist, je größer der Kontakt zwischen Schraubengewindeoberfläche und Kortikalis ist.

Die Implantatoberfläche kann den Zellkontakt und damit die Knochenneubildung beeinflussen. Die Neubildung kann sowohl vom umgebenden Knochen als auch von der Implantatoberfläche ausgehen (Eitenmüller et. al., 1990). Nach Eitenmüller et. al. (1990) gibt es Materialien, die auf Knochenzellen einen Reiz ausüben, welcher zu einer direkten Anlagerung von Knochenmaterialien an ihrer Oberfläche führt. So konnte z.B. bei *in vitro* Versuchen das Wachstum von Knochenmarkszellen auf reinem Titan nachgewiesen werden (Kawahara, 1983; Davies et. al., 1990).

Des Weiteren spielen, wie bereits oben erwähnt, die chirurgische Technik sowie der Knochenstatus hinsichtlich der Osseointegration eine wesentliche Rolle. Dazu lässt sich folgendes zusammenfassen:

Der Knochen verändert kontinuierlich seine innere Struktur durch Knochenumbau. Dieser ist durch Knochenresorption und Knochenneubildung gekennzeichnet und bietet dem Knochen die Möglichkeit, geschädigte Bereiche auszubessern. Hierzu sind lokale Einheiten, die sog. „basic multicellular units“ (BMU), nötig. Dabei untersteht jede BMU einer Sequenz aus Organisation, Aktivierung von Osteoklasten, Resorption des alten Knochens, Aktivierung von Osteoblasten, Bildung einer neuen Knochenmatrix sowie der Mineralisation der

Knochenmatrix (Ott, 1996). Diese Regenerationsfähigkeit des Knochens ist von großer Bedeutung, da jede Bearbeitung knöcherner Strukturen Wärme entstehen lässt. Der Knochen, der an das Implantat angrenzt, wird unmittelbar nach einem chirurgischen Eingriff nekrotisch. Neben der Hitzeentwicklung ist die Nekrose wahrscheinlich Folge einer unterbrochenen Blutversorgung und Knochentraumatisierung (Schmelzeisen, 1992; Clokie und Warshawsky, 1995). Schmelzeisen (1990) konnte zeigen, dass die maximale Haltekraft einer eingebrachten Schraube für thermisch veränderte Knochenproben niedrigere Werte aufwies als die bei nicht denaturiertem Tibiaknochen. Aber auch Mikrobewegungen zwischen Schraubengewinde und Knochen oder zu frühe Belastungen (Giavaresi et. al., 2003) hemmen die Knochenbildung, die Blutversorgung und den Umbau des abgestorbenen Knochens (Schatzker, 1975). Bindegewebsbildungen oder Infektionen im Bereich des Implantats sind möglich, woraus eine Implantatinstabilität resultieren kann (Schmelzeisen, 1992; Lavelle et. al., 1981; Schmelzeisen, 1990). Das operative Trauma, insbesondere die thermische Schädigung, sollte daher durch eine geeignete Technik minimiert werden. Dies ist möglich, indem z.B. die geringste Bohrumdrehung gewählt und die durch die Bohrung entstehende Wärme mittels Spüllösung abgeleitet wird (Millar et. al., 1990).

Der Knochenumbau ist also als Reaktion des Knochens auf derartige Veränderungen anzusehen (Klaue et. al., 2000). Das Ausmaß dieser Umbauzone korrespondiert mit dem Bereich der gestörten Blutzufuhr (Perren, 1988) und ist durch eine Demarkationslinie zwischen altem und neuem Knochen zu erkennen. Der Abbau dieser Zone erfolgt während der ersten drei bis vier Tage (Clokie und Warshawsky, 1995) aus nicht geschädigten Bezirken der periostalen und endostalen Gefäßregion (Schmelzeisen, 1982).

Zusammenfassend stellt die Heilung einer Fraktur eine Interaktion von thermischen, chemischen und mechanischen Einflüssen in ihrer Umgebung dar. Im Bereich einer Osteotomie findet man Zeichen von Entzündung und Angiogenese sowie Umbauprozesse, Knochen- und Knorpelformationen. Die Heilung einer Osteotomie wird entweder durch technisches (z.B. Implantatversagen) oder biologisches Versagen gestört. Letzteres kann durch

eine inadäquate Kallusformation (z.B. bei Osteomalazie), einen Mangel an Knochenumbau oder eine ungenügende Differenzierung der beteiligten Zellen bedingt sein (Frost, 1989). Infektionen, verzögerte Heilung oder Pseudarthrose folgen mit der möglichen Konsequenz eines Ermüdungsbruchs nach Plattenentfernung (Pohler, 2000).

Eine gute Frakturheilung ist somit unabdingbar, da die neu gebildeten Knochenstrukturen wichtig für die Stabilität des Knochens sind (Klaue et. al., 2000).

### **1.3 Kohlenfaser PEEK in der Osteosynthese**

Bei Bruch, Verschleiß oder chemischer Instabilität von Faserverbundstoffen können freigesetzte Kohlenstofffaserpartikel aus dem Implantatverbund Gewebereaktionen durch mechanische Irritationen hervorrufen (Bader et. al., 2003).

Die Verarbeitung von hochgefülltem, endlosfaserverstärkten PEEK im Composite Fließpress (CFM, Composite flow moulding) Verfahren eröffnet neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Implantaten in der Behandlung von Frakturen und Knochendefekten. Unter Composite Fließpressverfahren versteht man ein Verfahren, bei dem endlosfaserverstärkte Thermoplaste mit einem Faseranteil von bis zu 61 Vol% verarbeitet werden.

Endlosfasern sind Fasern, die mindestens die Länge der Bauteile besitzen. Ihre Herstellung findet meistens über Pultrusion statt. Der Ausgangskörper für dieses Verfahren ist ein Rohling, ein einfach herstellbarer geometrischer Körper mit hoher Reproduktionsqualität. Zu Beginn des Prozesses weist er das gleiche Volumen auf, wie die später aus ihm hergestellte Schraube oder Platte. Er wird über den Schmelzpunkt der Matrix erwärmt und durch axiale und radiale Verformung durch einen Stempel in die Abkühlungszone (Formkavität) gepresst, wodurch er seine Endform (Net-shape) erhält. Es kann eine gute funktionale Faserausrichtung erzielt werden, das heißt, es kommt zu einer hohen axialen Faserausrichtung im Kern, wo hingegen im Randbereich die Fasern den Formkonturen folgen. Im Gewinde legen sich die Fasern in die

Kavität und folgen so zirkulär der Schraube, wodurch die Torsionsfestigkeit verbessert wird.

Verbundwerkstoffen mit Fasern von höchstens einigen Millimetern Länge können bei Instabilität in toto und in größeren Mengen durch Abreibung freigesetzt werden.

Bei der Materialherstellung mittels CFM sollte nur eine Freisetzung von Faserbruchstücken möglich sein, und das auch nur dann, wenn die Implantatoberfläche beschädigt wird oder das Implantat bricht (persönliche Mitteilung von Prof. Magerl, Firma icotec)

Bauteile, die im CFM-Verfahren hergestellt werden, können im NMR und CT beinahe artefaktfrei abgebildet werden, sind aber im konventionellen Röntgen, außer mit einer Weichteileinstellung, nicht zu sehen. Daher werden Wolfram- und Tantalfäden eingebracht. Diese verleihen den Implantaten genügend Kontrast im konventionellen Röntgen, ohne die Abbildungseigenschaften im NMR und im CT oder die mechanischen Eigenschaften zu beeinträchtigen.

#### **1.4 Ziel dieser Studie**

Es wird angenommen, dass sich neu entwickelte Karbonfaser-PEEK Platten mechanisch und biologisch ähnlich verhalten wie konventionelle Titanplatten. Um dies nachzuweisen, sollen histomorphologische und histomorphometrische Untersuchungen bezüglich des umgebenden Weichteilgewebes, der Fraktur-/Osteotomieheilung, der Verankerung der Schrauben im Knochen und bezüglich der Umbauvorgänge am Schrauben-Knochen-Interface vorgenommen werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Versuchsdurchführung im Überblick**

Diese Studie stellt einen *in vivo* Vergleich zwischen der neu entwickelten Snake Plate aus kohlenfaserverstärktem Polyetheretherketonen (PEEK) und der klinisch etablierten „Locking compression plate“ (LCP) aus Titan dar. Es wurden zwölf Schafe in zwei Gruppen („PEEK“ und „Titan“) mit n=6 zufällig aufgeteilt. An der rechten Schafstibia wurde eine 0,6mm breite Osteotomie gesetzt, die in der Gruppe „PEEK“ mit der neu entwickelten 7-Loch Snake-Plate aus PEEK und PEEK-Schrauben versehen wurde. Die Osteotomie der Gruppe „Titan“ wurde mit einer herkömmlichen 7-Loch LCP-Platte aus Titan und Titanschrauben stabilisiert. Der Beobachtungszeitraum betrug acht Wochen. Nach Euthanasie der Tiere wurde das plattenüberdeckende Weichteilgewebe im Hinblick auf die Materialverträglichkeit untersucht. Das Knochenwachstum, die Knochenneubildungen und Umbauvorgänge im Bereich der Osteotomiezone sowie an den Schraubenlöchern wurden licht- und fluoreszenzmikroskopisch untersucht und beurteilt.

### **2.2 Versuchstiere**

In dieser Studie wurden 12 weibliche Schweizer Bergschafe verwendet. Die Tiere hatten ein durchschnittliches Gewicht von 59kg  $\pm$  6,2kg und waren 2 bis 3 Jahre alt.

Vorschriften im Hinblick auf Tierversuche sind nach dem Schweizer Tierschutzgesetz und der europäischen Konvention zum Tierschutz (Art. 15 TschG und Art. 58 a, 59 TschG) eingehalten worden. Der Tierversuch wurde unter dem Titel: „Karbonfaserplatte für die Frakturfixation: Vergleich zu konventionellem Implantat beim Schaf“ unter der Nummer GR 7/2002 genehmigt.

Kriterien für einen Versuchsabbruch mit Tötung des betroffenen Tieres waren offene Weichteilinfekte, versuchsbedingter schlechter Allgemeinzustand der Tiere, eine Fraktur der operierten Tibia sowie Operations- und Narkosezwischenfälle.

## 2.3 Implantatmaterialien

### 2.3.1 Karbonfaserverstärkte PEEK Platte

Mittels Composite-Fliesspressen ist ein Implantat hergestellt worden, welches aufgrund seiner Formgebung als Snake Plate bezeichnet wird (icotec AG, Altstätten, Schweiz) (Abbildung 6).



Abbildung 6: Snake Plate

Sie besteht zu 61% aus Karbonfasern und zu 39% aus PEEK. Die Platte hat eine Länge von 12,8cm und beinhaltet 7 mäanderförmig angeordnete Schraubenlöcher zur Einbringung von winkelstabilen karbonfaserverstärkten PEEK-Schrauben, die nach demselben Prinzip angefertigt wurden wie die Osteosyntheseplatte (Abbildung 7). Die Anordnung der Schraubenposition dient der Stressvermeidung am Knochen. Auf der Unterseite besitzt die Osteosyntheseplatte punktförmige Auflageflächen, um das Periost im Sinne der biologischen Frakturbehandlung zu schonen. Zur röntgenologischen



Darstellung sind röntgendichte Tantalfäden in das Implantat eingebracht worden. Baidya et. al. (2006) fanden heraus, dass die Implantate bei Verwendung von Tantalfäden im Vergleich zu Glas- oder Kevlarfasern eine bessere Strahlendurchlässigkeit aufwiesen.

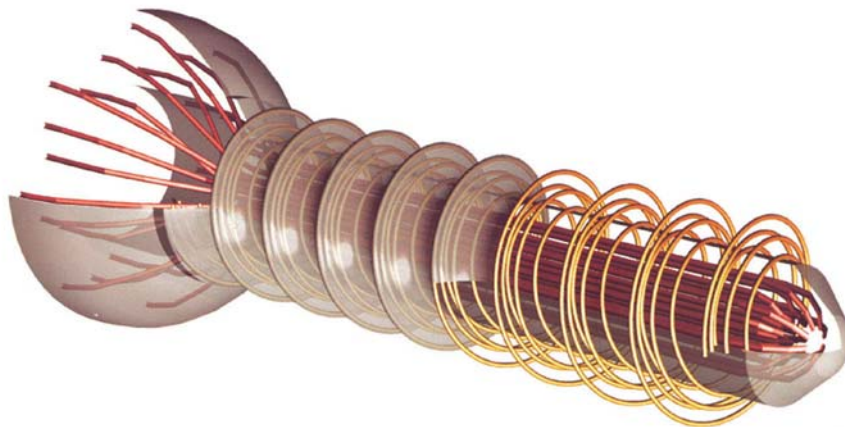


Abbildung 7: Schematischer Aufbau der karbonfaserverstärkten PEEK-Schraube

### 2.3.2 Locking compression plate (LCP) aus Titan

Die LCP (LCP 4.5/5.0, 7 Löcher, Ref.: 424.571, Lot 1124846, Stratec GmbH & Co KG, Oberdorf, Schweiz) stellt ein Platten-Schrauben-System mit Kombination aus DCP und der PC-Fix dar (Frigg, 2001). Ihr zentrales Element ist das Kombinationsloch (Abbildung 8).

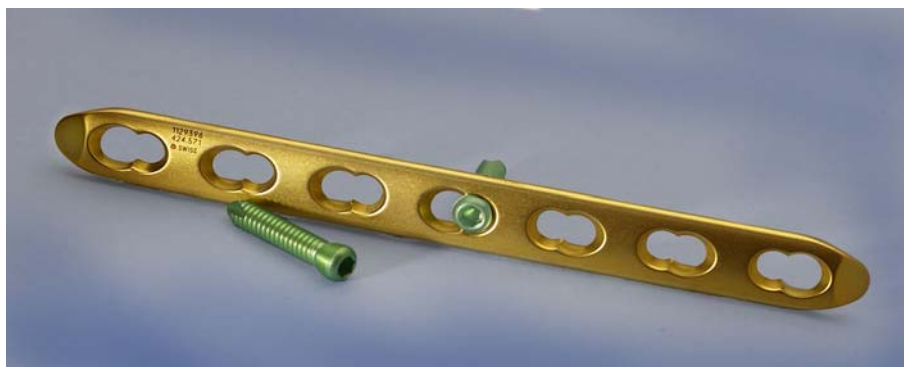


Abbildung 8: „Locking compression plate“ (LCP)

Als Schrauben können in Abhängigkeit von der Fraktursituation konventionelle, bikortikale Knochenschrauben, Kopfverriegelungsschrauben oder eine Kombination von konventionellen Schrauben und Kopfverriegelungsschrauben verwendet werden (Wagner und Frigg, 2000; Prokop et. al., 2002). Diese Variationsbreite gibt dem Chirurgen die Möglichkeit, das bestmögliche klinische Ergebnis zu erreichen (Niemeyer et. al., 2006). Die Platte muss bei Verwendung von Verriegelungsschrauben nicht exakt an den Knochen anmodelliert werden. Die periostale Durchblutung bleibt weitgehend erhalten, so dass die Frakturheilung begünstigt wird (Sommer und Gautier, 2003; Messmer et. al., 2003).

## **2.4 Operation**

### **2.4.1 Anästhesie**

Das Schaf wurde 36 Stunden vor der Operation bei freiem Wasserzugang nüchtern gehalten. Mit Diazepam (Valium<sup>®</sup>, Roche, Pharma Schweiz AG, Rheinach) in einer Konzentration von 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) und Butorphanol (Morphasol<sup>®</sup>, Dr. E. Gräub AG, Bern, CH) in einer Konzentration von 0,005-0,08 mg/kg KG i.v. wurde das Schaf prämediziert. Die Narkose wurde mit Thiopental (Pentothal<sup>®</sup>, Abbott AG, Baar, CH) in einer Dosis von 4–8 mg/kg KG i.v. eingeleitet. Nach Intubation wurde die Narkose mit Isofluran (Isoflurane<sup>®</sup>, Pharmacia & Upjohn, Baxter AG, Volketswil, CH) in einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 2:1 aufrechterhalten. Zur Analgesie erhielten die Tiere Carprofen (Rimadyl<sup>®</sup>, Pfizer, Dr. E. Gräub AG, Bern, CH) in einer Konzentration von 4 mg/kg KG i.v. sowie 2%iges Xylazin in einer Konzentration von 0,05 mg/kg KG (Rompun<sup>®</sup>, Bayer AG Leverkusen, D), welches spinal verabreicht wurde. Um eine Tympanie zu vermeiden, wurde präoperativ via Schlund eine Pansensonde gelegt. Perioperativ wurde Ringer-Lactat (10 ml/kg KG) als Flüssigkeitsersatz infundiert.

### 2.4.2 Osteosynthese und Stabilisation der Tibia

Nach Einleitung der Anästhesie wurde das rechte Hinterbein des Schafes geschoren und mit Betaisodona und Betaseptic (Mundipharma Medical Company, Basel, Schweiz) gereinigt und desinfiziert. Im proximalen Anteil der Tibia wurde ein weichteil- und blutgefäßschonender Zugang gewählt. Das Zentrum des am weitesten proximal gelegenen Schraubenlochs der Platte wurde vier Zentimeter distal des medialen Gelenkspaltes platziert. Dieses und das am weitesten distal gelegene Schraubenloch wurden unter Kühlung mit einem 4,0mm Bohrer gebohrt und die Schrauben eingedreht. Anschließend wurden die übrigen vier Schraubenlöcher gesetzt. Durch eine Inzision in das Weichteilgewebe wurde der Ort für die Osteotomie markiert. Die Snake Plate wurde mit je 3 trilobulären und 3 runden Schrauben in abwechselnder Reihenfolge am Knochen verankert. Zur Verankerung der LCP wurden ausschließlich runde Schrauben verwendet. Mit einem Hohmann Retraktor wurde das Weichteilgewebe schonend gespreizt und die Osteotomie mit einem 0,6mm Sägeblatt unter Kühlung mit Ringer-Lösung gesetzt. Anschliessend wurde die Platte angelegt und fixiert. Der Faszienschluss erfolgte mittels fortlaufender Naht (3.0 Dexon II® Tyco Healthcare, Gosport, UK), der Hautverschluss mit Einzelknopfnähten (3-0 Dermalon®, Tyco Healthcare Gosport, UK). Das rechte Hinterbein wurde mit einer Bandage versorgt. Die Tiere wurden postoperativ engmaschig veterinärmedizinisch betreut.

Die Schafe blieben für weitere 18 Stunden bei freiem Wasserzugang nüchtern. Zur Entlastung der Tibia wurden die Schafe für vier Wochen in Unterstützungsgurten gehalten. Ziel dabei ist die Verringerung großer Belastungen auf die Fraktur sowie die eingebrachte Osteosyntheseplatte, die beim Aufstehen und Abliegen und im Rahmen von Fluchtreflexen auftreten können. Postoperativ wurden die Tiere für 3 Tage mit Carprofen (Rimadyl®) behandelt. Weitere vier Wochen wurden die Tiere in Einzelstallhaltung mit Sichtkontakt zu den anderen Tieren gehalten.

## **2.5 Polychrome Sequenzmarkierung**

Zur morphometrischen Erfassung von neu gebildetem Knochen verwendet man bestimmte Fluoreszenzmarker. Diese intravital verabreichten Farbstoffe, die bei der Hartgewebekonstruktion eingebaut werden, erlauben eine Beurteilung der Knochenneubildung in makroskopischen und mikroskopischen Präparaten. Wiederholte Gabe führt zu Mehrfachmarkierungen, wodurch sich der zeitliche knöchernen An- und Abbau darstellen lässt. In der vorliegenden Studie wurden entsprechend den Empfehlungen von Rahn und Perren (Rahn, 1976; Rahn et al., 1980; Rahn und Perren, 1971) die Substanzen Xylenol Orange (90 mg/kg KG s.c.; Fluka Chemie AG, Buchs, CH) in der fünften und Calcein Grün (10 mg/kg KG; Fluka Chemie AG, Buchs, CH) in der siebten postoperativen Woche zur polychromen Sequenzmarkierung verwendet.

## **2.6 Euthanasie**

Nach der achten postoperativen Woche erfolgte die Euthanasie der Tiere durch 0,3 mg/kg KG Pentobarbital i.v. (Vetanarcol<sup>®</sup>, Veterinaria AG, Zürich, CH).

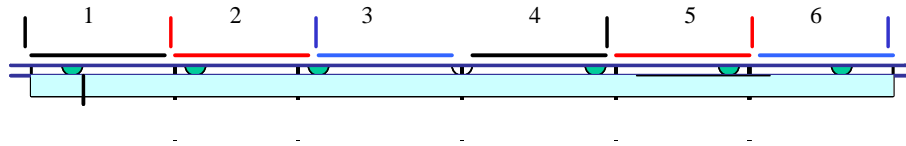
## **2.7 Weichteilgewebe**

### **2.7.1 Präparation und histologische Aufarbeitung der Weichteile**

Am rechten Bein wurde das Weichteilgewebe vorsichtig abpräpariert. Die Schraubenlokalisierung im Weichteilgewebe wurde mit einem Filzstift markiert. Das proximale Ende wurde mit einer Klammer markiert, das Gewebe auf eine Styroporplatte aufgespannt und in 4%ig gepuffertem Formalin fixiert. Abbildung 9 erläutert die histologische Aufarbeitung des Weichteilgewebes.

Das Gewebe wurde von Schraubenloch zu Schraubenloch in ca. 3mm breite Streifen geschnitten. An der plattenfernen Seite wurde es tuschemarkiert. Pro Schaf erhielt man sechs Weichteilstreifen, die untersucht werden konnten. Die Streifen wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, Xylol als Intermedium benutzt und in Paraffin eingebettet. Es wurden 1,5 bis 2,0µm dicke

Schnitte angefertigt, welche in einem standardisierten Verfahren Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden.



*Abbildung 9: Schematische Darstellung zur Aufarbeitung des Weichteilgewebes; in den Farben schwarz, rot und blau wurde die Rückseite des Weichteilgewebes markiert. Die senkrecht verlaufenden, farbigen Striche stellen die Schnittebene dar. Es resultieren insgesamt 6 Weichteilstreifen zur Untersuchung.*

### 2.7.2 Digitalisierung und Vermessung der Weichteilpräparate

Mikroskopische Aufnahmen wurden mit einem Zeiss® Lichtmikroskop erstellt. Es erfolgte eine computerunterstützte semiquantitative Auswertungsmethode der Makrophagen-Histiozyten-Schichtdicke in  $\mu\text{m}$  (Abbildung 10). Dazu wurden digitalisierte Aufnahmen mit 10er Okular und Objektiven mit 10facher und 20facher Vergrößerung angefertigt. Pro Gesichtsfeld wurde der Mittelwert aus sechs Messungen der oberflächlichen Makrophagen und Histiozyten enthaltenden Zellschicht ermittelt. In der qualitativen Beurteilung wurde besonderes Augenmerk auf Zellproliferationen, Entzündungszellen, Gefäßanschnitte, Fremdkörperriesenzellen, Kapselbildung, Abriebpartikel und Korrosionsprodukte gelegt. Des Weiteren wurden Lymphknoten auf Abriebpartikel, Entzündungsreaktionen und Korrosionsprodukte qualitativ beurteilt.

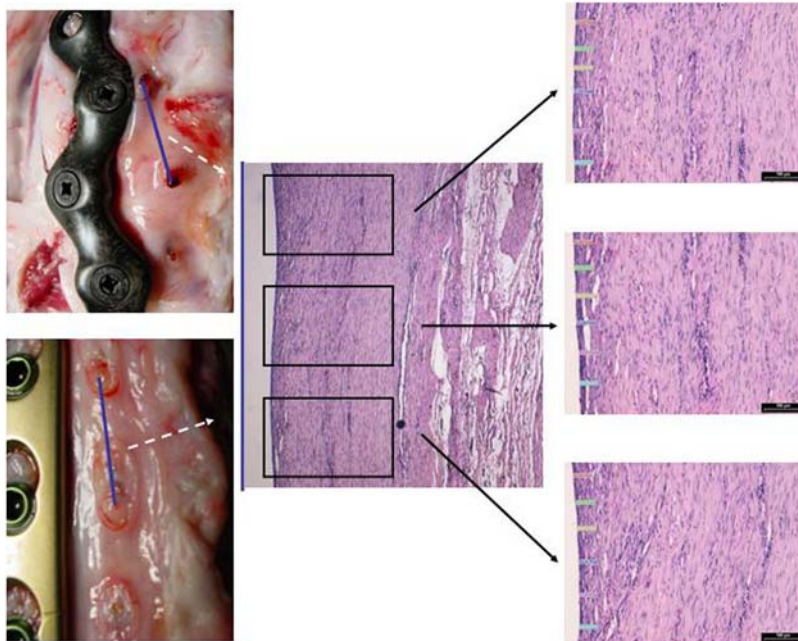


Abbildung 10: Computerunterstützte semiquantitative Auswertung der Makrophagen-Histiozyten-Schichtdicke; das plattendeckende Weichteilgewebe wurde Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Mit einem 10er Okular wurden für jeden Weichteilschnitt drei Gesichtsfelder bestimmt. Diese wurden mit einem 20er Objektiv betrachtet und daran sechs Messungen der oberflächlichen Makrophagen-Histiozyten-Schichtdicke vorgenommen.

## 2.8 Knochengewebe

### 2.8.1 Einbettung des Gewebes

Der Knochen wurde jeweils proximal und distal einer Schraubenbohrung in fünf Abschnitte geteilt (Abbildung 11). Die Schraubenbohrungen drei und vier sowie die Osteotomiezone stellten einen gemeinsamen Teil dar.

Die Schnittebene der Schraubenlöcher erfolgte in horizontaler Ebene zum Knochen, die Schnittebene der Osteotomiezone in vertikaler. Um das vorhandene Material einzubetten (Weichteilgewebe, unentkalkter Knochen, Implantatmaterial), verwendet man monomeres Methylmethacrylat (MMA), welches das Gewebe sehr gut durchdringen kann. Durch Polymerisation entsteht daraus Plexiglas (Polymethylmethacrylat (PMMA)). Der Härtegrad des

Polymerisates lässt sich dem histologischen Zweck durch Zugabe von Weichmachern anpassen. Die Knochenblöcke wurden zur Einbettung in einer aufsteigenden Ethanolreihe (40%, 80%, 96% und 100%) entwässert und in Methylmethacrylat (Fluka, 64200, Fluka Chemie AG, Buchs, CH) in drei Stufen mit zunehmendem Anteil an Katalysator eingebettet, im Kühlschrank gekühlt und anschliessend in einem Wasserbad zur Polymerisation gebracht.

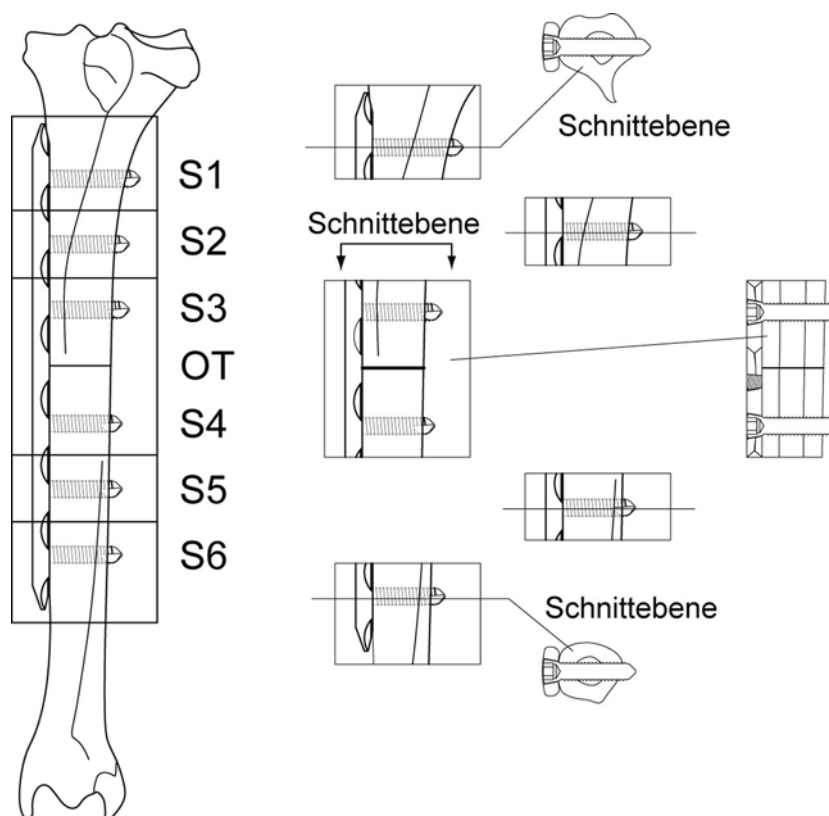


Abbildung 11: Aufarbeitung des Knochengewebes

### 2.8.2 Schneiden der Proben

Das Schneiden der Probenblöcke erfolgte mit einer Innenlochsäge (Leitz 1600<sup>®</sup>, Leica AG, Glattburg, CH). Es wurde eine Schnittdicke von 200µm festgelegt und der Schneidevorgang unter Kaltwasserzufuhr durchgeführt. Die Schnittführung zur späteren Beurteilung des Schrauben-Knochen-Interfaces erfolgte horizontal, die Schnittebene zur Beurteilung der Osteotomiezone vertikal durch den Knochen (Abbildung 11).

Als Nachteil dieser Schnitttechnik ist der unvermeidbare Materialverlust anzusehen, der durch die Dicke des Sägeblattes (ca. 300 $\mu$ m) einerseits und durch das später notwendige Dünnschleifen der Schnitte auf ca. 100 $\mu$ m andererseits bedingt ist.

### **2.8.3 Kontaktradiographien**

Für die Auswahl der Proben zur weiteren Verarbeitung der Schnitte sowie für eine bessere Beurteilung der morphologischen Details des kalzifizierenden Knochenprozesses wurden Kontaktradiographien erstellt. Dazu wurden die angefertigten Schnitte auf einen Strukturix D4 Film (AGFA) mit einem Aluminiumstufenkeil als Referenz, einem 0,5 mm Aluminium Filter und einem Fokus-Film-Abstand von 53 cm für 2,5 min bei einer Röhrenspannung von 32 kV in einem Faxitron 804<sup>®</sup> (Faxitron Company Schweizer AG, Zürich, CH) belichtet und mittels Strukturix NDT M (AGFA) entwickelt. Es wurden Entwicklungslösung (G135) und Fixierlösung (G335) der Firma AGFA verwendet. Anhand der Kontaktradiographien wurde der erste und letzte Anschnitt des Schraubenlochs gekennzeichnet und numerisch die Mitte bestimmt.

### **2.8.4 Schleifen der Schnitte**

Die ausgewählten Schnitte sowie die notwendigen Plastikobjektträger wurden mit einem Mikrometer an vier unterschiedlichen Punkten gemessen und daraus der Mittelwert gebildet. Die Schnitte wurden anschliessend mit Cyanolit<sup>®</sup>-Sekundenkleber auf die Objektträger aufgebracht. Zuletzt wurde die Gesamtdicke von Objektträger plus Klebeschicht plus Schnittdicke vermessen, um später beim Schleifvorgang die Präparatenddicke zu ermitteln.

Die aufgeklebten Schnitte wurden mit einer EXAKT- Schleifmaschine (Haska AG, Labor- und Medizintechnik, Bern, CH) weiterverarbeitet. Auf den Schleiftisch wurde Sandpapier mit der Korngrösse 1200 (Struers GmbH, Birmensdorf, CH) aufgebracht und die Schnitte auf eine Dicke von ca. 100 $\mu$ m abgeschliffen. Das Polieren der Schnitte erfolgte mit entsprechend feinerem Schleifpapier der Korngrösse 2400 (3M AG, Rüschlikon, CH) für ca. 8 min. und



mit Schleifpapier der Korngrösse 4000 (3M AG, Rüschlikon, CH) für ca. 10 min. Einer der beiden Schnitte wurde für Aufnahmen am Fluoreszenzmikroskop, der andere zur Färbung mit Giemsa und Eosin verwendet.

### **2.8.5 Färbung der Schnitte**

Die Schnitte wurden Giemsa-Eosin gefärbt. Zur Aufräuhung der Oberfläche wurde 85%ige Ameisensäure (Fluka 06460, Fluka Chemie AG, Buchs, CH) mit destilliertem Wasser zu einer 1%ige Säure verdünnt. Der mit Wasser gereinigte Schnitt wurde für 45 min in 15%ige Giemsa Lösung (Fluka 48900, Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz) gestellt, erneut mit Wasser gespült und unter dem Lichtmikroskop beurteilt. Bei nicht ausreichender Anfärbung des Knochens und der Zellkerne wurde das Präparat erneut in die Farbe getaucht. Die Eosin Lösung wurde aus einer Stammlösung (Fluka, 45240, Fluka Chemie AG, Buchs, CH) hergestellt und mit Essigsäure (Fluka 45731, Fluka Chemie AG, Buchs, CH) versetzt (100 ml Eosin + 10 Tropfen Essigsäure). Der Schnitt wurde für ca. 2 min. in die Farbe gelegt und anschließend in einer aufsteigenden Ethanolreihe (70%ig, 95%ig und 100%ig) (eidgenössische Alkoholverwaltung) zur Differenzierung und Fixierung nachbehandelt.

### **2.8.6 Mikroskopie**

Die Beurteilung der Giemsa-Eosin gefärbten und fluoreszenzmarkierten Schnitte erfolgte am Mikroskop Axioplan, imaging 2<sup>®</sup> (Carl Zeiss, Oberkochen, D). Mit diesem Mikroskop ist sowohl die Hellfeldmikroskopie als auch die Fluoreszenzmikroskopie möglich. Aufnahmen wurden mit einer Digitalkamera (Zeiss Axiocam<sup>®</sup>, Carl Zeiss, Oberkochen, D) erfasst und mit der Software AxioVision<sup>®</sup> Version 3.1 (Carl Zeiss, Oberkochen, D) ausgewertet. Die in Tabelle 1 dargestellten Filterkombinationen wurden verwendet. Durch die Digitalisierung der Bilder ist ein Ausbleichen fluoreszierender Präparate durch eine zu lange Belichtung bei der Auswertung vermeidbar.

	Calceingrün	Xylenolorange
Anregungsfilter	BP 450-490 nm	BP 546 nm
Farbteiler	FT 510 nm	FT 580 nm
Sperrfilter	BP 515-565 nm	LP 590 nm
Zeiss #	10	15

Tabelle 1: Filterkombinationen der Fluoreszenzmikroskopie

### 2.8.7 Vermessung des Schrauben-Knochen-Interface nach Giemsa-Eosin Färbung

Am Hellfeld-Lichtmikroskop wurden von den ausgewählten Giemsa-Eosin Schnitten Übersichtsaufnahmen mit einem 1,25er Objektiv vom plattennahen anterioren und posterioren sowie vom plattenfernen anterioren und posterioren Kortex erstellt (Abbildung 12).

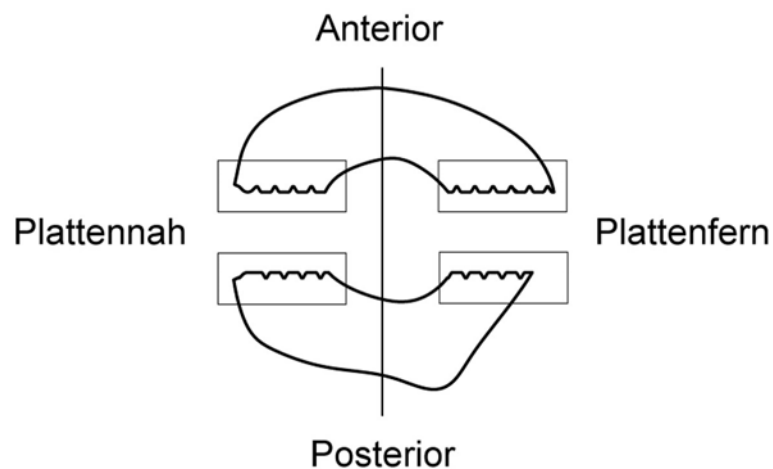
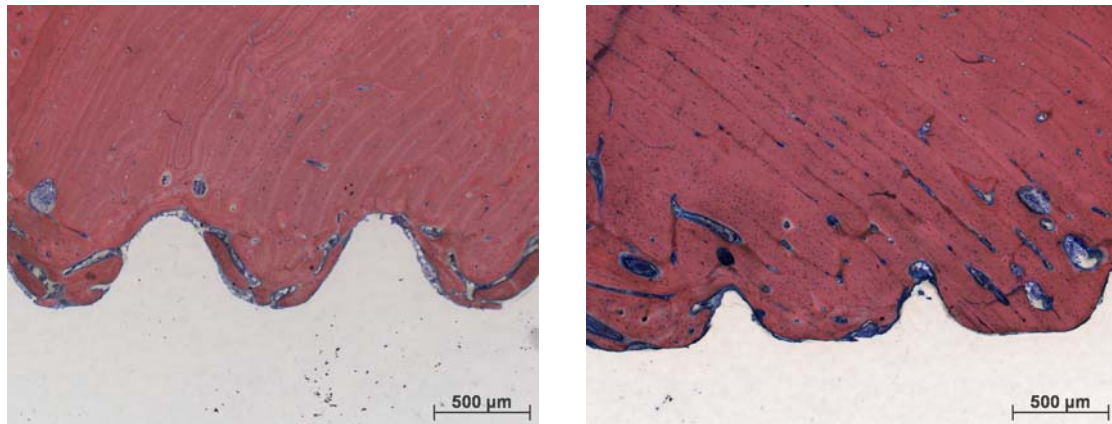


Abbildung 12: Auswertung des Implantat-Knochenkontaktes; der histologische Schnitt wurde zur leichteren Auswertung in vier Quadranten unterteilt. Die erhobenen Daten wurden plattennah und plattenfern miteinander verglichen.

Für die Auswertung wurden zur besseren Beurteilung Aufnahmen mit einem 5er Objektiv angefertigt. Die Bildserien wurden dabei überschneidend aufgenommen, d. h. der Rand des Bildausschnitts des einen Bildes wiederholte sich im Bildausschnitt des darauf folgenden Bildes.

Es erfolgte eine histomorphometrische Ausmessung des Implantat-Knochenkontaktes in Prozent der Probenoberfläche zur quantitativen Erfassung der Osseointegration (Abbildung 13).



*Abbildung 13: Schrauben-Knochen-Interfaces; es erfolgte eine histomorphometrische Ausmessung des Implantat-Knochenkontaktes in Prozent der Probenoberfläche. Die linke Aufnahme zeigt das Schrauben-Knochen-Interface einer PEEK-Schraube, die rechte Aufnahme das einer Titan-Schraube.*

Ausschlusskriterien der histologischen Proben für diese Art der Auswertung waren gebrochene Schraubengewinde und eine Reoperation des Tieres.

In einem weiteren Auswertungsschritt wurde die Art des Knochens (alter Knochen respektiv neuer Knochen) vermessen, welcher unmittelbar Kontakt zum Schraubengewinde aufwies. Der Knochen wurde der Länge nach vermessen und zur Gesamtkortextlänge ins Verhältnis gesetzt. Hieraus sollen Aussagen zum Anwachsverhalten des Knochens hinsichtlich der Materialien getroffen werden.

### **2.8.8 Vermessung der Remodelingzone der Fluoreszenzaufnahme**

Die ausgesuchten Fluoreszenzschnitte wurden mit einem 10er Okular und einem 1,25 Objektiv begutachtet und Aufnahmen der in vier Quadranten unterteilten Kortikalis (s.o.) mit der AxioCam<sup>®</sup> erstellt. Die Belichtungszeit wurde für jeden Schnitt anhand des vorliegenden Histogramms gewählt. Mit der AxioVision Software<sup>®</sup> erfolgte die Auswertung der Aufnahmen.

Die Osteone, die durch die Fluoreszenzfarbstoffe Calcein Grün und Xylenol Orange markiert und durch die Anregung der Fluoreszenzlampe (HBO 100) zum Leuchten gebracht wurden, wurden ausgezählt und ihr Abstand vom Kernloch vermessen. Ausgang hierfür stellte eine Basislinie, welche an das Kernloch der Schraube zwischen dem am weitesten lateral sowie medial gelegenen Gewindengangs des Kortikalisabschnittes gelegt wurde. Die Ergebnisvariable stellte die Anzahl Osteone/mm Kortikalisdicke dar (Abbildung 14).

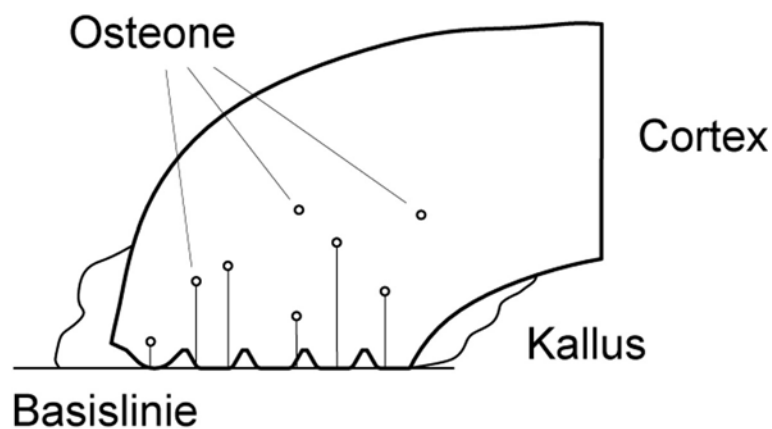


Abbildung 14: Auswertung der Knochenumbauzone; es wurde eine Basislinie an das Kernloch gelegt. Von hier erfolgte die Auszählung der Osteone mit gleichzeitiger Berechnung des Abstandes jedes einzelnen Osteons vom Kernloch.

Es wurden nur Osteone, die im Bereich der alten Kortikalis lagen, ausgezählt. Osteone im Bereich des neu gebildeten Knochens wurden nicht berücksichtigt. Knochenneubildungen innerhalb der alten Kortikalis sowie gebrochene Schraubengewinde wurden nicht vermessen. In Fällen, in denen die Schraube den plattenfernen Kortex nicht vollständig durchsetzte, wurde eine Auswertung der Kortikalis und deren Osteone bis an den Rand des neu gebildeten Gewebes vorgenommen. Reoperierte Tiere wurden bei der Ausmessung nicht berücksichtigt.

### 2.8.9 Vermessung der Osteotomiezone der Fluoreszenzaufnahmen

Die ausgewählten Schnitte der Osteotomiezone wurden am Fluoreszenzmikroskop mit dem 1,25er Objektiv betrachtet. Bildaufnahmen wurden mit der Axiocam<sup>®</sup> erstellt. Der mineralisierte Knochenanteil im interfragmentären Spalt der Osteotomie zu den Zeitpunkten 5. Woche, 7. Woche und 8. Woche wurde mit der Software KS 400<sup>®</sup> Version 3.0 der Firma Zeiss ausgewertet.

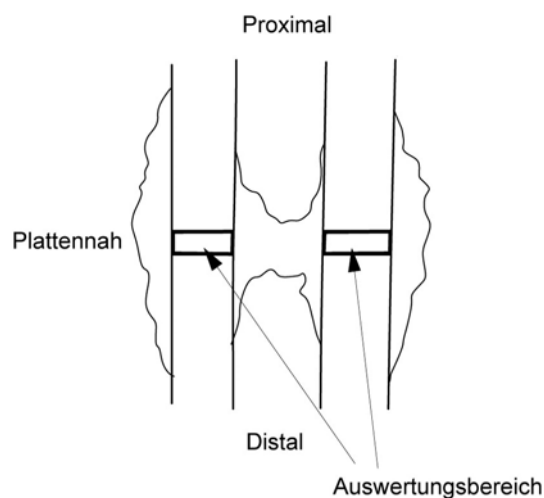


Abbildung 15: Auswertung des Knochenanteils im Osteotomiespalt; es wurde ein Vieleck in den interfragmentären Bereich positioniert und darüber der Auswertungsbereich festgelegt.

Der mineralisierte Kallus besitzt charakteristische Grauwerte, die über ein Histogramm eingegrenzt wurden. Durch die unterschiedlichen Grauwerte kann der mineralisierte Kallus vom ursprünglichen Knochen und vom nicht mineralisierten Knochen unterschieden werden.

Es wurde nur der interfragmentäre Bereich der Osteotomie ausgewertet. Dazu wurde ein Vieleck so in den Spalt positioniert, dass kein alter Knochenanteil in die Messung mit einbezogen wurde. Die Kortikales, bei denen Knochenstücke fehlten, wurden begradigt. Durch ein Makro wurden die Daten ausgewertet

### 2.8.10 Qualitative Beurteilung der Osteotomiezone

Ziel war, die Osteotomie in Hinblick auf die Knochenheilung (Kallusgewebe, Verknöcherungsvorgänge, vorherrschende Zellart, Resorptionszeichen und

ihrer jeweiligen Lokalisation im Frakturspalt), auf Entzündungszeichen (Fremdkörperriesenzellen, Gefäßanschnitte, Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen) sowie auf degenerative Veränderungen, nekrotische Areale und Abriebpartikel zu untersuchen und zu beurteilen. Dazu wurde der interfragmentäre Bereich der Osteotomie meanderförmig, beginnend mit der kleinsten Vergrößerung (Objektiv 1,25fach) bis zur 20fachen Vergrößerung begutachtet.

## **2.9 Statistik**

### **2.9.1 Weichteilhistologie**

Für die statistische Analyse der Weichteile wurde die Software NCSS 2000<sup>®</sup> (Cruncher Statistical Systems 2000, Caysville, Utah, USA) verwendet. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde ein Wilcoxon Rangsummen Test durchgeführt. Ergebnisse wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Ein statistisch signifikanter Unterschied lag bei  $p < 0,05$  vor.

### **2.9.2 Schrauben-Knochen-Interface**

Es besteht eine Abhängigkeit der Messungen innerhalb der Tiere. Wenn man alle Beobachtungen als unabhängig betrachten würde, würde ein Fehler 1. Art gemacht, d. h. die Nullhypothese häufiger verworfen, als aufgrund der Daten erlaubt wäre, da jede Beobachtung als unabhängige Informationsquelle gezählt würde.

So wurde beim Vergleich zwischen runden PEEK und trilobulären PEEK-Schrauben ein nicht parametrischer Wilcoxon Vorzeichen Test gerechnet und beim Vergleich zwischen runder PEEK-Schraube und runder Titan Schraube ein nicht parametrischer Wilcoxon Rangsummen Test.

Alle Analysen der Knochenhistologie wurden mit SAS<sup>®</sup>, Version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) ausgeführt.

### 2.9.3 Remodelingzone

Auch hier gelten die gleichen Voraussetzungen wie bei der statistischen Beurteilung des Schrauben-Knochen-Interfaces. Die statistisch angewandten Testverfahren entsprechen denjenigen des Schrauben-Knochen-Interfaces. Für den Vergleich zwischen runder und trilobulärer PEEK-Schraube wurde ein nicht parametrischer Wilcoxon Vorzeichen-Test und für den Vergleich zwischen den beiden Materialtypen PEEK und Titan ein nicht parametrischer Wilcoxon Rangsummen Test gerechnet.

Die Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup>, Version 8.2 durchgeführt.

### 2.9.4 Osteotomiezone

Es wurden wiederholt Messungen zu drei Zeitpunkten (Woche fünf: Xylenol orange (XO); Woche sieben: Calcein Grün (CG); Woche acht: Kontaktradiographien) und zwei Lokalisationen (plattennah und plattenfern) am gleichen Tier gemacht. Da mehr als zwei Zeitpunkte vorliegen, schien es sinnvoll ein parametrisches Modell zu bilden, um die Zeiteffekte modulieren zu können.

Um die Ergebnisse zu berechnen, mussten etwas kompliziertere Methoden verwendet werden, denn es gilt stets sicherzustellen, dass der Vergleich des Materials mit weniger Beobachtungen geprüft wird, als der Vergleich zwischen den Zeitpunkten. Ein sinnvoller Ansatz ist ein Random Effects Modell, wobei die Variabilität zwischen den Tieren als zufälliger Effekt modelliert wird. Es werden sowohl die Streuung zwischen den Tieren als auch die residuale Streuung innerhalb der Tiere geschätzt. Die Streuung zwischen den Tieren dient als Fehler Variabilität, um den Vergleich des Materials zu prüfen.

Alle Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup>, Version 8.2 vorgenommen.





## **3 Resultate**

### **3.1 Komplikationen**

Bei allen 12 Tieren verlief die Operation komplikationslos.

Ein Schaf der Gruppe „PEEK“ erlitt sieben Tage postoperativ einen Bruch der Snake Plate auf Höhe der Osteotomie, als das Schaf erschreckt durch ein heftiges Geräusch einen Fluchtversuch unternahm. Dieses Tier wurde aus der Studie ausgeschlossen und durch ein neues Tier ersetzt.

Ein weiteres Tier dieser Gruppe verding sich in der Stützvorrichtung. Das Kontrollröntgen zeigte ebenfalls einen Plattenbruch. Das Tier wurde erneut operiert. In den postoperativen Röntgenaufnahmen zeigten sich osteolytische Aufhellungen. Dieses Tier wurde aus den Auswertungen genommen.

Ein Tier der Gruppe „PEEK“ wurde in der 5. postoperativen Woche irrtümlich nicht mit Xylenol Orange markiert. Dieses Schaf konnte nicht in die quantitative Auswertung der Remodeling- und der Osteotomiezone zu diesem Zeitpunkt genommen werden.

Bei zwei Tieren (eines der Gruppe „PEEK“, ein anderes der Gruppe „Titan“) traten plattenfern in der Osteotomiezone distal gelegene Osteolysen auf. Diese plattenfernen Kortikales fanden in der Auswertung keine Berücksichtigung.

Bei einem Tier brach beim Herausdrehen einer Schraube der Schraubenkopf ab. Da eine Auswertung mit der gewählten Methodik möglich war, wurde dieses Schraubenloch mit in die Bewertung genommen.

Bei allen anderen Tieren war der postoperative Verlauf unauffällig.

### **3.2 Weichteilpräparate**

Die Makrophagen-Histiozyten-Schichtdicke wurde bei der quantitativen Auswertung in der Gruppe „PEEK“ proximal der Osteotomiezone dicker gemessen ( $70,52\mu\text{m} \pm 10,29\mu\text{m}$ ) als in der Gruppe „Titan“ ( $51,95\mu\text{m} \pm$

18,21 $\mu\text{m}$ ) (Abbildung 16). Ein statistisch signifikanter Unterschied ließ sich zwischen den Gruppen nicht finden.

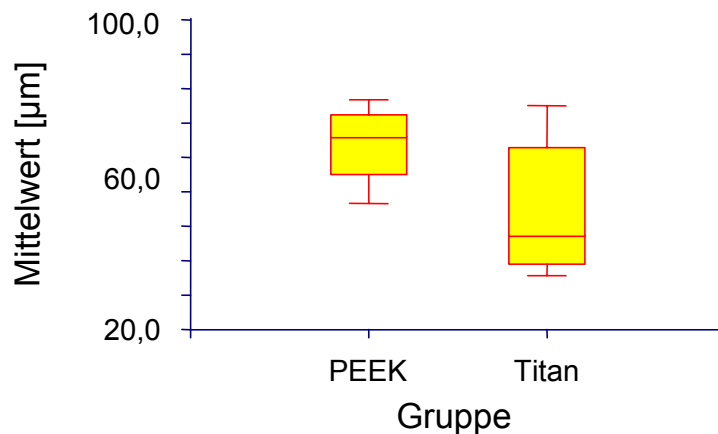


Abbildung 16: Histiocyten-Makrophagen-Schichtdicke

Über den implantierten Platten lag kollagenfaserreiches Bindegewebe. Neben fixen Bindegewebszellen (Fibroblasten, Fibrozyten), die mit zunehmendem Abstand vom Implantat an Dichte abnahmen, war in der plattennahen Gewebsschicht zellreiches Gewebe mit Makrophagen erkennbar. Die Zellaggregatdicke nahm von proximal nach distal deutlich ab. Im distalen Bereich der Osteotomie waren kaum noch Zellen vorhanden. Es fanden sich meist regulär, zum Implantat parallel angeordnete kollagene Fasern.

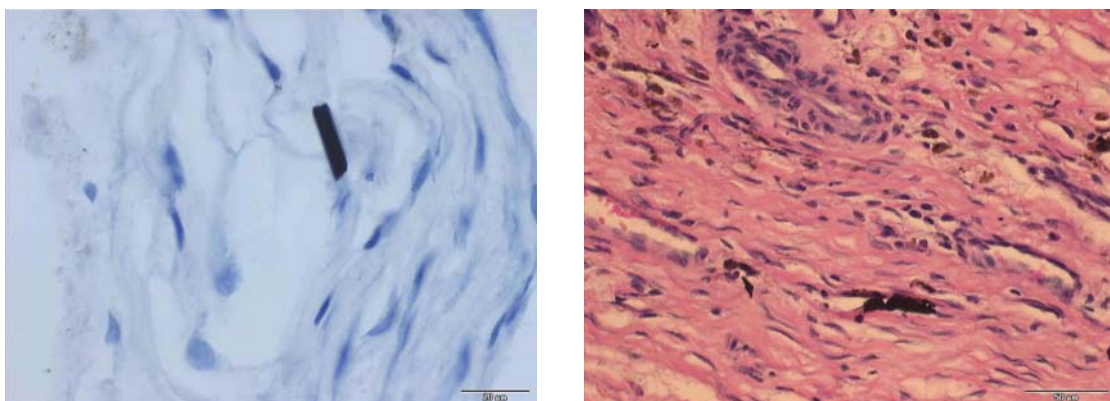


Abbildung 17: Abriebpartikel im plattendeckenden Weichteilgewebe; die linke Aufnahme zeigt ein solches Partikel im Gewebe der Gruppe „PEEK“ und die rechte Aufnahme solches der Gruppe „Titan“.

Distal der Osteotomiezone wurden die Weichteilgewebe qualitativ beurteilt. Intrazellulär fand sich Hämosiderin, extrazellulär fielen Metall- oder Karbonfaserbruchstücke sowie amorphe Fremdkörper in allen histologischen Präparaten auf. Deren Größe lag bei ca. 20 bis 40µm in der Gruppe „PEEK“ und 10 bis 30µm in der Gruppe „Titan“ (Abbildung 17).

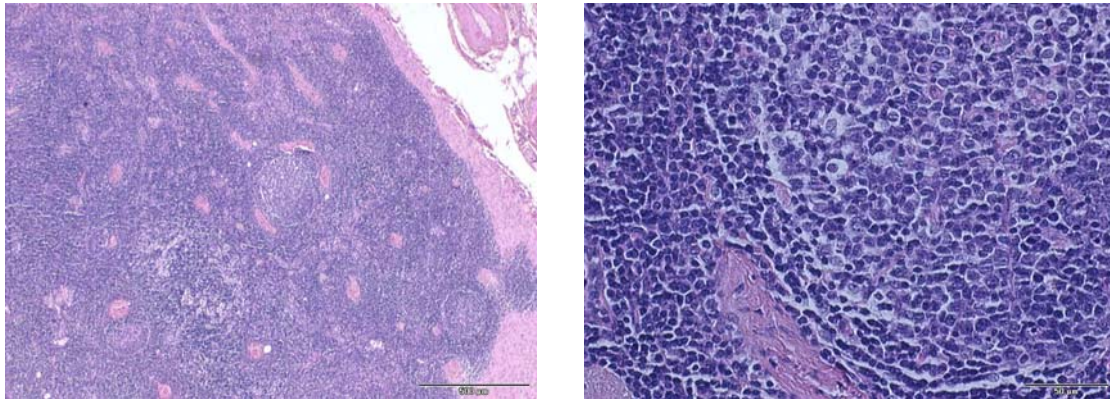


Abbildung 18: *Lymphknoten; man erkennt den Rindenbereich eines histologisch unauffälligen Lymphknotens (links) und in höherer Vergrößerung einen unauffälligen Lymphfollikel.*

In den Sentinel Lymphknoten wurden keine Abriebpartikel gefunden (Abbildung 18). Partikel im Weichteilgewebe der Gruppe „PEEK“ verursachten keine zellulären Reaktionen, Korrosionsprodukte waren nicht zu finden. Hinweise auf Entzündungsreaktionen wie granulozytäre Infiltrate, Plasmazellen oder eine Zunahme der Gefäßanschnitte wurden nicht beobachtet.

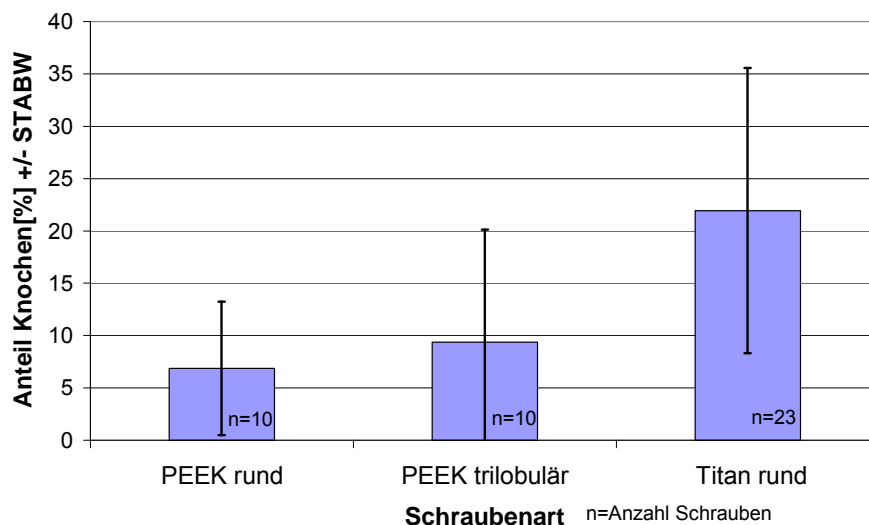
### 3.3 Schrauben-Knochen-Interface

Pro Tier wurden 4 Schrauben eingebracht, wobei die Titan-Schrauben einen runden Querschnitt besaßen und die PEEK-Schrauben sowohl in runder als auch trilobulärer Form vorkamen. In der Gruppe „Titan“ wurden 6 Tiere, entsprechend 24 Schrauben ausgewertet. In der Gruppe „PEEK“ wurden die Schrauben von 5 Tieren beurteilt. Sowohl für das Design „PEEK rund“ als auch für das Design „PEEK trilobulär“ flossen 10 Schrauben in die Auswertung ein. Der Vergleich erfolgte hinsichtlich des Designs („PEEK rund“ vs. „PEEK trilobulär“) und des Materials („Titan rund“ vs. „PEEK rund“).

In dieser Studie hatten beide Schraubenarten direkten Knochenkontakt. In der Gruppe „PEEK“ ergab sich hinsichtlich der Oberflächenbedeckung für die runde PEEK-Schraube ein Mittelwert von  $6,9\% \pm 5,8\%$  an direktem Knochenkontakt und für die trilobuläre PEEK-Schraube ein Mittelwert von  $9,4\% \pm 6,9\%$ . Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden ( $p=0,625$ ).

Im Vergleich zwischen der runden Titan Schraube ( $22,2\% \pm 5,0\%$  direkter Knochenkontakt) und der runden PEEK-Schraube ( $6,9\% \pm 5,8\%$  direkter Knochenkontakt) wurde eine statistische Signifikanz zugunsten der runden Titan Schraube errechnet ( $p=0,024$ ).

Der direkte Knochenkontakt zum Schraubengewinde war bei der runden Titan-Schraube größer. Die Abbildung 19 stellt den Anteil an direktem Schrauben-Knochen-Kontakt in den drei Gruppen graphisch dar. Beide Schraubenarten hatten direkten Knochenkontakt mit der Gewindeoberfläche. Die Titan-Schraube zeigte einen höheren Anteil als die PEEK-Schrauben.



**Abbildung 19:** *Direkter Knochen-Implantat-Kontakt; Unterschiede konnten zwischen der runden und trilobulären PEEK-Schraube nicht gefunden werden. Der Vergleich zwischen runder PEEK-Schraube und runder Titan-Schraube war hingegen signifikant.*

Hinsichtlich der Art des Knochens (alter vs. neu gebildeter Knochen) ergab sich für die runde PEEK-Schraube ein Mittelwert von  $5,8\% \pm 5,0\%$  und für die trilobuläre PEEK-Schraube ein Mittelwert von  $9,3\% \pm 6,8\%$  an neu gebildetem

Knochen, der an das Schraubengewinde unmittelbar heranreichte. Auch hier konnte innerhalb der Gruppe keine statistische Signifikanz ( $p=0,625$ ) nachgewiesen werden.

An die runde Titan-Schraube ( $17,8\% \pm 5,3\%$  neu gebildeter Knochen) wächst signifikant mehr neuer Knochen ( $p=0,033$ ) als an die runde PEEK-Schraube ( $5,8\% \pm 5,0\%$  neu gebildeter Knochen).

Diese Ergebnisse werden graphisch in der Abbildung 20 dargestellt.

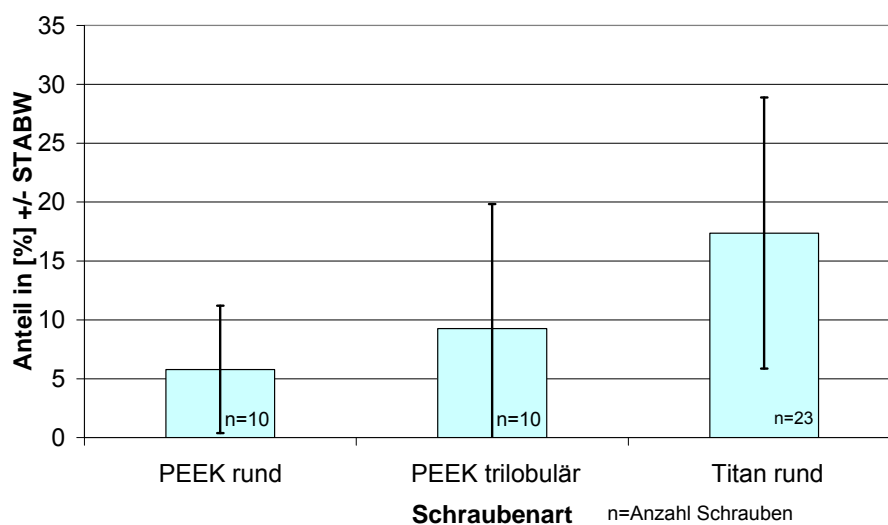


Abbildung 20: Direkter Knochen-Implantat-Kontakt durch neu gebildeten Knochen; Unterschiede zwischen runder und trilobulärer Schraube konnten nicht gefunden werden. Der Vergleich zwischen runder Titan-Schraube und runder PEEK-Schraube war signifikant.

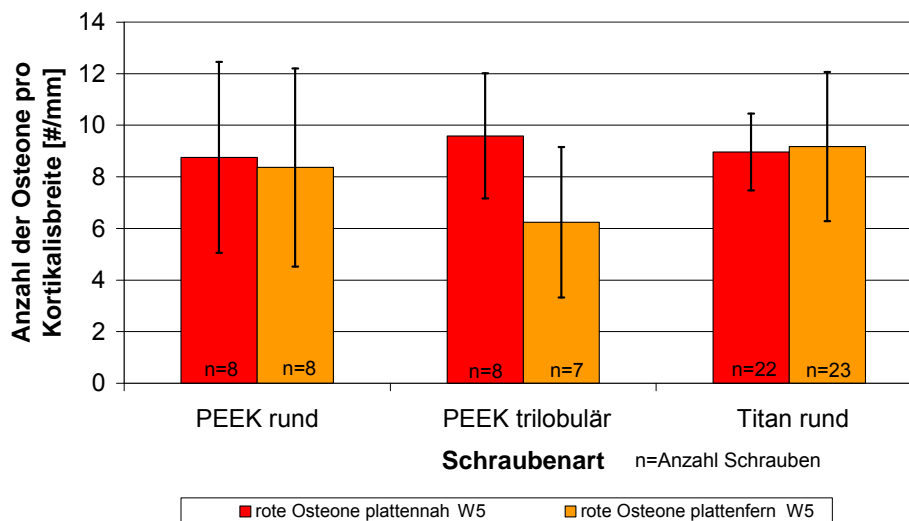
Daraus lässt sich schließen, dass der Anteil an neu gebildetem Knochen, der die Schraubenoberfläche bedeckt, bei der runden Titanschraube größer ist.

### 3.4 Remodelingzone

Die Gruppen „PEEK“ und „Titan“ wurden hinsichtlich der plattennahen und plattenfernen Umbauzone im Knochen zu den Zeitpunkten fünf und sieben Wochen miteinander verglichen. Die Gruppe „PEEK“ enthielt 5 Tiere zum Zeitpunkt sieben Wochen und 4 Tiere zum Zeitpunkt fünf Wochen. Die Gruppe „Titan“ wurde von 6 Tieren zu beiden Zeitpunkten gebildet. Die erhobenen Daten wurden von statistisch unterschiedlichen Gesichtspunkten her betrachtet.

Die runde PEEK-Schraube wurde bezüglich des Knochenbaus mit der runden Titan-Schraube verglichen. Die Ergebnisvariable ist die Anzahl Osteone/mm Kortikalisdicke. Für die Titan-Schraube ergab sich ein Mittelwert von  $85,84 \pm 16,73$  und für die runde PEEK-Schraube ein Mittelwert von  $62,58 \pm 21,11$ . Die Mittelung erfolgte über die beiden Zeitpunkte (5. und 7. Woche) und die beiden Lokalisationen (plattennah und plattenfern).

Es erfolgte eine spezielle Beurteilung zwischen den beiden runden Schrauben mit Fixierung des Zeitpunktes (5. postoperative Woche bzw. 7. postoperative Woche) und Fixierung der Lokalisation (plattennah bzw. plattenfern).



*Abbildung 21: Knochenumbau der beiden Gruppen in der 5. postoperativen Woche (Markierung mit Xylenol Orange); die Ergebnisvariable ist der Mittelwert der Anzahl Osteone/mm Kortikalisdicke  $\pm$  Standardabweichung als Maß für den Knochenumbau. Unterschiede wurden nicht gefunden.*

In der 5. postoperativen Woche ergaben sich zwischen den beiden Schraubenmaterialien weder plattennah noch plattenfern statistische Signifikanzen (Abbildung 21).

In der 7. postoperativen Woche war der Knochenumbau plattenfern bei der runden Titanschraube statistisch signifikant größer als bei der runden PEEK-Schraube ( $p=0,03$ ). Plattennah traten keine Unterschiede auf (Abbildung 22).

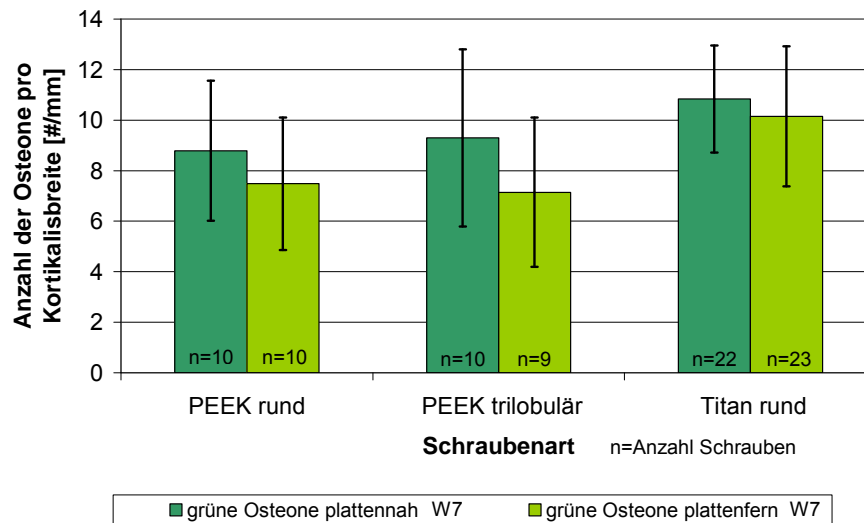


Abbildung 22: Knochenumbau der beiden Gruppen in der 7. postoperativen Woche (Markierung mit Calcein Grün); die Ergebnisvariable ist der Mittelwert der Anzahl Osteone/ mm Kortikalisdicke  $\pm$  Standardabweichung als Maß für den Knochenumbau. Unterschiede wurden nicht gefunden.

Ferner wurde die runde PEEK- mit der trilobulären PEEK-Schraube verglichen.

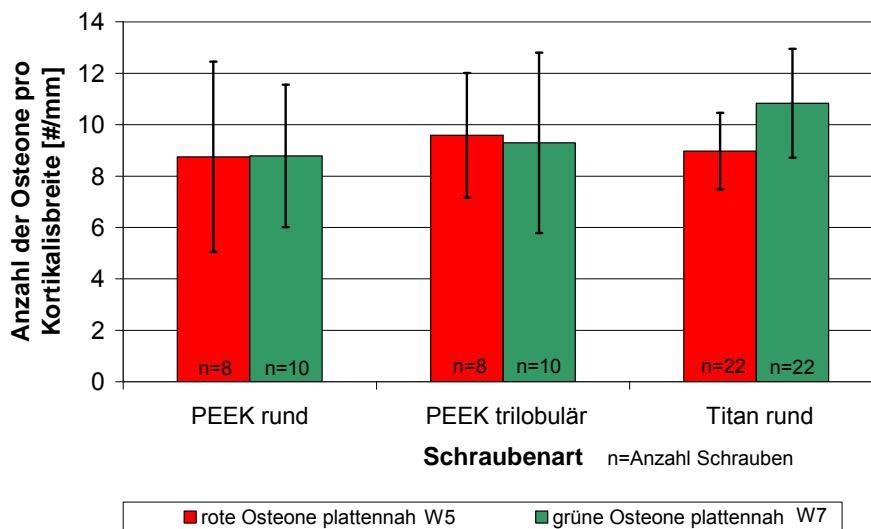


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf des Knochenumbaus von der 5. und 7. postoperativen Woche im plattennahen Bereich; die Ergebnisvariable ist der Mittelwert der Anzahl Osteone/ mm Kortikalisdicke  $\pm$  Standardabweichung. Es ergab sich eine statistische Signifikanz ( $p=0,03$ ) im zeitlichen Verlauf plattennah bei der runden Titanschraube, jedoch nicht plattenfern.

Der Wilcoxon Rangsummen Test ergab keine statistische Signifikanz hinsichtlich des Knochenumbaus in der 5. und 7. postoperativen Woche im plattennahen und plattenfernen Bereich (Abbildung 21 und Abbildung 22).

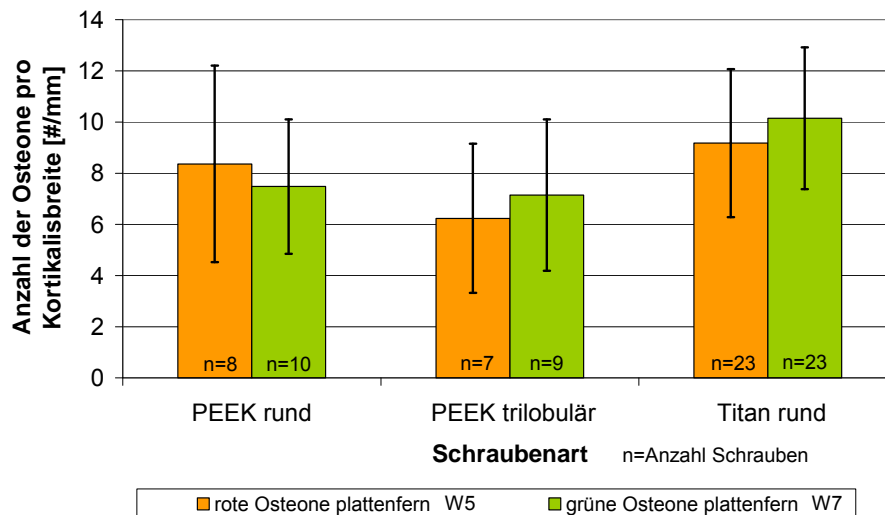


Abbildung 24: Zeitlicher Verlauf des Knochenumbaus von der 5. und 7. Woche im plattenfernen Bereich; die Ergebnisvariable ist der Mittelwert der Anzahl Osteone/mm Kortikalisdicke  $\pm$  Standardabweichung.

Aufgrund der geringen Zahl von Beobachtungen erstaunt nicht, dass praktisch alle Vergleiche nicht signifikant werden- mangels statistischer Macht.

Trotz mangelnder Signifikanz scheinen runde Titan-Schrauben zu einem intensiveren Knochenumbau zu führen gegenüber der runden PEEK-Schrauben. Ob runde PEEK-Schrauben zu einem höheren Knochenumbau führen gegenüber trilobulären PEEK-Schrauben ist weniger eindeutig.

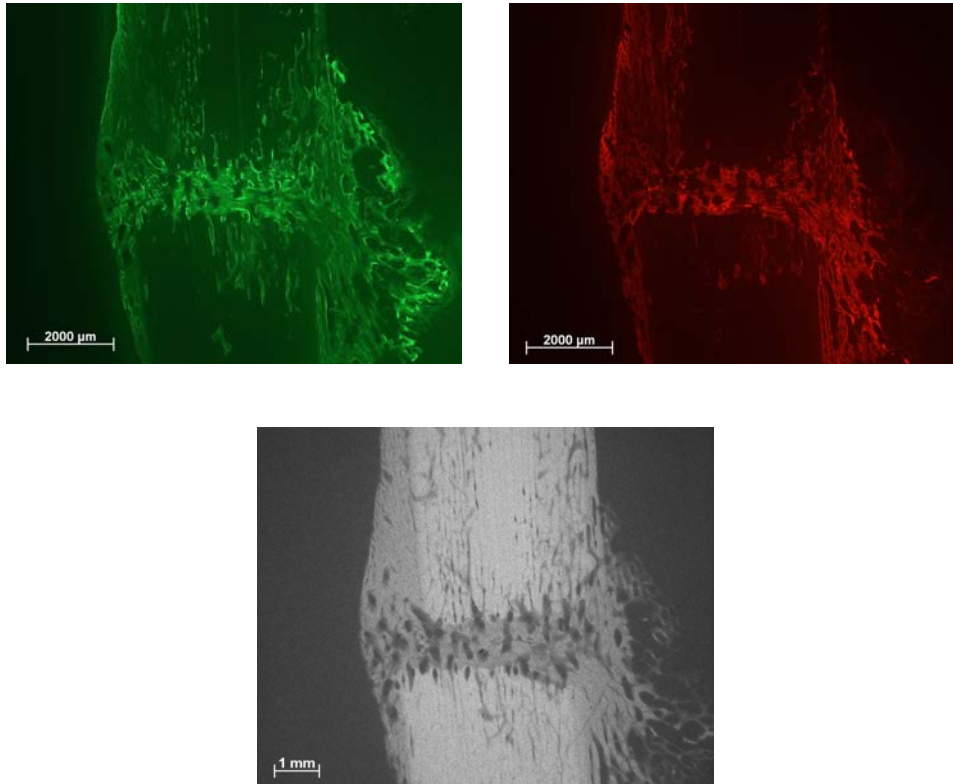
## 3.5 Osteotomiezone

### 3.5.1 Quantitative Auswertung

In der Auswertung der Frakturheilung in der Osteotomiezone wurde ein Vergleich zwischen den zwei Plattentypen (Gruppe „PEEK“ = Osteosynthese mit der CF/ PEEK Platte, Gruppe „Titan“= Osteosynthese mit der LCP aus Titan) vorgenommen. Die Tiere wurden zu 2 Zeitpunkten (5. und 7. Woche) mit



Fluoreszenzfarbstoffen markiert. Mit Hilfe von Kontaktradiographien konnte die kalzifizierte Fläche post mortem ebenfalls beurteilt werden.



*Abbildung 25: Die Tiere wurden in der 5. und 7. Woche mit Fluoreszenzfarbstoffen behandelt. Dies führt zur Markierung des kalzifizierten Kallus. Mit der Kontaktradiographie (letzte Aufnahme) kann der kalzifizierte Anteil nach 8 Wochen beurteilt werden. Der interfragmentäre Spalt wurde entsprechend Abbildung 15 vermessen.*

Abbildung 25 zeigt die unterschiedlichen Zeitpunkte des Kalzifizierungsprozesses im plattenfernen Bereich der Osteotomiezone.

In der Gruppe „PEEK“ wurden 5 Tiere ausgewertet, in der Gruppe „Titan“ waren es 6 Tiere.

Bei der quantitativen Berechnung der kalzifizierten Knochenfläche ist bei beiden Systemen sowohl plattennah als auch plattenfern ein Zuwachs zu beobachten.

In der Gruppe „PEEK“ sind plattennah im Mittel  $25,8\% \pm 9,7\%$  der Fläche in der fünften postoperativen Woche kalzifiziert. In der 7. Woche sind es  $41,6\% \pm 6,9\%$  und post mortem (= 8. Woche)  $72,4\% \pm 5,6\%$ .

In der Gruppe „Titan“ wurden plattennah im Mittel  $25,1\% \pm 19,8\%$  in der 5.,  $46,1\% \pm 12,6\%$  in der 7. postoperativen Woche und  $62,5\% \pm 15,9\%$  in der 8. Woche post mortem an kalzifizierter Fläche berechnet.

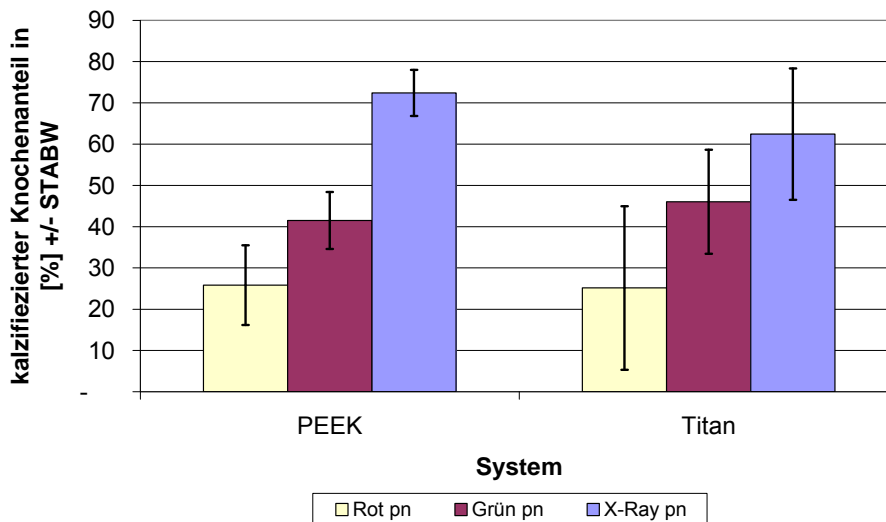


Abbildung 26: Kalzifizierter Knochenanteil im plattennahen (pn) Frakturspalt

Ein statistisch signifikanter Unterschied lässt sich plattennah zwischen den Systemen nicht feststellen (Abbildung 26).

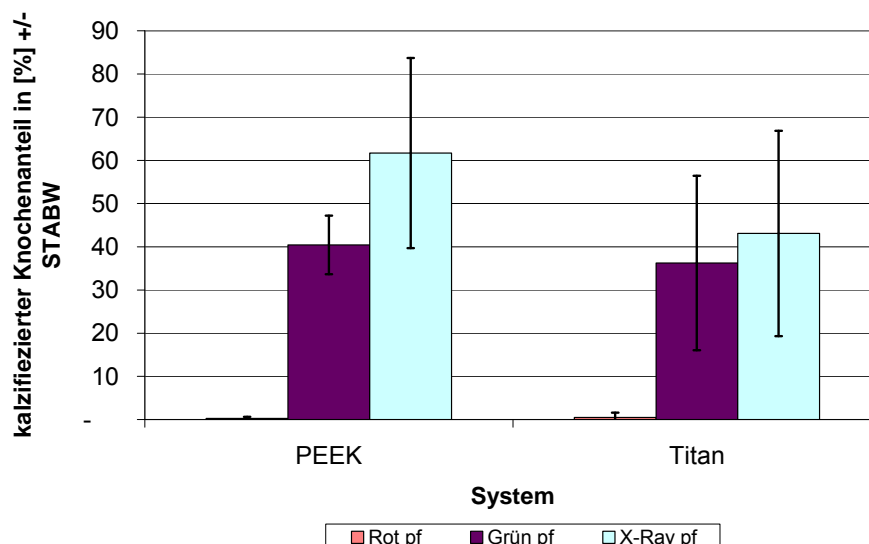


Abbildung 27: Kalzifizierter Knochenanteil im plattenfernen (pf) Frakturspalt

Plattenfern findet sich insgesamt ein geringerer Anteil an kalzifizierter Fläche.

In der Gruppe „PEEK“ betrug er in der 5. Woche im Mittel  $0,3\% \pm 0,3\%$ , in der 7. Woche  $40,4\% \pm 6,8\%$  und in der 8. Woche post mortem  $61,7\% \pm 22,0\%$ .

In der Gruppe „Titan“ ergab sich in der 5. Woche ein Mittelwert von  $0,0\%$ , in der 7. Woche von  $44,4\% \pm 22,5\%$  und in der 8. Woche post mortem ein Wert von  $62,5\% \pm 15,9\%$ .

Auch hier lässt sich plattentfern zwischen den Systemen keine statistische Signifikanz nachweisen (Abbildung 27).

### 3.5.2 Qualitative Auswertung

In der qualitativen Beurteilung der Osteotomiezone war in der Gruppe „PEEK“ insgesamt eine gute Knochenheilung zu beobachten. Der 0,6mm breite Frakturspalt zeigte vor allem plattennah ein Nebeneinander von Geflechtknochen und Lamellenknochen (Abbildung 28).

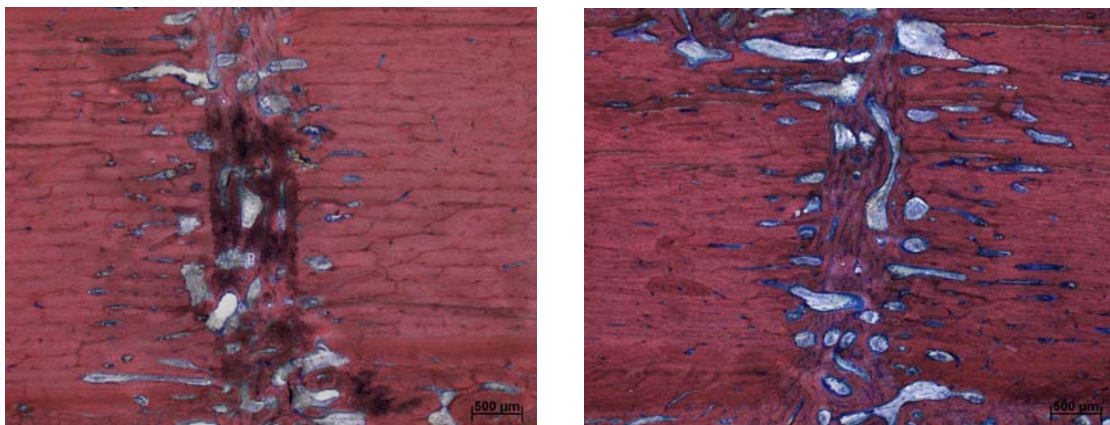
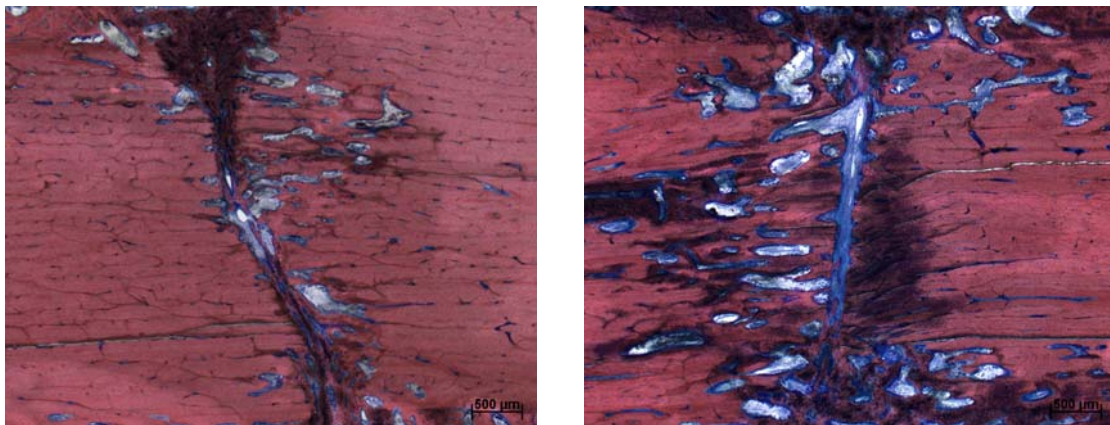


Abbildung 28: Heilungsstadium im plattennahen Frakturspalt; links der Gruppe „Peek“, rechts die Gruppe „Titan“.

Vorherrschende Zellart waren Osteoblasten, vereinzelt fanden sich auch Osteoklasten. In Bereichen, in denen die Verknöcherung weniger weit fortgeschritten war, wurde überwiegend zellreiches Bindegewebe mit Fibroblasten und Fibrozyten beobachtet. Leere Osteozytenlakunen im Bereich des an die Fraktur heranreichenden Knochens als Zeichen der Knochennekrose waren nur vereinzelt zu finden. Eine basophile Demarkationslinie fand sich im Übergangsbereich vom alten zu neu gebildetem

Knochen. Plattenfern war die Frakturheilung insgesamt weniger weit fortgeschritten als plattennah (Abbildung 29).

In einzelnen Präparaten fanden sich erste Verknöcherungszeichen im endostalen und periostalen Bereich wobei der interfragmentäre Osteotomiespalt durch zellreiches Bindegewebe mit Fibroblasten und Fibrozyten ausgefüllt wurde. Palisadenförmig angeordnete Osteoblasten stellten den Großteil der Zellen dar. In einem Präparat fand sich im plattenfernen Bereich ein enormer Knochenumbau im distalen Knochenfragment. Entlang der Resorptionszone lagen reichlich Osteoklasten in Howship'schen Lakunen. Der Frakturspalt wurde durch zellreiches Bindegewebe aufgefüllt. Makrophagen, Lymphozyten oder Fremdkörperriesenzellen als Zeichen einer Entzündung waren nicht zu finden.



*Abbildung 29: Typisches Heilungsstadium im plattenfernen Bereich der Osteotomie der Gruppe „PEEK“ (links) und der Gruppe „Titan“ (rechts).*

In der Gruppe „Titan“ zeigte sich ein ähnliches Bild der Frakturheilung. Plattennah war die Knochenformation im Rahmen der Knochenheilung wesentlich weiter fortgeschritten als plattenfern (Abbildung 28). Hier fand sich ein Nebeneinander von Geflechtknochen und Lamellenknochen mit Osteoblasten als vorherrschende Zellen. Im Bereich der Knochenumbauereinheiten im Rahmen des Havers'schen Umbaus fanden sich Osteoklasten und Osteoblasten. Die Osteone befanden sich in unterschiedlichen Formationsstadien. In Bereichen, in denen der Kallus erst wenig kalzifiziert war, wurden vereinzelt Blutgefäße und Knorpelzellen beobachtet. Bindegewebige Areale enthielten reichlich Fibrozyten, Fibroblasten

und Adipozyten. Basophile Demarkationslinien zwischen neugebildetem und altem Knochen waren ebenfalls zu sehen. Erste Verknöcherungszeichen im plattenfernen Bereich waren vor allem endostal und periostal zu sehen (Abbildung 30).

Bei der Gruppe „Titan“ fand sich wie in der Gruppe „PEEK“ bei einem Präparat eine enorme Knochenresorption im plattenfernen, distalen Frakturfragment. Histologisch fand sich kein Unterschied zum Erscheinungsbild der Gruppe „PEEK“.

Abriebpartikel waren in beiden Gruppen zu finden. Zelluläre Reaktionen darauf waren jedoch nicht nachweisbar.

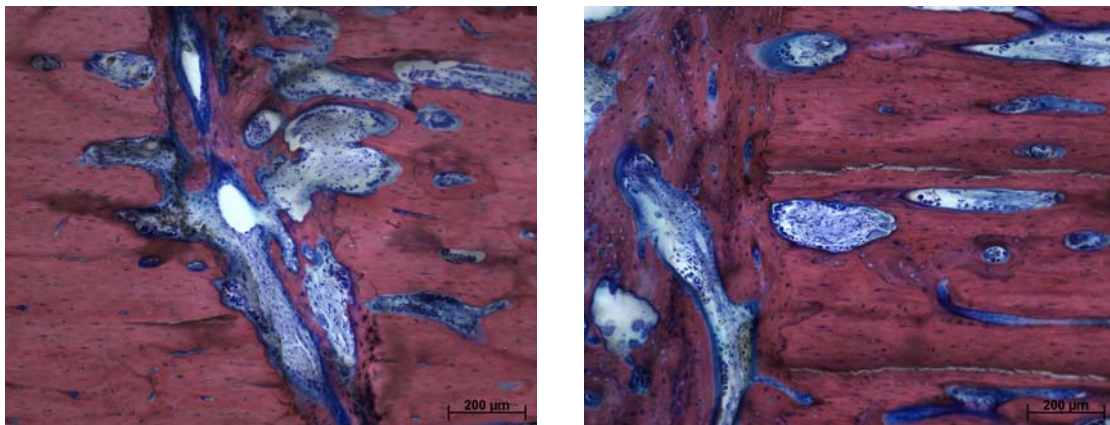


Abbildung 30: *Frakturheilung in der Osteotomiezone in den beiden Gruppen bei höherer Vergrößerung (links „PEEK“, rechts „Titan“); man erkennt die Knochenumbaueneinheiten, die das Gewebe organisieren.*



## 4 Diskussion

### 4.1 Tiermodell

Das Tiermodell stellt eine Möglichkeit dar, eine „Standardverletzung“ mit unterschiedlichen Behandlungsmethoden zu vergleichen (Zoltie et. al., 1988). Leider existiert kein ideales Tiermodell, welches für alle Knochenstudien verwendet werden könnte (Aerssens et. al., 1998). Daher muss die Wahl eines geeigneten Tiermodells auf das Ziel der spezifischen Studie ausgerichtet werden.

Unterschiedliche Tierarten stehen für *in vivo* Versuche zur Verfügung. Kleintiere wie Kaninchen, Ratten oder Mäuse waren aufgrund der geringen Tibiaauflagefläche für die Einbringung der gewählten Implantate in Humandimensionierung in dieser Studie nicht geeignet. Darüber hinaus ist eine postoperative Ruhigstellung der Tiere schwierig. In dieser Studie wurde das Schaf als Versuchstier gewählt, da die Tibia des Schafes, ebenso wie beim Menschen, funktionell in der Tragachse der unteren Extremität steht und die Dimension eines humanen Unterarms besitzt. Darüber hinaus ist die Tierhaltung relativ kostengünstig und die Morphologie des Knochens mit der des Menschen vergleichbar (Stoffel et. al., 2000). Die Dauer der Wund- und Knochenheilung ist beim Schaf ähnlich wie beim Menschen (Zoltie et. al., 1988; Nunamaker, 1998). Es wurden ausschließlich weibliche Tiere mit ähnlichem Gewicht und Alter gewählt, um interindividuell bedingte Schwankungen bei der Datenerhebung möglichst gering zu halten.

Diese experimentelle Studie war notwendig, um *in vivo* histomorphologische Reaktionen durch neu entwickelte Implantate untersuchen zu können und mit der klinischen Standardbehandlung zu vergleichen. Biologische Interaktionen, intravitale Auswirkungen des Operationsverfahrens sowie mögliche unbekannte Risiken mussten ausgeschlossen werden, bevor das Implantat am Menschen eingesetzt werden kann.

## 4.2 Weichteilhistologie

Ein Ziel in der Plattenosteosynthese ist es, einen Fremdkörper optimal in das umliegende Gewebe zu integrieren (Siar et. al., 2003). Eine histologische Betrachtung des Weichteilmantels erschien in dieser Studie sinnvoll, da die Ereignisse am Übergang zwischen Implantat und Weichteilgewebe entscheidend für die Akzeptanz und Integration eines Implantates zu sein scheinen (Peluso et. al., 1991) und die lokale Gewebereaktion unter anderem durch die Toxizität des Implantatmaterials bedingt ist (Gassel et. al., 2002). Laut Literatur basiert sie weitgehend auf qualitativen und semiquantitativen Untersuchungsformen (Peluso et. al., 1991; Ungersböck et. al., 1994a; Ungersböck et. al., 1996). In Anlehnung an Cannas et. al. (1995) wurde bei der qualitativen Untersuchung das Augenmerk auf Entzündungsreaktionen, Anzahl von Blutgefässanschnitten und Zellmorphologie gelegt. Dazu wurde das Gesichtsfeld zufällig gewählt. Da sowohl quantitative als auch qualitative Auswertungsmethoden durch die Subjektivität des Betrachters beeinflusst werden können, war die Gruppenzugehörigkeit der Präparate beim Auswerten unbekannt.

Die semiquantitative Ausmessung der Makrophagen-Histiozyten-Schichtdicke ist zur quantitativen Erfassung des umliegenden Weichteilmantels angebracht, da die Dicke und zelluläre Zusammensetzung des anliegenden Weichteilmantels die Interaktion an der Implantatoberfläche widerspiegelt (Campbell und Recum, 1989; Ungersböck et. al., 1994).

Jockisch et. al. (1992) untersuchten drei unterschiedliche Materialien im Kaninchenmuskel in Bezug auf ihre Biokompatibilität, darunter PEEK und karbonfaserverstärktes PEEK. Sie konnten keine Zeichen einer Infektion oder andere ungünstige Reaktionen nachweisen. Im Bereich um das Implantat war eine Schicht aus Histiozyten zu finden. Toth et. al. (2006) konnten bei der Untersuchung von Wirbelsäulenimplantaten aus PEEK ebenfalls nur eine geringe chronische Entzündungsreaktion im umgebenen Weichteilgewebe finden.



Die von uns erhobenen Daten stimmen weitgehend mit denen von Jockisch et. al. (1992) und Toth et. al. (2006) überein.

Das histomorphologische Bild ist in den Gruppen vergleichbar. Das an die Platte reichende Gewebe bestand aus fixen (Fibroblasten, Fibrozyten) und mobilen (Makrophagen) Bindegewebszellen. Eine regeneratorsche Hyperplasie der Zellen mit Proliferation und Zunahme der Zellzahl konnte beobachtet werden. Es fanden sich parallel zum Implantat angeordnete Kollagenfasern. Zeichen einer spezifischen Entzündungsreaktion konnten nicht nachgewiesen werden. Ferner verglichen Nazzal et. al. (2006) die umgebende Weichgewebsreaktion bei Titan- und Edelstahlimplantaten. Auch hier konnte zwischen den Materialien kein Unterschied hinsichtlich der Entzündungsreaktion nachgewiesen werden.

Die in unserer Studie ausgemessene Zelllagenschicht zeigte in den beiden Gruppen keinen Unterschied. Ungersböck et. al. (1994a) erwähnen, dass die Breite der Reaktionszone für die Bewertung der Biokompatibilität des Implantatmaterials von besonderem Interesse ist. Die derzeitige Meinung ist, dass Titan und Titanlegierungen die günstigsten Gewebereaktionen aufweisen (Hobkirk, 1986). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das PEEK Material vergleichbare Reaktionen im umliegenden Weichteilmantel hervorruft wie Titan. Das bedeutet, dass die Biokompatibilität dieser Materialien ähnlich ist.

Bei den erhobenen Daten fand sich ein unterschiedliches Maß der distalen und proximalen Weichteilreaktion. Es ist möglich, dass aufgrund der höheren mechanischen Belastung, die durch stärkere Muskelzüge und Sehnen im proximalen Tibiabereich verursacht sein könnten, die biologische Antwort am Gewebe-Implantat-Bereich beeinflusst worden ist (Keller, 1999) und zu einer unterschiedlichen Weichteilreaktion geführt haben könnte.

Von besonderem Interesse sind die extrazellulär gefundenen Metall- oder Karbonfaserreste. Albert (1994) wies daraufhin, dass der teilweise Abrieb von Biomaterialien einen verursachenden Faktor für Osteolysen und Implantatlockerung darstellen kann. Black (1984) postulierte, dass Korrosionsprodukte schon in einer geringen Konzentration die Chemotaxis von

Zellen, die einen wichtigen Schritt in der Supprimierung von bakteriellen Infekten darstellen, unterdrücken können.

Hirai et. al. (2001) untersuchten Miniplatten aus Titan und fanden im angrenzenden Weichteilgewebe, ähnlich wie wir, schwarze Partikel sowie mehrkernige Riesenzellen und Makrophagen in der Nähe.

Jockisch et. al. (1992) fanden Fremdkörperablagerungen im angrenzenden Bindegewebe. Kleine Karbonfaserpartikel der CF/PEEK Implantate traten intrazellulär in Histozyten und größere extrazellulär auf. Toth et. al. (2006) beobachteten hingegen keine Abriebpartikel.

Offensichtlich kommen sowohl bei Titan, Edelstahl als auch PEEK Materialien Abriebpartikel und geringe Entzündungsreaktionen vor, ohne dabei jedoch klinische Konsequenzen wie zum Beispiel Infektionen zu begünstigen.

In unseren Beobachtungen fanden sich neben Histozyten und Makrophagen keine Zellen, die mit diesen Karbonfaserbruchstücken in Beziehung zu setzen waren. Ein Transport dieser Materialien in die umliegenden Lymphknoten konnte nicht nachgewiesen werden und Korrosionsprodukte wurden nur wenig gefunden.

In dieser Studie konnte eine milde, unspezifische Fremdkörperreaktion, die der Reaktion auf das Titanmaterial weitgehend entsprach, für das PEEK Material nachgewiesen werden. PEEK scheint sich in der Biokompatibilität nicht von Titan zu unterscheiden.

### **4.3 Schrauben-Knochen-Interface**

Voraussetzung für eine ungestörte Frakturheilung ist die sichere Verankerung der Osteosyntheseschrauben im Knochen. Die Verankerung hängt wesentlich von der Kontaktzone zwischen Knochen und Metall im Bereich der Schraubenwindungen ab: je mehr Knochen den Schraubenwindungen direkt anliegt, desto größer ist der Schraubenhalt im Knochen (Heidemann et. al., 2001). Ziel in dieser Studie war es, die spezifischen Materialeigenschaften hinsichtlich ihres Anwachsverhaltens im Knochen zu untersuchen. Um die Osseointegration zu quantifizieren, wurde in dieser Studie die Länge des

Schrauben-Knochen-Kontaktes computerunterstützt vermessen und zur Gesamtlänge der Kortikalis ins Verhältnis gesetzt. Diese Auswertungsmethode wurde bereits häufig zur Beurteilung der Osseointegration verwendet (Schreiner et. al., 2000; Ivanoff et. al., 1996; Carr et. al., 2001; Johansson et. al., 1991b, Heidemann et. al., 2001; Fini et. al., 2003).

Wennerberg (1995) und Johansson (1992, 1991b) beurteilten histomorphometrisch die drei best aufeinander folgenden Schraubengewinde. Diese Auswertungsmethodik stellt sicherlich eine Alternative zu der von uns gewählten dar. Allerdings ist die Auswahl der geeigneten Schraubengewinde von der Betrachtungsweise des Beobachters abhängig. Ähnlich verfahren Lee et. al. (2005). Sie maßen die Länge des Knochenkontaktes in einem Gewindegang. Auch diese Auswertungsstrategie ist von der Betrachtungsweise des Beobachters abhängig.

Parr et. al. (1996) zeigten eine weitere Art der Auswertung des Schrauben-Knochen-Kontaktes auf. Sie gliederten die Kontaktfläche in drei Bereiche: entweder der Knochen hat direkten Kontakt oder geringen Kontakt ( $\leq 50 \mu\text{m}$ ) oder gar keinen Kontakt ( $> 50\mu\text{m}$ ) zum Implantat. Mit dieser Methode lassen sich detailliertere Aussagen zur Kontaktfläche treffen. Pattsituationen, in denen unsicher erscheint, was als Knochen respektive Weichteilgewebe gewertet werden soll, entfallen für die auswertende Person. Diese Art der Ausmessung ist im Aufwand wesentlich höher und insgesamt weniger verbreitet, wodurch der Vergleich mit anderen Studien erschwert wird.

Analysen des Knochen-Material-Interfaces zeigten, dass osseointegrierte Implantate eine Bindegewebsschicht im Laufe der Zeit aufweisen. Es kann sich aber auch ein direkter Knochenkontakt ausbilden, der von der Zusammensetzung und Oberflächenbeschaffenheit des Materials abhängig ist (Zitat nach LeGeros und Craig, 1993). Für den Schrauben-Knochen-Kontakt der runden Titan-Schraube erhielten wir einen Mittelwert von 22,2%, der signifikant über dem Knochen Kontakt der runden PEEK-Schraube lag. Christensen et. al. (2000) erhielten für die quantitative Erfassung der Osseointegration für in die Wirbelsäule eingebrachte Titan-Schrauben bei „Mini Pigs“ 43,8% direkten Knochenkontakt nach drei Monaten Studiendauer. Johansson et. al. (1992)

maßen einen Knochenkontakt von 36,0% für in die Tibia eingebrachte Titan-Schrauben bei Kaninchen nach einem Beobachtungszeitraum von 4 Monaten. In einer weiteren Studie dieser Autoren (Johansson et. al., 1991a) erhoben sie einen Knochen-Kontakt von 34,7% für Titan-Schrauben nach einem Heilungszeitraum von drei Monaten. Sowohl Christensen et. al. (2000) als auch Johansson et. al. (1992) konnten einen größeren Knochenanteil für Titanimplantate im Vergleich zu Edelstahlimplantaten nachweisen. Stoffel et. al. (2003) untersuchten das Schrauben Knochen Interface verschieden beschichteter Titanschrauben, welche in Femur- bzw. Tibiadiaphyse von Schafen eingebracht wurden. Sie konnten insbesondere für die glatte Titanschraube eine dichte Lage aus kompaktem Knochen beobachten.

Die Abweichungen in den Ergebnissen zu den von uns erhobenen Daten könnten in der operativen Einbringung der Implantate, in der Herstellung der Proben (Schnittdicke (Parr et. al., 1996)), in der Subjektivität des Beurteilers bei der Vermessung des Knochen-Implantat-Bereiches (Studie von Johansson et. al. (1991)), in der unterschiedlichen Studiendauer (zwei vs. drei vs. vier Monate), in der Wahl des Versuchstieres (Masuda et. al., 1998) oder in der unterschiedlichen Lokalisation der Schrauben (Tibia vs. Wirbelsäule, Studie von Christensen et. al. (2000)) begründet sein. Zu den erhobenen Daten bezüglich der runden PEEK-Schraube konnte keine unmittelbar vergleichbare Literatur gefunden werden. Cook und Rust-Dawicki (1995) verglichen titanbeschichtete mit unbeschichteten PEEK-Schrauben und konnten für die titanbeschichteten Schrauben einen signifikant höheren Knochen-Implantat-Kontakt nachweisen. Sie interpretierten den höheren Anteil an direktem Knochen Kontakt dahingehend, dass die Titanlegierung offensichtlich die Biokompatibilität der Implantatoberfläche steigert.

Mögliche Ursachen für den geringeren Knochen-Implantat-Kontakt der PEEK-Schraube sollen im Folgenden diskutiert werden.

Schatzker (1995) bemerkte, dass ein Implantat nach einer stabilen Einbringung zu einer Knochenformation führt. Implantate, die eine relative Stabilität aufweisen, bilden ein dicht organisiertes fibröses Gewebe ohne Resorptionszeichen im angrenzenden Knochen. Wenn ein Implantat nach

Einbringung in den Knochen instabil ist, resultiert daraus ein locker organisiertes Bindegewebe mit aktiver Knochenresorption im angrenzenden Knochengewebe.

Eine Bindegewebsbildung zwischen Knochen und Material kann sich auch bei einer relativen Instabilität des Implantats ausbilden. Da die erhobenen Ergebnisse des Knochenumbaus zwischen den Gruppen aber so ähnlich sind, ist nicht davon auszugehen, dass der vermehrten Bindegewebsbildung der runden PEEK-Schraube eine relative Instabilität zugrunde lag.

In unserem Versuch musste das Gewinde für die PEEK-Schrauben sowohl vorgebohrt als auch vorgeschritten werden. Die Titan-Schraube hingegen war selbstschneidend und musste lediglich vorgebohrt werden. Es wurde sowohl für die runden als auch für die trilobulären Schrauben das gleiche Handwerkzeug verwendet. Es wäre also möglich, dass u. U. ein „Mismatch“ zwischen der Dimension des Bohrers bzw. Schneidegerätes und dem Durchmesser der Schrauben bestanden hat, so dass die Lücke zwischen Implantat und Knochen zu groß gewesen ist, als dass sie durch Knochenneubildung überbrückt werden konnte.

Dieses „Mismatch“ ist aus zwei Gründen wahrscheinlich (persönliche Mitteilung von Prof. Magerl, Firma icotec). Erstens war es aus herstellungstechnischen Gründen nicht möglich, einen Gewindeschneider herzustellen, dessen Gewindeprofil genau dem der Schrauben entspricht. Das Schraubengewinde ist sowohl an den Spitzen des Profils als auch in der Tiefe zwischen den Spitzen gerundet, was beim Gewindeschneider nicht der Fall ist. Zweitens passen zudem die Durchmesser des Bohrers und Gewindeschneiders nur ungefähr für die trilobuläre Schrauben.

Heidemann et. al. (1998) bemerkten allerdings, dass die Durchmesser des Vorbohrers im Durchschnitt auf 85% des äußeren Schraubendurchmessers vergrößert werden können, ohne die Haltekraft der Schraube deutlich zu verringern. Dennoch konnten Kim et. al. (2006) zeigen, dass der Knochenkontakt zum Implantat und die Implantatverankerung besser waren, wenn keine Bohrungen vorgenommen wurden.

Bähr (1990) wies nach, dass der Kontakt zwischen Knochen und Schrauben, die nicht vorgeschnitten waren, besser war im Vergleich zu solchen, deren Gewinde vorgeschnitten wurde. Er erklärt den größeren Knochenkontakt dahingehend, dass beim Vorgang des Gewindeschneidens der entstandene Knochenschutt durch das Schneidegerät herausbefördert werde, wohingegen dieses bei selbstschneidenden Schrauben im Gewindegang verbleibe und für eine größere Kontaktfläche verantwortlich sei. In unserem Projekt zeigte sich bei der Titan-Schraube ein höherer Anteil an neu gebildetem Knochen, der bis an das Schraubengewinde heranwuchs. Goldberg (Goldberg und Jinno 1999) konnte für Titanimplantate ebenfalls neu gebildeten Knochen unmittelbar an der Implantatoberfläche nachweisen. Davies et. al. (1990) konnten das Wachsen von Knochenzellen auf Titanoberflächen nachweisen. Dies mag die Ursache für eine bessere Osseointegration von Titanmaterialien sein.

Neben runden PEEK-Schrauben kamen trilobuläre Schrauben in dieser Studie zum Einsatz. Perren (1988) merkte an, dass der direkte Kontakt zwischen Knochen und Schraube während der im Verlauf der Heilung auftretenden Resorptionsvorgänge verloren geht und dadurch eine Lockerung der Schraube bedingt wird. Die Ursache liegt in einer Diskrepanz zwischen der Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität. Daraus resultiert eine Reduktion der Knochendichte, die umso stärker ist, je intensiver die Kortikalis auf das Trauma reagiert hat.

Die Idee, die trilobuläre Schraube in diese Studie einzubringen, bestand darin, dieses lockerungsbedingte Rückdrehen der Schraube durch das trilobuläre Schraubendesign zu verhindern. Das Prinzip stammt aus der Industrie. Dort werden trilobuläre Schrauben benutzt, da sie sich im Vergleich zu runden Schrauben aufgrund ihrer elastischen Deformierung besser in der Schraubenbohrung verklemmen können.

In den von uns erhobenen Daten fand sich ein tendenziell größerer Schrauben-Knochen-Kontakt bei der trilobulären als bei der runden PEEK-Schraube. Es muss aber beachtet werden, dass die Schnittebene bei der Bearbeitung der Knochenproben nur annähernd parallel verläuft. Dieser Aspekt fällt bei einer runden Schraube nicht ins Gewicht. Die trilobuläre Schraube kann bei einer

nicht exakt parallelen Schnittebene unterschiedliche Mengen an Knochenkontakt aufweisen.

Infolge Resorption und Apposition wird die trilobuläre Schraube durch Knochen eingefasst. Beim Herausdrehen der Schraube wird das gebildete Gewebe in den aufgefüllten Zwischenräumen mit herausgedreht, wodurch große Ausdrehmomente auftreten könnten. Dies könnte eine mögliche Erklärung sein, warum eine trilobuläre Schraube beim Herausdrehen gebrochen ist. Dieses Schraubendesign stellt in der klinischen Anwendung keine Alternative zum runden Schraubendesign dar.

Bis hierher ist das Augenmerk auf das Einwachsverhalten der Schrauben gelegt worden. Wie verhält es sich aber nun mit der tatsächlichen Verankerung und damit dem Halt der Schrauben im Knochen? Der Hintergrund dieser Frage ist folgender: die Verankerung einer Schraube im Knochen hat Einfluss auf die Stabilität einer Fraktur sowie auf die Knochenheilung (Hou, SM 2004). Um die mechanische Verankerung einer Schraube und damit ihre Stabilität eines Implantates zu objektivieren, besteht die Möglichkeit, Eindreh- und Ausdrehmomente der Schrauben zu bestimmen.

Diese Untersuchung wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt. Es sind jedoch Angaben hierzu in der Literatur zu finden. Sun et. al. (1999) untersuchten das Knocheninterface von Titan- und Stahl-Schrauben, indem sie sowohl eine histomorphometrische als auch eine mechanische Evaluation durchführten. Sie konnten einerseits einen größeren direkten Knochenkontakt und andererseits auch ein höheres Ausdrehmoment für die Titan-Schraube gegenüber der Stahl-Schraube nachweisen.

Moroni et. al. (1999) erforschten die Schraubenverankerung im Knochen von drei unterschiedlich beschichteten Schrauben sowohl biomechanisch als auch histologisch, indem sie einerseits das Ausdrehmoment der Schraube andererseits den Anteil an direktem Schrauben-Knochen-Kontakt histomorphometrisch berechneten. Sie konnten zeigen, dass der Anteil an Knochenkontakt mit dem Ausdrehmoment korrelierte. Die Gruppe Schrauben, die den größten Anteil an direktem Knochenkontakt aufwies, zeigte auch

biomechanisch das größte Ausdrehmoment. Dies stimmt mit den erhobenen Daten von Gotfredsen et. al. überein (2000).

Albrektsson et. al. (1981) erklärten eine enge Beziehung zwischen Implantat und Knochen dahingehend, dass sie das morphologische Substrat für eine gute mechanische Stabilität darstellt. Sun et. al. (1999) merken dazu an, dass die höhere Knochenbindung die Widerstandsfähigkeit einer Schraube gegenüber Ausdrehkräften erhöhen und damit ihre Verankerung verbessern könnte.

In unserem Versuch konnte nachgewiesen werden, dass der Anteil an Knochenkontakt bei der runden Titan-Schraube größer war als bei den beiden PEEK-Schrauben. Anlehnend an die vorliegende Literatur ist es also durchaus möglich, dass die mechanische Verankerung der Titan-Schraube im Knochen besser ist als die der PEEK-Schraube, die ein histologisch vergleichbares Erscheinungsmuster zeigt wie das einer Stahl-Schraube.

Dennoch soll auch erwähnt werden, dass die Stabilität eines Implantates hinsichtlich des direkten Knochenkontaktes unterschiedlich in der Literatur bewertet wird. Einige Forscher sind der Meinung (Pazzaglia et. al., 1994; Hirai et. al., 2001), dass ein direkter Kontakt zwischen Metall und Knochen notwendig ist, um eine Implantatstabilität zu erlangen. Heidemann et. al. (2001) geben dagegen zu bedenken, dass ein enger Kontakt zwischen Gewinde und Knochen zu Schwierigkeiten bei der Schraubenentfernung führen kann.

Mit den erhobenen Daten lässt sich eine bessere Biokompatibilität und damit eine bessere Osseointegration der Titan Schraube nachweisen. Letztendlich kann die Frage, wie viel direkter Knochen-Implantat Kontakt notwendig ist, um eine ausreichende Verankerung zu erzielen und eine erfolgreiche Implantatfunktion zu gestatten, mit dieser Studie nicht geklärt werden.

#### **4.4 Remodelingzone**

Nachdem ein Material in den Knochen eingebracht worden ist, beginnt der Knochen mit Umbauvorgängen, die auch als „Bone remodeling“ bezeichnet werden. Knochenumbau und Knochenregeneration erfolgen über den Umbau des Havers'schen Systems.



Zur Evaluation von Umbauvorgängen am mineralisierten Gewebe haben sich besondere Farbmarkierungen bewährt. Die Fluoreszenzmarkierung erlaubt, neu gebildeten Knochen zeitlich zu identifizieren und quantitativ zu erfassen. Der zugrunde liegende Mechanismus stellt eine Chelatbildung der Fluorochrome mit Kalzium dar. Das Fluorochrom wird an die Oberfläche der neu gebildeten Hydroxylapatitkristalle gebunden. Ist die Konzentration im Blut entsprechend hoch, erfolgt eine Anlagerung an alle freien Knochenoberflächen, die Kontakt zur Zirkulation haben und an denen zum gleichen Zeitpunkt Mineralisationsvorgänge stattfinden.

Es scheint daher plausibel, die Anzahl der Osteone als Maß für die Knochenumbauvorgänge am mineralisierten, vitalen Gewebe auszuzählen.

Insgesamt scheint die von uns gewählte Art der Quantifizierung des Knochenumbaus in der Literatur wenig verbreitet (Jain et. al., 1999). Dennoch erachten wir die gewählte Methodik als sinnvoll, da sie durch recht einfache Mittel eine Beurteilung des Knochenumbaus gestattet.

Da in dieser Studie zu zwei Zeitpunkten zwei unterschiedliche Fluoreszenzmarkierungen eingesetzt wurden, konnte neben einer Momentaufnahme des Knochenumbaus auch der Ablauf der Regeneration und Neubildung beurteilt werden.

Die Datenerhebung ergab, dass weder in der Lokalisation (plattennah vs. plattenfern), noch in dem Schraubendesign (PEEK rund vs. PEEK trilobulär) oder im Material (Titan rund vs. PEEK rund) Unterschiede zu finden waren. Eine Veränderung im Knochenumbau von der 5. auf die 7. Woche konnte sowohl im Vergleich zwischen runder Titan- und runder PEEK-Schraube als auch zwischen runder PEEK- und trilobulärer PEEK-Schraube nicht gefunden werden.

Wie in der Einleitung beschrieben, sind die Umbauvorgänge durch Unterbrechungen der Blutversorgung oder Traumatisierung des Knochens bedingt. Insbesondere die Schädigung des Knochens durch die Hitzeentwicklung beim Bohrvorgang spielt eine entscheidende Rolle. Dabei ist das Ausmaß der Hitzenekrose am lebenden Gewebe von der Höhe der Temperatur und der Dauer der Einwirkung abhängig (Eitenmüller et. al., 1978).

Die Wärme führt zu einer Denaturierung von Enzymen und Proteinen. Derartige Zonen können biologisch nur verzögert reagieren, da die Nekrosezone eine Barriere darstellt, die zuerst abgebaut werden muss (Perren, 1995). Je größer der Umfang dieser Nekrose ist, desto länger beträgt die Dauer der Knochenregeneration (Schatzker, 1995, Fuchsberger, 1988). Mögliche Folgen der Unterbrechung der Blutzufuhr und der thermischen Schädigung stellt neben der beschriebenen Nekrosebildung auch die erhöhte Gefahr einer Infektion, einer verzögerten Heilung oder einer Implantatlockerung dar (Perren, 2002). Letztere ist durch die mangelnde Kraftübertragung des Implantates durch ausgeprägte Resorptionsvorgänge bedingt.

Daher wurden intraoperativ die Bohrvorgänge unter Kühlung durchgeführt, um thermische Schäden möglichst gering zu halten. Dennoch müssen bei der Beurteilung der Ergebnisse die Konsequenzen des intraoperativen Eingriffs berücksichtigt werden, so dass der Knochenumbau letztendlich nicht nur auf die Reaktion des Knochens auf das Material und die Biokompatibilität zurückgeführt werden darf (Hayakawa et. al., 2002).

Die Auswertungen des Remodelingprozesses erfolgten in der 5. und 7. Woche. Es konnten keine Unterschiede gefunden werden. Dies lässt sich dahingehend erklären, dass der Knochenumbau einen kontinuierlichen Prozess darstellt. Die geschädigten Zonen werden von gesunden Knochenbereichen her durch die Osteoklasten in einer Geschwindigkeit bis zu 50µm/ Tag abgebaut (Schenk, 1978). Es ist also möglich, dass die Markierung der Osteone zu einem Zeitpunkt stattgefunden hat, in der sich nicht die Anzahl verändert hat, wohl aber die Lokalisation der Osteone in der Nekrosezone.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist, dass das Maximum des Knochenumbaus in der 6. Woche stattgefunden hat und in der 5. bzw. 7. Woche entsprechende weniger Umbaueinheiten vorhanden waren. Eine kontinuierliche Beobachtung des Remodelingprozesses hat in dieser Studie allerdings nicht stattgefunden.

Darüber hinaus stellt die polychrome Sequenzmarkierung nur eine Momentaufnahme der Knochenumbauprozesse dar. Ihre Aussagekraft wird entscheidend vom biologischen Rhythmus der Stoffwechselfvorgänge des

Versuchstierskeletts beeinflusst (Eitenmüller et. al., 1978). In der vorliegenden Studie sind die Versuchstiere hinsichtlich Alter, Hormonstatus und Jahreszeit der Studiendurchführung übereinstimmend ausgewählt worden, so dass interindividuelle Schwankungen gering ausfallen sollten. Inwieweit sich die intraindividuellen Schwankungen im Knochenmetabolismus auswirken, kann nicht eindeutig geklärt werden.

Zusammenfassend sei erwähnt, dass das in der Studie evaluierte Knochenremodeling nicht allein auf das implantierte Material zurückgeführt werden darf. Eine Aussage, welchen Einfluss das verwendete Material alleine auf die Knochenumbauprozesse hat, kann nicht definitiv getroffen werden. Bedenkt man hingegen, dass die möglichen Einflussfaktoren in beiden Gruppen gleich waren, scheint kein Unterschied hinsichtlich des Materials und der darauf bezogenen Knochenreaktion zwischen den Gruppen zu bestehen.

#### **4.5 Osteotomiezone**

Als Maß für die Knochenheilung wurde der kalzifizierte Kallus im interfragmentären Bereich der Osteotomiezone mit dem KS 400<sup>®</sup> halbautomatisch berechnet. Die unterschiedlichen Grauwerte des kalzifizierten Kallus und des nicht kalzifizierten Gewebes konnten gut voneinander unterschieden werden. Diese Auswertungsmethode stellt lediglich eine Annäherung an den kalzifizierten Gewebeanteil dar, dennoch erschien uns die Methodik als angemessen, da sie zu bereits erhobenen Daten (Rohner et. al., 2004) Zusatzinformationen liefern sollte.

Zwischen den beiden Gruppen konnten hinsichtlich des verknöcherten Gewebes im Frakturspalt keine Unterschiede gefunden werden. Rohner et. al. (2004) beurteilten die Frakturheilung der Schafttibia in dieser Studie biomechanisch, indem sie die Torsionssteifigkeit und –festigkeit der Frakturzone mittels 4-Punkt-Biegung untersuchten und zur unbehandelten Tibia ins Verhältnis setzten. Sie fanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Frakturzone wurde des Weiteren qualitativ beurteilt. In beiden Gruppen fand sich eine unauffällige Frakturheilung mit vielen Knochenumbaeinheiten. Der

Frakturspalt war insgesamt gut knöchern durchwachsen. In allen Präparaten fanden sich Demarkationslinien. Sie beschreiben die mineralisierte Matrix, welche sich zwischen dem alten und neuen Knochen ablegt (Davies, 1998).

Die gefundenen Abriebpartikel könnten Artefakte darstellen, die während der Herstellung der Präparate entstanden sind. Einerseits finden sich die Abriebpartikel in gehäufter Anzahl an bestimmten Stellen und in einer Anordnung, die dem Lauf des Sägeblattes beim Schneidevorgang entspricht. Während des Schneidevorgangs könnten diese Partikel, die beim Herausdrehen der Schrauben für das biomechanische Testen entstanden sein könnten und dann zur histologischen Weiterverarbeitung mit in das MMA eingebettet worden sind, in den Schnitt gepresst worden sein. Des Weiteren wurden die Partikel im Bereich des vollständig kalifizierten Knochens gefunden ohne entzündliche Reaktionen aufzuzeigen. Sollten diese Partikel also keine Artefakte sein, behindern sie offenbar nicht die Knochenheilung.

Bei je einem Tier aus einer Gruppe wurde im distalen Bereich der plattenfernen Osteotomie eine Osteolyse beobachtet. Perren (1988) erklärte, dass die Sequestration als Resultat eines intensivierten Remodelings in der Gegenwart einer Infektion oder Entzündung auftreten kann. Entlang der Knochenumbauzone fand sich ein dichter Saum aus Osteoklasten. Der interfragmentäre Spalt wurde durch zell- und faserreiches Bindegewebe aufgefüllt. Zeichen einer Entzündung konnten aber in beiden Fällen nicht gefunden werden.

Claes et. al. (2002) merkten an, dass die Frakturheilung von zwei Voraussetzungen abhängt, zum einen von einer ausreichenden mechanischen Stabilität, zum anderen von einer guten Blutversorgung. Und auch Heitemeyer und Hierholzer (1992) wiesen darauf hin, dass operationstechnisch verursachte Vaskularisationsschäden nach Überschreiten einer Kompensationsgrenze den Zusammenbruch der Frakturheilungsvorgänge bewirken. Als Folgen träten aufwendig zu therapierende, sequestrierende Osteomyelitiden auf. Da die qualitative Beurteilung dieser Bereiche keinen Hinweis auf entzündliche Vorgänge zeigte, muss davon ausgegangen werden, dass der gesteigerte Knochenumbau als Folge der gestörten Blutversorgung zu betrachten ist.

Insbesondere auch deshalb, da beide Bereiche im distalen Knochenfragment lagen, in dem die Blutversorgung generell schlechter ist als im proximalen.

Eine gute knöcherne Durchbauung der Frakturzone ist wichtig für die Steifigkeit und Festigkeit des Knochens. Sie erhöht die Belastbarkeit des Knochens vor allem nach Implantatentfernung und minimiert die Gefahr einer Refraktur (Klaue et. al., 2000).

Es ist generell bekannt, dass die Steifigkeit einer Frakturfixation den Heilungsprozess einer Fraktur beeinflusst (Claes et. al., 1997). In Anbetracht der guten und insgesamt unauffälligen Frakturheilung darf davon ausgegangen werden, dass die Steifigkeit der Implantatmaterialien in beiden Gruppen ausreichend war, um eine Heilung der Osteotomie zu gewährleisten.



## 5 Schlussfolgerungen

Die Steifigkeit von Polymeren, welche im Vergleich zu Keramiken und Metallen dem Knochen in seinen mechanischen Eigenschaften wesentlich näher sind, kann einen Vorteil darstellen (Eschbach, 2000; Cook und Rust-Dawicki, 1995). Auch die Durchlässigkeit des Materials für Röntgenstrahlen ist in der Beurteilung der Implantatlage sicherlich von Vorteil.

Wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, ist das histomorphologische Erscheinungsbild der neu entwickelten kohlenstofffaserverstärkten PEEK-Osteosyntheseplatte in Hinblick auf die Knochenheilung, auf die Reaktionen im umliegenden Weichteilmantel und die Knochenumbauvorgänge vergleichbar mit der in der Klinik eingesetzten Titan-Platte.

In Anbetracht der Tatsache, dass das Titan Material wesentlich besser in den Knochen integriert wird als das PEEK Material, wäre es von Interesse, Ausdrehmomente der Schrauben zu bestimmen, um die Knochenverankerung der Implantate zu objektivieren. Eine Titanbeschichtung der PEEK Materialien könnte unter Umständen die Biokompatibilität und damit die Integration in den Knochen erhöhen.

Die Untersuchung der trilobulären Schraube wies einen eher exploratorischen Charakter auf. Angesichts der Resultate drängt sich ein weiteres Verfolgen dieser Idee nicht auf.

Darüber hinaus wäre es interessant zu wissen, wie sich die PEEK Materialien im Vergleich zu Stahl Implantaten biomechanisch und histomorphologisch verhalten. Diese Materialien machen, wie eingangs erwähnt, einen Großteil der in der Klinik verwendeten Implantate aus (Johansson et. al., 1992).

Langfristige Festigkeit, Steifigkeit, Stabilität und eine ausreichende Toleranz durch das umliegende Gewebe ohne toxische, allergische oder entzündliche Reaktion (Biokompatibilität) sind wichtige Kriterien, die Polymere als erfolgreiche Implantate in der Knochenchirurgie aufweisen müssen (Eschbach, 2000). In der Regel werden in der Klinik Implantate frühestens nach einem Jahr entfernt. Daher erscheint es sinnvoll, Langzeituntersuchungen der neu

entwickelten Platte durchzuführen, um mögliche Materialveränderung oder Gewebereaktionen beobachten und beurteilen zu können.

Ein weiterer Aspekt, der untersucht werden sollte, ist eine Beurteilung der Frakturheilung bei einem größeren Defekt als 0,6mm. Es ist ein häufiges Erscheinungsbild im klinischen Alltag, dass Frakturen nicht in dieser exzellenten Form adaptiert werden können. Es könnte sich hier zeigen, dass das PEEK-Material aufgrund der dem Knochen ähnlicheren mechanischen Eigenschaften (Eschbach, 2000) Vorteile gegenüber der Titanplatte aufweisen könnte (Wenz et. al., 1990).

Die Vorteile, die die neu entwickelte Snake Plate aufweist sind von klinischem Interesse und sollten weiterhin verfolgt werden. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen dürfen dennoch nicht außer Acht gelassen werden, um Aspekte, die in dieser Studie nicht berücksichtigt werden konnten, eingehend zu beleuchten und zu beurteilen. Hierzu zählen neben den bereits erwähnten Punkten die Beurteilung des Einwachsverhaltens der Schraube bei Veränderung der Oberflächenstruktur, Verwendung von anderen Legierungen, Bestimmung von Ein- und Ausdrehmomenten, um eine Verankerung im Knochen zu objektivieren und längere Studiendauern, um die Biokompatibilität des Materials eingehender beurteilen zu können.



## 6 Zusammenfassung

Die Snake Plate ist ein im Composite Flow Moulding Verfahren (CFM) aus endlosen Kohlenstofffasern und PEEK (CF/P) hergestelltes neues Implantat für die Frakturbehandlung. Besondere Merkmale sind hohe Formbeständigkeit, konvergierende, winkelstabile Schrauben sowie eine völlige Strahlendurchlässigkeit. Integrierte Tantalfäden machen die Platte artefaktfrei radiologisch sichtbar. Ziel dieser *in vivo* Studie war ein Vergleich des Heilungsverlaufes zwischen der 7-Loch Snake Plate und der bereits klinische verwendeten 7-Loch LCP.

Die Tiere wurden in 2 Gruppen (n=6) zufällig aufgeteilt. Eine 0,6mm breite Osteotomie der rechten Schafstibia wurde mit der Snake Plate bzw. der LCP und 6 winkelstabilen Schrauben versorgt. Zur postoperativen Fluoreszenzmarkierung des Kalzifizierungsprozesses erhielten die Tiere in der 5. Woche Xylenol Orange und in der 7. Woche Calcein Grün.

Die Makrophagen/Histiozyten- Schichtdicke des Weichteilgewebes wurde computerunterstützt semiquantitativ vermessen. Eine qualitative Beurteilung der Gewebzonen und der Sentinel Lymphknoten folgte.

Der Kalzifizierungsprozess in der Osteotomiezone wurde computerunterstützt quantitativ erfasst und qualitativ beurteilt.

Die Osseointegration der Schrauben wurde quantifiziert, indem der prozentuale direkte Schrauben-Knochen-Kontakt computerunterstützt berechnet wurde.

Die Knochenumbauvorgänge im Bereich des Schrauben-Knochen-Interfaces wurden erfasst, indem die Anzahl der Osteone gezählt und ihre Tiefe in den Bereich der Kortikalis errechnet wurde.

Es ergaben sich zwischen den Gruppen hinsichtlich der semiquantitativen Ausmessung der Makrophagen-Histiozyten-Schichtdicke keine Unterschiede.

Die zelluläre Zusammensetzung im plattennahen Weichteilgewebe zeigte keine Unterschiede. Abriebpartikel wurden in den Sentinel-Lymphknoten nicht gefunden.

Zwischen den Gruppen zeigten sich keine Unterschiede im Ausmaß des kalzifizierten Kallusgewebes im Osteotomiespalt. Die knöcherne Überbrückung der Frakturzone war plattennah weiter fortgeschritten als plattenfern. Die qualitative Beurteilung war unauffällig und in beiden Gruppen ähnlich weit fortgeschritten.

In der Beurteilung des Knochenumbauprozesses konnten zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede gefunden werden. Auch im zeitlichen Verlauf der Heilung zeigten sich in beiden Gruppen keine Unterschiede.

Die Titan-Schrauben wiesen eine signifikant höhere direkte Knochen-Kontakt Zone auf als die PEEK-Schrauben.

Im Allgemeinen zeigt sich das Gewebe sowohl im Kontakt mit den Kohlefaserimplantaten als auch mit den Titanimplantaten reizarm und ohne die bei Entzündungen üblichen zellulären Reaktionen.

Die biologischen und mechanischen Bedingungen der beiden Plattenarten müssen offensichtlich ähnlich sein, da die Frakturheilung in beiden Gruppen gut fortgeschritten war.

Der geringere direkte Knochenanteil der PEEK-Schraube ist wahrscheinlich materialbedingt. Es ist bekannt, dass Knochenzellen sich direkt auf Titanmaterialien ablagern können, wodurch das Einwachsverhalten in den Knochen begünstigt werden kann. Einen Einfluss der unterschiedlichen Biokompatibilitäten der Implantatmaterialien auf die Knochenumbauprozesse im Bereich des Schrauben-Knochen-Interfaces konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Verbesserung des Interface zwischen Knochen und Implantat ist immer noch ein ungelöstes Problem. Ziel ist es, eine geeignete Umgebung zu schaffen, durch die das natürliche Potential des Knochens zur Regeneration stimuliert und maximiert werden kann.

In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob die Biokompatibilität der neu entwickelten PEEK-Schraube durch unterschiedliche Oberflächenbehandlungen, beispielsweise mit Titan, erhöht werden kann und daraus eine bessere Osseointegration erzielt werden könnte.

## 7 Literaturübersicht

- Aerssens J, Boonen S, Lowet G, Dequeker J: Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670, 1998.
- Albert K, Schledjewski R, Harbaugh M, Bleser S, Jamison R, Friedrich K: Characterization of wear in composite material orthopaedic implants. Part II: The implant/bone interface. *Biomed.Mater.Eng* 4:199-211, 1994.
- Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J: Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop.Scand.* 52:155-170, 1981.
- Albrektsson T, Hansson HA: An ultrastructural characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless steel surfaces. *Biomaterials* 7:201-205, 1986.
- Albrektsson T, Johansson C: Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur.Spine J.*, 10 Suppl 2:S96-101, 2001.
- Bader R, Steinhäuser E, Rechl H, Siebels W, Mittelmeier W, Gradinger R: Kohlenstofffaserverstärkte Kunststoffe als Implantatwerkstoff. *Orthopäde* 32:32-40, 2003.
- Bähr W: Pretapped and self-tapping screws in the human midface. Torque measurements and bone screw interface. *Int.J.Oral Maxillofac.Surg.* 19:51-53, 1990.
- Baidya KP, Ramakrishna S, Rahman M, Ritchie A: Quantitative radiographic analysis of fiber reinforced polymer composites. *J.Biomater.Appl.* 15:279-289, 2001.
- Black J: Systemic effects of biomaterials. *Biomaterials* 5:11-18, 1984.
- Boss JH, Shajrawi I, Mendes DG: The nature of the bone-implant interface. The lessons learned from implant retrieval and analysis in man and experimental animal. *Med.Prog.Technol.* 20:119-142, 1994.
- Briem D, Strametz S, Schroder K, Meenen NM, Lehmann W, Linhart W, Ohl A, Rueger JM: Response of primary fibroblasts and osteoblasts to plasma treated polyetheretherketone (PEEK) surfaces. *J.Mater.Sci.Mater.Med.* 16:671-677, 2005.
- Burian B, Wimmer MA, Kunze J, Sprecher CM, Pennekamp PH, von Engelhardt LV, Diedrich O, Kraft CN: [Systemic spread of wear debris--an in-vivo study]. *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.* 144:539-544, 2006.

- Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H: Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J.Biomed.Mater.Res.* 25:889-902, 1991.
- Campbell CE, von Recum AF: Microtopography and soft tissue response. *J.Invest Surg.* 2:51-74, 1989.
- Cannas M, Bosetti M, Navone R: A method for histomorphometric characterization of a peri-implantar new formed tissue to biomaterials. *Ital.J.Anat.Embryol.* 100 Suppl 1:605-12, 1995.
- Carlsson L, Rostlund T, Albrektsson B, Albrektsson T, Branemark PI: Osseointegration of titanium implants. *Acta Orthop.Scand.* 57:285-289, 1986.
- Carr AB, Larsen PE, Gerard DA: Histomorphometric comparison of implant anchorage for two types of dental implants after 3 and 6 months' healing in baboon jaws. *J.Prosthet.Dent.* 85:276-280, 2001.
- Cho DY, Liao WR, Lee WY, Liu JT, Chiu CL, Sheu PC: Preliminary experience using a polyetheretherketone (PEEK) cage in the treatment of cervical disc disease. *Neurosurgery* 51:1343-1349, 2002.
- Christensen FB, Dalstra M, Sejling F, Overgaard S, Bunger C: Titanium-alloy enhances bone-pedicle screw fixation: mechanical and histomorphometrical results of titanium-alloy versus stainless steel. *Eur.Spine J.* 9:97-103, 2000.
- Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ: Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J.Orthop.Res.* 15:577-584, 1997.
- Claes L, Eckert-Hubner K, Augat P: The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *J.Orthop.Res.* 20:1099-1105, 2002.
- Clokic CM, Warshawsky H: Morphologic and radioautographic studies of bone formation in relation to titanium implants using the rat tibia as a model. *Int.J.Oral Maxillofac.Implants.* 10:155-165, 1995.
- Cook SD, Rust-Dawicki AM: Preliminary evaluation of titanium-coated PEEK dental implants. *J.Oral Implantol.* 21:176-181, 1995.
- Danis R: Theorie et pratique de l'osteosynthese. *Masson & Cie.* Editeurs Paris, 1949.
- Davies JE, Lowenberg B, Shiga A: The bone-titanium interface in vitro. *J.Biomed.Mater.Res.* 24:1289-1306, 1990.
- Davies JE: Mechanisms of endosseous integration. *Int.J.Prostodont.* 11:391-401, 1998.
- Disegi JA, Wyss H: Implant materials for fracture fixation: a clinical perspective. *Orthopedics* 12:75-79, 1989.

- Disegi JA: Titanium alloys for fracture fixation implants. *Injury* 31 Suppl 4:14-7, 2000.
- Disegi JA, Eschbach L: Stainless steel in bone surgery. *Injury* 31 Suppl 4:2-6, 2000.
- Eitenmüller J, Eisen E, Reichmann W: Temperaturbedingte Veränderungen und Reaktionen des Knochens beim Anlegen von Bohrlöchern zur Durchführung von Osteosynthesen. *Leitz.Mitt.Wiss.Techn.* 7 4:104-110, 1978.
- Eitenmüller J, Schmickal T, David A, Muhr G: Vergleichende Untersuchungen über das Anwachsverhalten und die Knochenhaftung verschiedener Implantatwerkstoffe. *Unfallchirurg* 93:405-411, 1990.
- Eschbach L: Nonresorbable polymers in bone surgery. *Injury* 31 Suppl 4:22-27, 2000.
- Fini M, Savarino L, Nicoli AN, Martini L, Giavaresi G, Rizzi G, Martini D, Ruggeri A, Giunti A, Giardino R: Biomechanical and histomorphometric investigations on two morphologically differing titanium surfaces with and without fluorohydroxyapatite coating: an experimental study in sheep tibiae. *Biomaterials* 24:3183-3192, 2003.
- Frigg R: Locking Compression Plate (LCP). An osteosynthesis plate based on the Dynamic Compression Plate and the Point Contact Fixator (PC-Fix). *Injury* 32 Suppl 2:63-66, 2001.
- Frost HM: The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin.Orthop.* 294-309, 1989.
- Frost HM: The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clin.Orthop.* 283-293, 1989.
- Fuchsberger A: Die schädigende Temperatur bei der spanenden Knochenbearbeitung. *Unfallchirurgie* 14:173-183, 1988.
- Gassel F, Wagner UA, Kraft C, Conrads P, Schmitt O: Histozytologische Untersuchungen der lokalen Weichteilreaktionen auf Metallimplantate anhand eosinophiler Granulozyten. *Z.Orthop.Grenzb.* 140:90-94, 2002.
- Giavaresi G, Fini M, Cigada A, Chiesa R, Rondelli G, Rimondini L, Torricelli P, Aldini NN, Giardino R: Mechanical and histomorphometric evaluations of titanium implants with different surface treatments inserted in sheep cortical bone. *Biomaterials* 24:1583-1594, 2003.
- Gogolewski S: Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery. *Injury* 31 Suppl 4:28-32:2000.
- Goldberg VM, Jinno T: The bone-implant interface: a dynamic surface. *J.Long.Term.Eff.Med.Implants.* 9:11-21, 1999.

- Gotfredsen K, Berglundh T, Lindhe J: Anchorage of titanium implants with different surface characteristics: an experimental study in rabbits. *Clin. Implant. Dent. Relat Res.* 2:120-128, 2000.
- Hayakawa T, Kiba H, Yasuda S, Yamamoto H, Nemoto K: A histologic and histomorphometric evaluation of two types of retrieved human titanium implants. *Int. J. Periodontics. Restorative. Dent.* 22:164-171, 2002.
- Heidemann W, Gerlach KL, Grobel KH, Kollner HG. [Effect of the diameter of various bore holes on retention of osteosynthesis screws]. *Mund Kiefer Gesichtschir.*; 2:136-140, 1998.
- Heidemann W, Terheyden H, Gerlach KL: Analysis of the osseous/metal interface of drill free screws and self-tapping screws. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 29:69-74, 2001.
- Heidemann W, Terheyden H, Gerlach KL: [In vivo studies of screw-bone contact of drill-free screws and conventional self-tapping screws]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 5:17-21, 2001.
- Heitemeyer U, Hierholzer G: Die Beachtung der Biologie bei der Plattenosteosynthese. *OP. Journal.* 8 1:30-36, 1992.
- Hierholzer S, Hierholzer G: Untersuchungen zur Metallallergie nach Osteosynthesen. *Unfallchirurgie* 8:347-352, 1982.
- Hirai H, Okumura A, Goto M, Katsuki T: Histologic study of the bone adjacent to titanium bone screws used for mandibular fracture treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 59:531-537, 2001.
- Hobkirk JA: Endosseous implants: the host-implant surface. *Ann. Acad. Med. Singapore* 15:403-408, 1986.
- Hou SM, Hsu CC, Wang JL, Chao CK, Lin J: Mechanical tests and finite element models for bone holding power of tibial locking screws. *Clin. Biomech. (Bristol., Avon.)* 19:738-745, 2004.
- Ivanoff CJ, Sennerby L, Lekholm U: Influence of mono- and bicortical anchorage on the integration of titanium implants. A study in the rabbit tibia. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 25:229-235, 1996.
- Jain R, Podworny N, Hearn T, Anderson GI, Schemitsch EH: Effect of stainless steel and titanium low-contact dynamic compression plate application on the vascularity and mechanical properties of cortical bone after fracture. *J. Orthop. Trauma* 11:490-495, 1997.
- Jain R, Podworny N, Hupel TM, Weinberg J, Schemitsch EH: Influence of plate design on cortical bone perfusion and fracture healing in canine segmental tibial fractures. *J. Orthop. Trauma* 13:178-186, 1999.
- Jockisch KA, Brown SA, Bauer TW, Merritt K: Biological response to chopped-carbon-fiber-reinforced peek. *J. Biomed. Mater. Res.* 26:133-146, 1992.

- Johansson C, Albrektsson T, Roos A: A biomechanical and histomorphometric comparison between different types of bone implants evaluated in a rabbit model. *Eur.J.Exp.Musculoskel.Res.* 1:51-61, 1992.
- Johansson CB, Sennerby L, Albrektsson T: A removal torque and histomorphometric study of bone tissue reactions to commercially pure titanium and Vitallium implants. *Int.J.Oral Maxillofac.Implants.* 6:437-441, 1991.
- Johansson CB, Albrektsson T: A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin.Oral Implants.Res.* 2:24-29, 1991.
- Katzer A, Marquardt H, Westendorf J, Wening JV, von Foerster G: Polyetheretherketone--cytotoxicity and mutagenicity in vitro. *Biomaterials* 23:1749-1759, 2002.
- Kawahara H: Cellular responses to implant materials: biological, physical and chemical factors. *Int.Dent.J.* 33:350-375, 1983.
- Keller JC: Physical and biological characteristics of implant materials. *Adv.Dent.Res.* 13:5-7, 1999.
- Kim JW, Ahn SJ, Chang YI: Histomorphometric and mechanical analyses of the drill-free screw as orthodontic anchorage. *Am.J.Orthod.Dentofacial Orthop.* 128:190-194, 2005.
- Klaue K, Fengels I, Perren SM: Long-term effects of plate osteosynthesis: comparison of four different plates. *Injury* 31 Suppl 2:51-62, 2000.
- Labitzke R: Von der "Knochennaht" zu zeitgenössischen Osteosynthesen- eine Chronologie. *Chirurg* 66:452-458, 1995.
- Lavelle CL, Wedgwood D, Love WB: Some advances in endosseous implants. *J.Oral Rehabil.* 8:319-331, 1981.
- LeGeros RZ, Craig RG: Strategies to affect bone remodeling: osteointegration. *J.Bone Miner.Res.* 8 Suppl 2:583-596, 1993.
- Leonhardt H: Stützgewebe. In: *Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen, Band 3*, ed by H Leonhardt, 1990, pp 132-154.
- Linder L, Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Ivarsson B, Jonsson U, Lundstrom I: Electron microscopic analysis of the bone-titanium interface. *Acta Orthop.Scand.* 54:45-52, 1983.
- Luhr HG: Entwicklung der modernen Osteosynthese. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 4 Suppl 1:84-90, 2000.
- Masuda T, Yliheikkila PK, Felton DA, Cooper LF: Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies. *Int.J.Oral Maxillofac.Implants.* 13:17-29, 1998.
- McKibbin B: The biology of fracture healing in long bones. *J.Bone Joint Surg.Br.* 60:150-162, 1978.

- Messmer P, Regazzoni P, Gross T: Neue Stabilisierungsverfahren an der proximalen Tibia (LISS/LCP). *Ther.Umsch.* 60:762-767, 2003.
- Miclau T, Martin RE: The evolution of modern plate osteosynthesis. *Injury* 28 Suppl 1:3-6, 1997.
- Millar BG, Frame JW, Browne RM: A histological study of stainless steel and titanium screws in bone. *Br.J.Oral Maxillofac.Surg.* 28:92-95, 1990.
- Moroni A, Faldini C, Chilo V, Rocca M, Stea S, Giannini S: The effect of surface material and roughness on bone screw stability. *J.Orthop.Trauma* 13:477-482, 1999.
- Moroni A, Faldini C, Rocca M, Stea S, Giannini S: Improvement of the bone-screw interface strength with hydroxyapatite-coated and titanium-coated AO/ASIF cortical screws. *J.Orthop.Trauma* 16:257-263, 2002.
- Morrison C, Macnair R, MacDonald C, Wykman A, Goldie I, Grant MH: In vitro biocompatibility testing of polymers for orthopaedic implants using cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biomaterials* 16:987-992, 1995.
- Niemeyer, Sudkamp NP: Principles and clinical application of the locking compression plate (LCP). *Acta Chir Orthop.Traumatol.Cech.* 73:221-228, 2006.
- Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clin.Orthop.*, 56-56, 1998.
- Ott SM: Histomorphometric analysis of bone remodeling. In: *Principles of bone biology*, ed by JP Bilezikian, LG Raisz, GA Rodan, San Diego, Academic Press, 1996, pp 303-319.
- Parr JA, Young T, Dunn-Jena P, Garetto LP: Histomorphometrical analysis of the bone-implant interface: comparison of microradiography and brightfield microscopy. *Biomaterials* 17:1921-1926, 1996.
- Pazzaglia UE, Bernini F, Zatti G, Di Nucci A: Histology of the metal-bone interface: interpretation of plastic embedded slides. *Biomaterials* 15:273-277, 1994.
- Peluso G, Ambrosio L, Cinquegrani M, Nicolais L, Saiello S, Tajana G: Rat peritoneal immune response to carbon fibre reinforced epoxy composite implants. *Biomaterials* 12:231-235, 1991.
- Perren S, Cordey J, Rahn B, Gautier E, Schneider E: Early temporary porosis of bone induced by internal fixation implants. A reaction to necrosis, not to stress protection. *Clin.Orthop.* 232:139-151, 1988.
- Perren SM: The concept of biological plating using the limited contact-dynamic compression plate (LC-DCP). Scientific background, design and application. *Injury* 22 Suppl 1:1-41, 1991.
- Perren SM: Biomechanische Reaktion des Kochens auf intra- und extramedulläre Kraftträger: Die Bedeutung des Implantatkontakts. *Orthopäde* 24:402-408, 1995.



- Perren SM: Evolution of the internal fixation of long bone fractures. The scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology. *J.Bone Joint Surg.Br.* 84:1093-1110, 2002.
- Pohler OE: Unalloyed titanium for implants in bone surgery. *Injury* 31 Suppl 4:7-13, 2000.
- Prokop A, Skouras E, Jubel A, Helling KJ, Rehm KE: Neue winkelstabile Plattensysteme - Erste Anwendungserfahrungen mit der Locking Compression Plate. *Chir Praxis* 60:665-673, 2002.
- Puleo DA, Nanci A: Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials* 20:2311-2321, 1999.
- Rahn B, Perren S: Xylenol orange, a fluorochrome useful in polychrome sequential labelling of calcifying tissue. *Stain Technol.* 46 3:125-129, 1971.
- Rahn B: Die polychrome Sequenzmarkierung des Knochens. *Nova.Acta Leopoldina.* 44 223:249-255, 1976.
- Rahn B, Bacellar F, Trapp L, Perren S: Methode zur Fluoreszenz-Morphometrie des Knochenanbaus. *Aktuel.Traumatol.* 10:109-115, 1980.
- Rahn BA: Osteosynthese und Knochenreaktion. In: *Benninghoff: Makro und Mikroanatomie des Menschen Band 1*, ed by J Staubesand, 1985, pp 213-221.
- Rahn BA: Knochengewebe. In: *Anatomie: Makro und Mikroanatomie des Menschen; Band 1*, ed by J Staubesand, 1985, pp 139-153.
- Riede U-N: Störung des Zellwachstums. In: *Allgemeine und spezielle Pathologie*, ed by Riede U.-N., Schaefer H.-E., 1999, pp 329-343.
- Rohner, B, Wieling, R, Magerl, F, Schneider, E, and Steiner, A: Performance of a composite flow moulded carbon fibre reinforced implant. *2004 Thesis/Dissertation*
- Ruedi TP, Murphy WM: *AO Prinzipien des Frakturmanagements*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2003.
- Schatzker J, Sanderson R, Murnaghan JP: The holding power of orthopedic screws in vivo. *Clin.Orthop.* 115-126, 1975.
- Schatzker J, Horne JG, Sumner-Smith G: The effect of movement on the holding power of screws in bone. *Clin.Orthop.* 257-262, 1975.
- Schatzker J: Osseointegration of metal. *Can.J.Surg.* 38 Suppl 1:49-54, 1995.
- Schenk R: Zur Histologie der primären Knochenheilung; Modifikationen und Grenzen der Spaltheilung in Abhängigkeit von der Defektgröße. *Unfallheilkunde* 80, 155-160 1977.
- Schenk R: Die Histologie der primären Knochenheilung im Lichte neuer Konzeptionen über den Knochenumbau. *Unfallheilkunde* 81, 219-227 1978.

- Schmelzeisen H: Der Bohrvorgang in der Kortikalis. *Hefte zur Unfallheilkunde*. 209:1-100, 1990.
- Schmelzeisen H: Thermischen Schäden bei der Osteosynthese. *OP.Journal*. 8 1:26-29, 1992.
- Schreiner U, Schwarz M, Scheller G, Schroeder-Boersch H, Jani L: Knöchernes Einwachsverhalten von Probekörpern aus kohlefaserverstärktem Kunststoff. *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb*. 138:540-543, 2000.
- Siar CH, Toh CG, Romanos G, Swaminathan D, Ong AH, Yaacob H, Nentwig GH: Peri-implant soft tissue integration of immediately loaded implants in the posterior macaque mandible: a histomorphometric study. *J.Periodontol*. 74:571-578, 2003.
- Sommer C, Gautier E: Stellenwert und Vorteil neuer winkelstabiler Implantate bei Schafffrakturen (LCP vs. Nagel). *Ther.Umsch*. 60:751-756, 2003.
- Staubesand J: *Benninghoff Anatomie - Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen - Cytologie, Histologie, allgemeine Anatomie und Anatomie des Bewegungsapparates*. Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore, 1985.
- Stoffel K, Klaue K, Perren SM: Functional load of plates in fracture fixation in vivo and its correlate in bone healing. *Injury* 31 Suppl 2:37-50, 2000.
- Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G, Gachter A, Kuster MS: Biomechanical testing of the LCP--how can stability in locked internal fixators be controlled? *Injury* 34 Suppl 2:B11-B19, 2003.
- Sun C, Huang G, Christensen FB, Dalstra M, Overgaard S, Bunger C: Mechanical and histological analysis of bone-pedicle screw interface in vivo: titanium versus stainless steel. *Chin Med.J.(Engl.)* 112:456-460, 1999.
- Tillmann B: Skelettsystem. In: *Rauber/ Kopsch Anatomie des Menschen - Lehrbuch und Atlas - Band 1 Bewegungsapparat*, ed by B Tillmann, G Töndury, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1987, pp 51-89.
- Tognini, Roger Roland: Das Composite-Fliesspressen: ein neues Verfahren zur Net-Shape-Fertigung von edlosfaserverstärkten Bauteilen mit themoplastischer Matrix dargestellt am Beispiel einer Schraube für die translaminäre Wirbelfixation. 2001. *Thesis/Dissertation*
- Toth JM, Wang M, Estes BT, Scifert JL, Seim HB, III, Turner AS: Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications. *Biomaterials* 27:324-334, 2006.
- Uthoff HK, Bardos DI, Liskova-Kiar M: The advantages of titanium alloy over stainless steel plates for the internal fixation of fractures. An experimental study in dogs. *J.Bone Joint Surg.Br*. 63:427-484, 1981.
- Ungersböck A, Schlegel U, Rahn BA: A method for quantitative histomorphometric evaluation of soft tissue reactions to implants. *J.Mat.Sci:Mat Med* 5:557-562, 1994.

- Ungersböck A, Pohler O, Perren SM: Evaluation of the soft tissue interface at titanium implants with different surface treatments: experimental study on rabbits. *Biomed.Mater.Eng* 4:317-325, 1994.
- Ungersböck A, Pohler OE, Perren SM: Evaluation of soft tissue reactions at the interface of titanium limited contact dynamic compression plate implants with different surface treatments: an experimental sheep study. *Biomaterials* 17:797-806, 1996.
- Velich N, Nemeth Z, Suba C, Szabo G: Removal of titanium plates coated with anodic titanium oxide ceramic: retrospective study. *J.Craniofac.Surg.* 13:636-640, 2002.
- Wachter R, Stoll P: Sind Stahlschrauben mit Titanplatten kombinierbar? Hartschlifftechnik und REM im Tierexperiment. *Dtsch.Z.Mund Kiefer Gesichtschir.* 15:275-284, 1991.
- Wagner M, Frigg R: Locking compression plate (LCP): ein neuer AO Standard. *OP-Journal Georg Thieme Verlag Stuttgart* 238-243, 2000.
- Wennerberg A, Albrektsson T, Andersson B, Krol JJ: A histomorphometric and removal torque study of screw-shaped titanium implants with three different surface topographies. *Clin.Oral Implants.Res.* 6:24-30, 1995.
- Wenz LM, Merritt K, Brown SA, Moet A, Steffee AD: In vitro biocompatibility of polyetheretherketone and polysulfone composites. *J.Biomed.Mater.Res.* 24:207-215, 1990.
- Williams D: The golden anniversary of titanium biomaterials. *Med.Device Technol.* 12:8-11, 2001.
- Wintermantel E, Ha SW: *Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen - Implantate für Medizin und Umwelt.* Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1998.
- Wolter D, Zimmer W: *Die Plattenosteosynthese und ihre Konkurrenzverfahren. Von Hansmann bis Ilisarow.* Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1991.
- Zoltie N, Katsaros J, Tan E: The sheep as a model for grade III human tibial trauma. *J Reconstr Microsurg* 4:399-402, 1988.



## Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christian Hendrich möchte ich für die stets gute Betreuung und die mit der Korrektur verbundenen Mühen dieser Dissertation danken. Bei Herrn Prof. Dr. med. Rainer H. Meffert bedanke ich mich für die Bereitschaft, kurzfristig das Korreferat zu übernehmen.

Der Firma icotec (Altstätten, Schweiz) sei für die Bereitstellung des Implantatmaterials gedankt sowie Herrn Prof. Dr. med. Friedrich Magerl für die Auskünfte und Anregungen für meine Arbeit.

Über die Möglichkeit in der Arbeitsgruppe „Experimental Surgery“ des AO Forschungsinstituts in Davos, Schweiz, arbeiten zu können, habe ich mich sehr gefreut. Herr Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Berton Rahn stand mir gerade in schwierigen Situationen mit Rat und Tat zur Seite und hat mich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit unermüdlich begleitet. Mein großer Dank gilt Dipl.-Ing. Christoph Sprecher, der mich bei der Datenauswertung und der Erstellung der vorliegenden Promotionsschrift unterstützte. PhD Dominik Pfluger übernahm freundlicherweise die statistische Bewertung dieser Arbeit. Jan-Piet Imken danke ich herzlich für die Erstellung der Schemazeichnungen. Dipl.-med.-Ing. Urs Schlegel konnte mir durch seinen großen Erfahrungsschatz manches Mal weiterhelfen.

Für die Unterstützung in dieser für mich nicht immer einfachen Zeit danke ich insbesondere meinen Freunden Ursula Egbers, Kathrin Eschrich und Hans Drexl.

Mein überaus großer Dank gilt meinen Eltern, die mir diesen Aufenthalt ermöglichten und mich auf meinem bisherigen Lebensweg beständig begleitet haben.



# Curriculum vitae

Name: Katharina Maria Rey  
Geburtsdatum: 13.08.1979  
Geburtsort: Mainz  
Wohnort: Josefplatz 6; 97080 Würzburg

Schulische Ausbildung:  
1986 – 1992 Grundschule Haste und Orientierungsstufe  
Thomas- Morus in Osnabrück  
1992 – 1999 Gymnasium St. Angela in Osnabrück

Studium:  
1999 – 2001 Studium der Humanmedizin an der  
Medizinischen Hochschule Hannover  
Sommer 2001 Physikum  
2001 - 2006 Studium der Humanmedizin an der Julius-  
Maximilians-Universität Würzburg  
Sommer 2002 1. Staatsexamen  
Frühjahr 2005 2. Staatsexamen  
Herbst 2006 3. Staatsexamen

Wissenschaftliche Arbeiten:  
Juli 2003 bis November 2003 Doktorandin am AO Forschungsinstitut in  
Davos, Schweiz

Klinische Tätigkeiten:  
seit Januar 2007 Assistenzärztin im Pathologischen Institut des  
Klinikums Osnabrück bei Prof. Dr. R. Krech