

Aus der Klinik und Polikliniken für Zahn- Mund- und
Kieferkrankheiten der Universität Würzburg

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Plastische Operationen
des HELIOS Klinikums Erfurt

Chefarzt: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Pistner

**Histologische Untersuchungen zum
biologischen Verhalten
verschiedener Modifikationen
eines Calcium-Phosphat-Zementes im
Femur und Muskel der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Kay-Alexander Braxein
aus Erfurt

Würzburg, Januar 2006

Referent: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Hans Pistner
Koreferent: Prof. Dr.-Ing. Roger Thull
Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 08.06.2007

Der Promovend ist Arzt.

Meinen Eltern gewidmet

Gliederung der Arbeit/ Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1. Hintergrund: Organersatz in der modernen Medizin	1
1.2. Fragestellung und Ziel dieser Studie	6
1.3. Anforderungen an ein ideales Knochenersatzmaterial	7
1.4. Derzeit angewandte Biomaterialien für den Knochenersatz	11
1.4.1. Granulate/Festkörper	12
1.4.2. Calciumphosphatzemente (CPZ)	14
1.4.3. Pasten/ Wässrige Suspensionen	17
1.4.4. Biogläser/ Glaskeramiken	18
1.4.5. Polymere	19
1.4.6. Metalle	24
1.4.7. Organische Materialien	27
1.4.8. Kompositmaterialien	29
1.4.9. Weitere alternative Werkstoffe und Verfahren	30
2. Material und Methode	31
2.1. Tierexperimentelle Untersuchungen/ Tiermodell	31
2.2. Vergleichene Materialien/ Studiendesign	32
2.3. Versuchsverlauf/ Zeitplan	32
2.4. Trenddünnschlifftechnik nach Donath	33
2.5. Histologische Techniken für Paraffinschnitte	36
2.6. Färbetechniken für Trenddünnschliffe und Paraffinschnitte	38
2.6.1. Hämatoxylin-Eosin-Färbung	38
2.6.2. Toluidinblau-Färbung nach Tunnat et al.	39
2.6.3. Trichrom-Färbung nach Masson-Goldner	39
3. Ergebnisse der histomorphologischen Auswertung	42
3.1. Unentkalkte Trenddünnschliffe der Knochenpräparate	42
3.1.1. Calcium-Phosphat-Zement- (BoneSource®-) Gruppe im Knochen	42
3.1.2. Knochenkollagen- (Colloss®-) Gruppe im Knochen	46
3.1.3. Tricalciumphosphat- (BioBase®-) Gruppe im Knochen	52
3.1.4. Polymethylmethacrylat- (Palacos®-) Gruppe im Knochen	57
3.1.5. Leerdefekt- (Gelatine-) Gruppe im Knochen	61
3.1.6. Kontrollgruppe im Knochen	65
3.2. Unentkalkte Trenddünnschliffe der Muskelpräparate	70
3.2.1. Calcium-Phosphat-Zement- (BoneSource®-) Gruppe im Muskel	70
3.2.2. Knochenkollagen- (Colloss®-) Gruppe im Muskel	75
3.2.3. Tricalciumphosphat- (BioBase®-) Gruppe im Muskel	86
3.2.4. Polymethylmethacrylat- (Palacos®-) Gruppe im Muskel	92
3.2.5. Leerdefekt- (Gelatine-) Gruppe im Muskel	97
3.2.6. Kontrollgruppe im Muskel	101
3.3. Systemische Kontrollen (Innere Organe)	107
3.3.1. Calcium-Phosphat-Zement-Gruppe (BoneSource®)	107
3.3.2. Knochenkollagen-Gruppe (Colloss®)	120
3.3.3. Tricalciumphosphat-Gruppe (BioBase®)	133
3.3.4. Polymethylmethacrylat-Gruppe (Palacos®)	146
3.3.5. Leerdefekt-Gruppe (Gelatine)	162
3.3.6. Kontrollgruppe	176

3.4. Tumoren	192
3.4.1. Calcium-Phosphat-Zement-Gruppe (BoneSource®)	193
3.4.2. Knochenkollagen-Gruppe (Colloss®)	194
3.4.3. Tricalciumphosphat-Gruppe (BioBase®)	195
3.4.4. Polymethylmethacrylat-Gruppe (Palacos®)	195
3.4.5. Leerdefekt-Gruppe (Gelatine)	197
3.4.6. Kontrollgruppe	198
4. Diskussion	200
4.1. Implantatmaterialien	201
4.1.1. Biokompatibilität und Biodegradation der Implantatmaterialien	201
4.1.2. Materialeigenschaften	202
4.1.3. Herstellungsverfahren und Herstellungstemperaturen	206
4.1.4. Oberflächengestaltung und Oberflächenbeschichtung	207
4.1.5. Hinzufügen osteoinduktiver Substanzen	208
4.1.6. Interkonnektierende Porosität und Porengröße	209
4.1.7. Phasenreinheit	211
4.2. Implantatlager/ Lagergewebe	212
4.3. Schaffung eines idealen physikalisch-chemischen Milieus	213
4.4. Biomechanische Aspekte	214
4.5. Indikationsgerechte Anwendung	216
4.5.1. Nicht Last tragende Bereiche und geeignete Werkstoffe	216
4.5.2. Last tragende Bereiche und geeignete Werkstoffe	217
4.6. Materialeinbringung	218
4.7. Histologie	218
4.7.1. Calcium-Phosphat-Zement-Gruppe (BoneSource®)	218
4.7.2. Knochenkollagen-Gruppe (Colloss®)	219
4.7.3. Tricalciumphosphat-Gruppe (BioBase®)	221
4.7.4. Polymethylmethacrylat-Gruppe (Palacos®)	222
4.7.5. Leerdefekt-Gruppe (Gelatine)	222
4.7.6. Kontrollgruppe	222
4.7.7. Histologie der inneren Organe	222
4.7.8. Histologie der Tumoren	223
4.8. Ausblick	224
5. Zusammenfassung	227
6. Glossar	229
7. Literatur	237

1 Einführung

1.1 Hintergrund: Organersatz in der modernen Medizin

Es besteht ein immer größerer Bedarf an möglichst resorbierbaren biokompatiblen Knochenersatzmaterialien wie an Gewebeersatz insgesamt. Die Möglichkeiten von Organspenden oder körpereigenen Reserven sind begrenzt und bergen ihre eigenen Risiken. Die Entwicklung von Ersatzorganen aus einer einzelnen körpereigenen Zelle im Sinne einer Gewebezüchtung ist noch nicht ausgereift und im Bereich der Knochen noch nicht etabliert.

Die Entwicklung und Verwendung von Knochenersatzmaterialien war notwendig geworden bzw. angestrebt und wird ständig weiterentwickelt (Strunz 1985, Katthagen 1986, Katthagen et al. 1986, Rueger et al. 1986, Rueger 1992, Watzek 1993, Habel et al. 1994, Kohal 1997, Kloss et al. 1999). Zur Zeit am häufigsten verwendet werden bei den Knochenersatzmaterialien Biokeramiken auf Hydroxylapatit- und Beta-Tricalciumphosphat-Basis auf Grund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit der mineralischen Phase des Knochens.

Auf diese Studie bezogen besteht die Herausforderung bei der Entwicklung von Knochenersatzmaterialien, wie beispielsweise ein autogener Knochenersatz mit allen seinen Vor- und Nachteilen durch alternative Materialien adäquat ersetzt werden kann (vgl. auch DeGroot 1980, Laurie et al. 1984, Dahlin et al. 1988, Constantino et al. 1991, Farö-Schöning 1993, Arnett et al. 1998).

Nachfolgend werden in dieser Studie der derzeitige Entwicklungsstand sowie neue Entwicklungen im Bereich der Knochenersatzmaterialien betrachtet.

Ein Implantat ist erst dann so gut wie der ursprünglich im Defektbereich gelegene Knochen, wenn es problemlos einheilt („Biokompatibilität“, Definition bzw. Begriffserklärung siehe dazu im Kapitel 1.3.) sowie zu Knochengewebe umgewandelt und den biomechanischen Erfordernissen entsprechend remodelliert wird (Qualitätskriterien wie Osteokonduktivität, Osteoinduktivität, Degradierbarkeit, Resorbierbarkeit u.a.). Ziel ist eine *Restitutio ad integrum*, d.h. ein Zustand wie vor einem Schadensereignis.

Zur Informationsgewinnung erfolgte die Literaturrecherche nach einschlägigen Publikationen in verschiedenen Datenbanken, u.a. im Intranet des HELIOS-Konzerns und im Internet (Medline). Weiterhin wurden implantologisch und parodontologisch tätige Zahnärzte, Oralchirurgen und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen über ihre praktischen Erfahrungen befragt. Zusätzlich wurden einschlägige Fachbücher und Fachzeitschriften auf entsprechende Themen hin einbezogen. Auch wurden relevante Weiterbildungs- und Firmenveranstaltungen besucht und Produktbeschreibungen der Materialanbieter studiert.

Derzeitige Anwendungsgebiete von Knochenersatzmaterialien

Im zahnärztlichen bzw. oralchirurgischen Bereich werden Zysten Hohlräume, operationsbedingte Gewebsdefekte sowie Defekte nach Wurzelspitzenresektionen durch Knochenersatzmaterialien aufgefüllt.

In der Implantologie verschiedener Knochenregionen dienen die Knochenersatzmaterialien als sogenannte Platzhalter (spacemaker) bei der geführten Knochenregeneration (guided bone regeneration, GBR; Hotz 1993), zur Sinusbodenelevation (Verbreiterung bzw. Vertiefung der knöchernen Strukturen zwischen Zahnwurzeln und Kieferhöhlen; Gutwald et al. 1998, Velich et al. 2004) sowie zur Verbesserung eines vorgesehenen Implantatlagers (z.B. Verbreiterung und Konsolidierung eines atrophischen Alveolar-kammes; vgl. Marukawa et al. 2001, Nagao et al. 2002, Kawamoto et al. 2003).

In der Parodontologie sind Knochenersatzmaterialien als Platzhalter unter temporären resorbierbaren oder nichtresorbierbaren Regenerationsmembranen im Rahmen der geführten Geweberegeneration (guided tissue regeneration, GTR) in Gebrauch (vgl. Dahlin et al. 1988, Karring 1996, Schliephake et al. 1999). Hierbei werden insbesondere Parodontaltaschen aufgefüllt.

In der MKG-Chirurgie werden sie (oftmals in Kombination mit autogenen Transplantaten) zur Rekonstruktion von Kieferdefekten eingesetzt (Seto et al. 2002).

Weitere Anwendungen bestehen in den Fächern Orthopädie (zur Knochenzementverwendung bei zementiertem Hüftgelenkersatz, zur Herstellung von Kugelköpfen und Pfanneneinsätzen aus bioinertter Keramik, zum Bandscheibenersatz mit PMMA-Implantaten; vgl. Richard et al. 1990, Mathey et al. 1993, Willmann G. 1995), in der Unfallchirurgie (als Defektauffüllungen und Knochenplatten verschiedenster Art insbesondere nach Traumata), in der Neurochirurgie (als Knochendeckelersatz nach Operation; vgl. Kaptain et al. 2001) und in der HNO-Heilkunde (z.B. zur Defektauffüllung nach Mastoidektomie wegen nekrotisierter Otitis media, als Mittelohrimplantate, zur Beschichtung von Cochlea-Implantaten; vgl. Wilson J. et al. 1993 und 1995).

Herkunft von Knochenersatzmaterialien

Autogen, d. h. Transplantation von körpereigenem Material des Patienten;

Allogen, d. h. Transplantation von humanem Spendermaterial, d.h. von Spendern gleicher Spezies aber ohne genetische Übereinstimmung (vgl. Eitel et al. 1981, Constantino et al. 1991, Feifel 1994);

Xenogen, d. h. Transplantation von nicht humanem Spendermaterial, d.h. von Tieren.

Eine Einteilung von Knochenersatzmaterialien kann auch in die folgenden vier Gruppen erfolgen:

1. Synthetische, anorganische Knochenersatzmaterialien
2. Synthetische, organische Knochenersatzmaterialien
3. Biologische, organische Knochenersatzmaterialien
4. Komposite

Die Werkstoffe der 1. Gruppe werden zumeist aus pulverförmigen Ausgangsmaterialien hergestellt. Dazu gehören die Calciumphosphate, der Hydroxylapatit und die Biogläser/Glaskeramiken. Sie sind im Sinne der Biokompatibilität bioaktive Substanzen. Bei ihrem Abbau im Knochen kommt es zu erwünschten Austauschreaktionen mit dem umgebenden Implantatlager, sodass es zu einer physiologischen Integration kommen

kann (Verbundosteogenese). Verhalten sie sich jedoch bioinert, so wirken sie dennoch im Sinne einer Kontaktosteogenese. Verursachen sie eine bindegewebige Einscheidung, so kommt es wegen ihrer Bioaktivität zu einer Distanzosteogenese (Osborn 1985 und 1987). Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich mit dieser Werkstoffklasse beschäftigt (Hench 1973, DeGroot 1980, Winter et al. 1981, Jarcho 1981, Metsger et al. 1982, Osborn et al. 1984, Osborn 1985 und 1987, Fischer-Brandies 1986, Fallschüssel 1987, Wagner 1987, Constantino et al. 1991, Roesgen 1991, Spector 1991, Ghazal et al. 1992, Pesch et al. 1993, Hench et al. 1993, Oonishi et al. 1997, Wiltfang et al. 1998 a, Buser et al. 1998, Pistner et al. 1998, Lambrecht et al. 1999, Schmitz et al. 1999, von Arx et al. 2001, LeGeros 2002, Baker et al. 2002, Demers et al. 2002, Losee et al. 2003).

Die 2. Gruppe (synthetische organische Knochenersatzmaterialien) kann nach den jeweiligen chemischen Zusammensetzungen in Untergruppen eingeteilt werden:

1. Polyester
2. Polyaminosäuren
3. Polyanhydride
4. Polyorthoester
5. Polyphosphazene

Dabei stellen die linearen aliphatischen Polyester, insbesondere die auf Milchsäure und Glycolsäure basierenden Polylactide und Polyglycolide, die wichtigste Gruppe der synthetischen organischen Materialien dar. Dies ist in ihrer Abbaufähigkeit zu endogenen Metaboliten (Milchsäure) oder durch ihre renale Ausscheidungsmöglichkeit (Glykolsäure) begründet (Gilding 1981, Jarcho 1981, Vert et al. 1981, Osborn et al. 1984, Gay et al. 1985, Osborn 1985 und 1987, Fischer-Brandies 1986, Illi 1990, Constantino et al. 1991, Vert et al. 1992, Gerlach 1992, Hench et al. 1993, Pesch et al. 1993, Buser et al. 1998, Pistner et al. 1998, Pistner 1999, Lambrecht et al. 1999, Kaptain et al. 2001, von Arx et al. 2001, Suh et al. 2002, Breusch et al. 2003).

Die 3. Gruppe, die biologischen organischen Knochenersatzmaterialien, werden aus demineralisierter Knochenmatrix aus bovinem oder allogenem Knochen oder aus Blutbestandteilen gewonnen. Hierzu zählen die Knochenkollagene, Fibrinkleber, Gelatine, thrombozytenreiches Plasma, Hyaluronsäure und die unterschiedlichsten Wachstumsfaktoren bzw. Knochenmatrixextrakte, z.B. auch die Bone Morphogenetic Proteines (BMP's) und das Osteonektin (Zederfeldt 1994, Harmand et al. 1994, Santhosh et al. 2001, Choi et al. 2002, Delloye et al. 2003, Kasahara et al. 2003, Moghadam et al. 2004).

Die 4. Gruppe, die Composite, sind Kombinationen von zwei oder mehr der o.g. Werkstoffgruppen. So werden z.B. osteokonduktive, mechanisch stabile Werkstoffe mit osteoinduktiven Substanzen kombiniert. Damit kann dann zusätzlich oder verstärkt eine Knochenneubildung induziert werden und die mechanische Stabilität ist gewährleistet (DeGroot 1980, Nizard 1981, Feifel 1994, Feifel et al. 1994, Ackermann et al. 1994, Arzt et al. 1998, Matsumoto et al. 2001, Yokota et al. 2001, Bagot D'Arc et al. 2003, Ueki et al. 2003).

In den vergangenen Jahren sind bei der Entwicklung und industriellen Herstellung von Knochenersatzmaterialien erhebliche Fortschritte gemacht worden. Einige Knochenersatzmaterialien erfüllten die an sie bis dahin gestellten Anforderungen, sodass ein klinischer Einsatz gerechtfertigt erschien. Auf Grund einer bei einigen Materialien erreichten Osteoinduktivität und mitunter deklarierten vollständigen Implantatresorption wurde deswegen bereits von Knochenaufbaumaterialien gesprochen.

Oftmals wurde und wird dabei eine unkritische Vermengung werkstoffwissenschaftlich relevanter und qualitativ unterschiedlicher Fachbegriffe vorgenommen. Einige Beispiele seien genannt.

1. osteogen, osteoinduktiv, osteostimulativ, osteoproduktiv und bioaktiv;
2. Knochenersatzmaterial, Knochenregenerationsmaterial, Knochenaufbaumaterial und Knochensubstitutionsmaterial;
3. Degradation, Resorption und Substitution.

In dieser Studie werden zur Vermeidung von überzähligen Begriffen und Verwirrung für den Anwender die Formulierungen in 1. osteostimulativ und osteoproduktiv, sowie in 2. Knochenaufbaumaterial, Knochenregenerationsmaterial und Knochensubstitutionsmaterial nicht verwendet.

Bei allen oben vorgestellten Knochenersatzmaterialien wird versucht, den in der Natur vorkommenden Knochen oder einige seiner Charakteristika zu kopieren. Aber bis heute unterscheiden sie sich alle von einem idealen Knochenersatzmaterial.

Der autogene Knochen ist bis jetzt immer noch der Goldstandard auf Grund seiner Vitalität, seiner osteoinduktiven Eigenschaften und seiner körperidentischen Antigenstrukturen. Diese Ansicht teilen die meisten Wissenschaftler, die sich mit Knochenersatzmaterialien beschäftigen (Spiekermann 1994, Baker et al. 2002, Moghadam et al. 2004).

Prinzipiell haben Knochenersatzmaterialien folgende *Möglichkeiten des Verhaltens im Lagergewebe*:

1. Sie können sich bioaktiv verhalten, d. h. sie können einen Umbau erfahren oder resorbiert werden; ein Beispiel dafür ist der Abbau eines osteoinduktiven Kollagens im Knochen oder im Weichgewebe und dessen Ersatz durch neugebildeten Knochen. Der Begriff bioaktiv wird von einigen Wissenschaftlern kritisiert oder zumindest nicht gern verwendet. Literaturbekannt ist die Einstufung von Implantaten als bioaktive Materialien, wenn diese in der Lage sind, an einer Implantatoberfläche knochenmineralähnliches Apatit zu bilden und dadurch eine Osteointegration des Implantates einzuleiten. Beispiele dafür sind resorbierbare Beta-Tricalciumphosphate, Polylactide und osteoinduktive Kollagene.
2. Sie können biotolerierbar sein bzw. biotoleriert werden, d. h. es kann zu einer bindegewebigen Einscheidung ins Lagergewebe nach einer sogenannten Fremdkörperreaktion kommen (Fibrointegration); ein Beispiel dafür ist das Verhalten des derzeit am häufigsten bei der zementierten Endoprothese am Hüftgelenk verwendeten Polymers Polymethylmethacrylat (Palacos® der Fa. Biomet Merck).

3. Sie können weiterhin durch ein bioinertes Verhalten gekennzeichnet sein, d.h. sie erfahren eine reizlose Integration in das umgebende Lagergewebe. Das Verhalten von einigen Granulaten, Hydroxylapatitzementen (HAC) oder Glaskeramiken, die in knöchernen Strukturen implantiert werden und die auf Grund ihrer geringen antigenen und pyrogenen Materialeigenschaften und damit einer zu geringen Reizschwelle ohne eine stärkere Entzündungsreaktion integriert werden, ist ein Beispiel dafür (Fischer-Brandies 1986, Merten et al. 1993 a, Faroß-Schöning 1993, Jensen et al. 1996, Quinones et al. 1997, Hürzeler et al. 1997, Buser et al. 1998). Vertreter dieser Stoffklasse sind das aus Korallen hergestellte Granulat Interpore® der Fa. Innoteb sowie das aus Algen hergestellte Granulat Algipore® der Fa. Friadent (Schmitz et al. 1989), außerdem der in dieser Studie untersuchte HAC BoneSource® der Fa. Stryker-Leibinger (Ackermann et al. 1994).
4. Als vierte und ungünstigste Variante des Verhaltens von Knochenersatzmaterialien nach Implantation besteht die Möglichkeit einer entzündlichen Reaktion im Implantationsgebiet und der (drohende) Verlust des Implantates.

Der derzeitige Entwicklungsstand von Knochenersatzmaterialien ist zumindest durch sicher nicht toxische Werkstoffe gekennzeichnet, d.h. Gewebekrosen treten heute im Unterschied zu den Anfängen der Implantologie und Gewebezüchtung nicht mehr auf.

Einige Nachteile der zur Zeit angewendeten Implantatmaterialien

1. Die mangelnde Abbaubarkeit, vor allem bei keramikähnlichen oder keramischen Materialien, verursacht bzw. begründet in ihrer kompakten Struktur und damit unzureichenden Porosität.
2. Damit eine permanente Platzhalterfunktion, die zwar zunächst bei der Integration des Implantates ins Lagergewebe gut für die mechanische Stabilität erscheint, jedoch die belastungsabhängige Remodellation später behindert (Frost 1963) und letztlich bei Materialermüdung zu einem Absinken der Stabilität im ehemaligen Implantatbereich führt (worst case: Ermüdungsbruch möglich).
3. Es besteht dadurch ein dauerhafter biofunktioneller und biochemischer Fremdkörper mit allen bekannten Nachteilen.
4. Die Festigkeitsparameter und andere biophysikalischen Eigenschaften sind bei Implantat und Lagergewebe unterschiedlich. Damit besteht eine Störung der Gewebhomogenität aus biophysikalischer Sicht.
5. Weiterhin besteht die Abriebproblematik mit Freisetzung kritischer Partikelgrößen und Fortbestehen einer chronischen sich selbst unterhaltenden Fremdkörperreaktion (Heinemann et al. 1997).
6. Zusätzlich erfolgt eine zwanghafte Ausrichtung der eingewachsenen oder neu entstandenen Kollagenfibrillen zwischen den verbliebenen Implantatresten. Die Trajektorien der Kraftwirkung werden dadurch unterbrochen oder zumindest gestört.

1.2 Fragestellung und Ziel dieser Studie

Alle in der Literaturübersicht erwähnten Materialien weisen stoffspezifische Vorteile bzw. erwünschte Eigenschaften auf, die ihren derzeitigen Einsatz an den unterschiedlichsten Knochen im menschlichen Organismus begründen und auf Grund fehlender besserer Alternativen noch notwendig machen.

Die Herausforderung für die Werkstoffwissenschaftler bei der Entwicklung neuer Knochenersatzmaterialien ergibt sich durch die gleichzeitig und immer anstehende Forderung einer ausreichenden mechanischen Stabilität über den gesamten Zeitraum der erwünschten Implantatumwandlung bzw. möglichst vollständigen Biodegradation und Resorption und der auch immer zu fordernden Biokompatibilität.

Bei teilweise unklarem Wissensstand und unterschiedlichen Angaben in der Literatur über das Degradationsverhalten und die Resorbierbarkeit von Knochenersatzmaterialien, insbesondere Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes (CPZ) BoneSource[®], war ein Tierversuch mit einer ausreichenden Anzahl von Versuchstieren zur statistischen Auswertbarkeit und zur Objektivierung der teilweise widersprüchlichen Angaben notwendig geworden.

Ziel dieser Studie war damit die Überprüfung der Biodegradation und der Biokompatibilität eines Calcium-Phosphat-Zementes bei differierenden Literaturangaben, damit Überprüfung seines Materialverhaltens in vivo, seine makro- und mikroskopische Einheilung, seine Gewebeverträglichkeit sowie Reaktionen des benachbarten Lagergewebes.

Werkstoffwissenschaftlich sollten durch Beimengung anderer Werkstoffe (Modifikationen) zum Calcium-Phosphat-Zement Veränderungen in der Festigkeit, der Degradation und der Resorption sowie ein auftretender Massen- und Volumenverlust erprobt und dokumentiert werden.

Die histomorphologische Auswertung und Beurteilung der verschiedenen Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes BoneSource[®] bezüglich Biodegradation, Resorption und Biokompatibilität sowie die Beurteilung einer eventuellen Osteoneogenese waren damit Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

1.3 Anforderungen an ein ideales Knochenersatzmaterial

Das Verhalten des Implantates zum umgebenden Lagergewebe sollte durch „Biokompatibilität“ gekennzeichnet sein (Horch et al. 1985, Ali et al. 1994, Spector 1994, Zitzmann et al. 1996, Soost et al. 1998, Wiltfang et al. 1998 b).

Zur Definition des Begriffes „Biokompatibilität“ gibt es unterschiedliche Lehrmeinungen, die nicht alle miteinander harmonieren:

Nach D. Williams 1987 ist es die Fähigkeit eines Materials, eine für eine bestimmte Anwendung angemessene Gewebereaktion hervorzurufen. Dabei geht diese Definition über den Begriff der „Gewebeverträglichkeit“ hinaus, beinhaltet ihn jedoch. Für Knochenersatz beinhaltet er auch den Verbund mit dem Knochen des umgebenden Lagergewebes.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb nach Absprache eine werkstoffwissenschaftlich begründete Einschränkung bzw. auch Weiterentwicklung der eher biochemisch begründeten Definitionen von Epple und Wintermantel speziell im Hinblick auf die hier verglichenen Knochenersatzmaterialien vorgenommen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Interaktionen zwischen einem Implantat und dem umgebenden Lagergewebe nicht nur vom Werkstoff selbst, sondern auch vom funktionellen Verhalten des Werkstoffes im Lagergewebe abhängen. Insbesondere wird auf bewegungsbedingte, aber werkstoffunabhängige Artefakte bei der Einheilung mit Ausbildung von bindegewebigen Einscheidungen verwiesen. Weiterhin ist nach dieser werkstoffwissenschaftlichen Auffassung die werkstoffspezifische Biokompatibilität vom Anwendungsort und der Anwendungsfunktion abhängig. Der von Wintermantel et al. verwendete Begriff „bioaktiv“ wird deshalb ebenso modifiziert und je nach dem Einheilungsergebnis der Implantate mit den Stichpunkten „Verbundosteogenese“, „Kontaktosteogenese“ oder „Distanzosteogenese“ definiert.

Das dabei günstigere Ergebnis bzw. eine bessere Biokompatibilität stellen hier die Verbund- und Kontaktosteogenese dar, bei der neuentstandener Knochen direkt am Implantat beobachtet werden kann, während bei der Distanzosteogenese eine (offenbar bewegungsunabhängig entstandene) bindegewebige Zwischenschicht zu verzeichnen ist.

Die Definitionen von Epple, Wintermantel et al. zur „Biokompatibilität“ finden sich im Glossar.

Die durch die Osteogenese erwünschte Osteointegration eines Implantates ist nach Branemark definiert als ein direkter funktioneller Verbund zwischen dem organisierten lebenden Knochengewebe und der Oberfläche eines belasteten Implantates.

Weitere Anforderungen an ein ideales Knochenersatzmaterial:

- Da Knochen zu ca. 30% aus einer organischen Komponente (Kollagene für Zug- und Biegefestigkeit) und zu ca. 70% aus einer anorganischen Komponente (Carbonatapatit für Härte und Bruchfestigkeit) besteht, sind Knochenersatzmaterialien aus diesen Komponenten beim derzeitigen Wissensstand am vielversprechendsten. Es werden osteokonduktive Leitschienen, osteogene Zellen sowie osteoinduktive Wachstumsfaktoren für die Knochenregeneration benötigt.

- Antigenität, Pyrogenität oder Infektiosität sind auszuschließen, um inflammatorische und immunologische Reaktionen zu verhindern. Dazu darf ein Implantatmaterial keine unbehandelten organischen Bestandteile oder Reste davon enthalten (Vehmeier et. al. 2001, Enneking et. al. 2001).
- Ein Implantatmaterial sollte keine Partikel kritischer Größe aufweisen, um die sogenannte sich selbst unterhaltende chronische Partikelkrankheit zu vermeiden. Eine Partikelgröße von nach unterschiedlichen Literaturangaben ca. 0,3 bis 10 Mikrometern stimuliert die Phagozytose durch Makrophagen und kann zu einem vorzeitigen nicht gewollten Masse- und Volumenverlust führen (Kobayashi et al. 1997, Green et al. 1998).
- Das Ausbleiben einer extraossären Knochenneubildung und unerwünschter systemischer Auswirkungen der Implantatmaterialien sind für eine klinische Anwendbarkeit essenziell (Swoboda et al. 1990, Wilffang et al. 1996 a und b).
- Eine vollständige Resorption des Implantatmaterials ist zur Vermeidung von Zweiteingriffen wegen einer Materialentfernung bei durchaus möglichen und auch in der Literatur dokumentierten aseptischen Entzündungen bzw. auch Spätkomplikationen anderer Genese wegen verbliebenem Material zu fordern (Heinemann et al. 1997).
- Ein vollständiger Ersatz von körperfremden Implantatmaterialien ist anzustreben, weil verbliebene Implantatreste eine belastungsabhängige Remodellation der neuentstandenen Knochenstrukturen und damit der Kraft- und Lastweiterleitung behindern (Tonino et al. 1976, Foitzik et al. 1999).
- Eine zeitlich steuerbare Resorption ist zu fordern, um durch neuentstandene Strukturen wie z.B. Binde- oder Knorpelgewebe einen ausreichenden Volumenersatz und eine ausreichende Stabilität des Implantat- bzw. ehemaligen Defektgebietes über den gesamten Heilungsvorgang hin sicherzustellen (Osborn et al. 1984), idealerweise eine Resorption des Implantates parallel zur Bildung körpereigenen Knochens.
- Die belastungsabhängige Remodellationsfähigkeit eines degradierten und resorbierten Knochenersatzmaterials nach dessen Integration ist notwendig, weil dadurch die funktionelle Einheit zwischen Implantat und Lagergewebe gewährleistet wird. Histologisch lässt sich dieser Aspekt durch die Ausrichtung der eingewachsenen und/oder neu entstandenen Kollagenfibrillen objektivieren.
- Um ein An- und Einwachsen des umgebenden Gewebes (Osteointegration sowie Knochenanwachstumsrate) in das Implantat zu ermöglichen, werden weiterhin auch an die Oberflächenrauigkeit und die Porosität von Implantaten hohe Anforderungen gestellt. Raue Oberflächen erleichtern das Anhaften von Zellen. Bei der Porosität ist insbesondere auf die Porengrößen (Makro-, Meso- und Mikroporen) und ihre Verbindungen untereinander (Interkonnektionen) hinzuweisen. Diese Anforderungen ergeben sich aus der spezifischen Größe der einzelnen am Einheilungsvorgang und an der nachfolgend angestrebten Resorption des Implantates beteiligten Zellarten und Gewebe (Stammzellen, Fibro- und Osteoblasten, Abwehrzellen, Kapillaren, ...). Nur ausreichend poröse Grundgerüste (Scaffolds) erlauben ein Einströmen von Blut bzw. ein An- und Durchwachsen von Blutbestandteilen, Wachstumsfaktoren, Zellen und Gefäßen. Dabei benötigen kleine Ge-

fäße eine Porengröße von etwa 100 Mikrometern, Zellen von etwa 10 Mikrometern.

- Ein weiteres Kriterium ist die Phasenreinheit eines Implantatmaterials, weil nur dadurch ein einheitliches Löslichkeits-, Degradations- und Resorptionsverhalten eines Materials gesichert ist. Jede Verunreinigung verändert wichtige Parameter. Auch sind einige Materialien nur im phasenreinen Zustand vollständig und gleichmäßig resorbierbar. Fremdphasen, die schneller resorbiert werden, beeinträchtigen die Stabilität des Implantates. Fremdphasen, die langsamer oder gar nicht resorbiert werden, verbleiben als Rest im neuen Knochen und beeinträchtigen die belastungsorientierte Ausrichtung der Knochen trabekel im Remodellationsprozess.
- Nach Aushärtung des Implantatmaterials wird eine Form- und Belastungsstabilität erwartet. Dabei müssen Zug-, Torsions- und Scherkräfte toleriert werden. Der Abfall der mechanischen Kennwerte Festigkeit und Elastizitätsmodul entscheidet bei einem biodegradablen Material über dessen Verwendbarkeit zur Osteosynthese aus biomechanischer Sicht (Last tragende oder nicht Last tragende klinische Indikation). Mechanische Stabilität ist bei einigen Lokalisationen, beispielsweise an der Mandibula, unbedingt nötig, kann aber durchaus an anderen Lokalisationen wie am Hirnschädel nahezu vernachlässigt werden oder zumindest in den Hintergrund der Anforderungen treten.
- Intraoperativ wird eine freie Formbarkeit und eine gute Handhabbarkeit durch den Operateur gewünscht. Ideal sind pastenartige Materialien, die bald nach Einbringung in den Gewebedefekt zur Aushärtung kommen, ohne durch Blut oder Körperflüssigkeiten zu desintegrieren.
- Eine Temperaturentwicklung über 38° C ist auszuschließen, um eine Denaturierung des umgebenden Gewebes zu vermeiden.
- Aus dem gleichen Grund einer möglichen Gewebeschädigung ist eine höhergradige Absenkung des pH-Wertes unerwünscht.
- Ein Implantatmaterial sollte kostengünstig in der Herstellung, problemlos lagerfähig und in großen Mengen bzw. unbegrenzt verfügbar sein.
- Radiologische bzw. diagnostische Untersuchungsmethoden sollten nicht behindert werden (Röntgenopazität).
- Weiterhin sollte es sterilisierbar sein.
- Es sollte eine chemische und Korrosionsstabilität aufweisen.
- Es sollten keine Gewebenekrosen durch zelluläre Toxizität auftreten.
- Es sollte nicht kanzerogen wirken.

Die Vorteile vollständig resorbierbarer Knochenersatzmaterialien sind

- Ein Wegfall der Materialentfernung (Vermeidung einer Zweit-Operation). Das ideale Implantatmaterial sollte sowohl osteokonduktive als auch osteoinduktive Eigenschaften aufweisen, um die möglichst vollständige Resorption eines Implantates zu ermöglichen (Schweiberer et al. 1986). Dabei kommt der Osteokonduktivität die entscheidende Bedeutung zu, da die Osteoblasten ohne Leitstruktur nicht in einen Knochendefekt einwandern können. Die Osteoinduktivität wiederum fördert die Differenzierung von undifferenzierten Mesenchymzellen zu Präosteoblasten und Osteoblasten sowie die Migration dieser Zellen in den Knochendefekt (Reuther et al. 1999).
- Die Möglichkeit einer Beladbarkeit mit Antibiotika, Zytostatika oder osteoinduktiven Substanzen und deren kontrollierte bzw. gesteuerte Freisetzung zu therapeutischen Zwecken (Pistner et al. 1991 und 1998, Merten et al. 1994, Ueki et al. 2003).
- Eine Verwendung als Träger für 2- oder 3-dimensionale Gewebezüchtung (Troum et al. 2001, Marukawa et al. 2001, Suh et al. 2002, Ma et al. 2002, Nagao et al. 2002, Choi et al. 2002, Zou et al. 2003).
- Lange Zeit im Organismus verbliebene Fremdkörper können zur Entwicklung von Tumoren führen, sodass resorbierbare Materialien dazu kein oder ein geringeres Risiko bieten (Ott 1970, Memoli 1986, Gutwald 1995).

Der derzeitige Entwicklungsstand kennt bisher kein marktreifes Knochenersatzmaterial, welches alle die oben genannten Anforderungen erfüllt (Kenney et al. 1988, Schenk et al. 1994, Jensen et al. 1996, Ueki et al. 2003).

Auf Grund ihrer Materialeigenschaften und ihrer Mikrostruktur sind Knochenersatzmaterialien mit osteogenen Komponenten offensichtlich am besten geeignet (Eitel 1987, Dahlin et al. 1988, König et al. 1995, Marukawa et al. 2001, Matsumoto et al. 2001, Yokota et al. 2001, Troum et al. 2001, Ma et al. 2002, Choi et al. 2002, Ueki et al. 2003). Sie können schon heute mit einigen geforderten Eigenschaften aufwarten.

Insbesondere sind hier die temporäre Platzhalterfunktion, die zentripetale Osteokonduktion, die Osteostimulation/Osteoinduktion, und der programmierte knöcherne Ersatz zu nennen. Weiterhin besteht kein biomechanisch/biofunktioneller Fremdkörper, es gibt phasenreine Implantatwerkstoffe und es treten keine Abstoßungsreaktionen und keine Gewebenekrosen auf.

1.4 Derzeit angewandte Biomaterialien für den Knochenersatz

Werkstoffe mit klinischer Anwendung für nicht funktionell Kraft belastete oder niedrig belastete Defekte sind Calciumphosphat-Keramiken bzw. deren Zemente oder Pasten, Biogläser, resorbierbare Polymere vor allem auf Polylactid- oder Polyglycolidbasis, Metalle sowie Kollagene bzw. lyophilisierte Knochenimplantate als organische Materialien oder als Komposite Kombinationen der aufgeführten Werkstoffe.

Klinisch favorisiert werden dabei die Calciumphosphate und deren Zemente und Pasten auf Grund ihrer ähnlichen Zusammensetzung wie die mineralische Phase des Knochens.

Der klinische Einsatz der Calciumphosphate erfolgt in Form von keramischen Implantaten, formbaren Zementen, geformten oder nicht geformten Granulaten/Partikulaten, Pasten/wässrigen Suspensionen und Beschichtungen auf metallischen Implantatwerkstoffen.

Zum besseren Verständnis seien die Unterschiede zwischen Hydroxylapatit (HA), Hydroxylapatitzementen (HAC), Calciumphosphaten (CaP), Calcium-Phosphat-Zementen (CPZ) und Tricalciumphosphaten (TCP) nachfolgend erklärt.

Calciumphosphat ist der Oberbegriff für verschiedene Modifikationen mit der chemischen Zusammensetzung Calcium (Ca), Phosphor (P), Sauerstoff (O) und u.U. Wasserstoff (H).

So gibt es Dicalciumphosphat, Synonym Calciummonohydrogenphosphat (CaHPO_4), Monocalciumphosphat, Synonym Calciumdihydrogenphosphat ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$) und andere.

Eine weitere dieser Modifikationen ist Pentacalciumphosphat, Synonym Hydroxylapatit (HA), chemische Formel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ sowie als weitere Modifikation Tricalciumphosphat ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$).

Tricalciumphosphate sind keine Zemente, sondern feste Substanzen (Granulate, Partikulate bzw. Feststoffe). Sie sind zumindest partiell degradierbar und resorbierbar und werden in einem weiteren Unterkapitel beschrieben.

Die Unterteilung der Calciumphosphate bzw. der keramischen Werkstoffe allgemein erfolgt (in historischer Abfolge) in Granulate/Festkörper wie z.B. Tricalciumphosphate oder Hydroxylapatit, Zemente wie z.B. Hydroxylapatitzement oder Bruschit, und Pasten wie z.B. Ostim[®].

Diese drei Gruppen werden nachfolgend besprochen.

1.4.1 Granulate/Festkörper

Granulate/Festkörper auf Calciumphosphat-Basis sind nach ihrer Implantation bei nur geringer Wärmetönung mäßig harte anorganische Implantate. Sie sind durch einen weitgehend kristallinen Aufbau gekennzeichnet.

Tricalciumphosphate als wichtige und hier besprochene sowie in der Studie mitunter-suchte Vertreter weisen jedoch im Unterschied zu Pentacalciumphosphat (Hydroxylapatit) eine geringere mechanische Stabilität und eine höhere Löslichkeit auf. Sie stellen eine thermodynamisch stabile Phase der Calciumphosphate dar, die je nach pH-Wert, Druck und Temperatur ein wechselndes Gleichgewicht mit Hydroxylapatit herstellen können.

Hydroxylapatit (HA) ist der Calciumphosphat mit der geringsten Löslichkeit im physiologischen Milieu.

Biologisches HA ist nanokristallin und weist eine Abweichung der idealen Stöchiometrie auf. Störungen ergeben sich durch Einlagerungen von Natrium-, Magnesium-, Karbonat-, Fluor- oder Chlor-Ionen im Calciumphosphatgerüst.

Tricalciumphosphate (TCP) sind oberflächlich in gewissem Maße hydrolytisch degradierbar und weisen zumindest osteokonduktive Eigenschaften auf (Heide et al. 1973, Klein et al. 1984, Ghazal et al. 1992, Foitzik et al. 1997, Almirall et al. 2004).

Der Vorteil der Applikation als Pulver oder Granulate liegt im raschen direkten Anwachsen von Knochengewebe, ihr Nachteil in der fehlenden mechanischen Stabilität.

Gesinterte Formkörper sind mechanisch stabiler. Nachteilig wirken sich die fehlende freie Formbarkeit am Knochendefekt und eine geringgradige Resorption bei Korngrößen im Mikrometerbereich aus.

Es besteht eine chemische Ähnlichkeit dieser Werkstoffgruppe mit den Calciumsalzen im natürlichen Knochen, die offenbar verantwortlich für ihre exzellente Biokompatibilität ist.

TCP's und die Calciumphosphate insgesamt können kostengünstig und in ausreichend großen Mengen hergestellt werden.

Bei den TCP's gibt es zwei Kristallmodifikationen. Diese weisen hinsichtlich ihrer Resorptionseigenschaften große Unterschiede auf: Alpha- und Beta-TCP. Man unterscheidet die beiden Kristallmodifikationen nach ihrer Herstellungsweise: eine Hochtemperaturphase, das Alpha-TCP (hergestellt bei mehr als 1125°C), sowie eine Niedrigtemperaturphase, das Beta-TCP (hergestellt bei etwa 1050°C). Beide Phasen sind chemisch identisch, das Verhalten im physiologischen Milieu ist jedoch unterschiedlich.

Alpha-TCP ist die löslichere, weil bei Raumtemperatur metastabile Variante dieses Materials. Es ist ein poröses Material, welches ähnlich wie ein Calcium-Phosphat-Zement unter Wasserabspaltung beim Abbindevorgang zu schwach löslichem Hydroxylapatit umgewandelt wird. Dadurch ist es kaum degradierbar und somit auch nicht resorbierbar. Nur säureproduzierende Osteoklasten können es langsam auflösen.

In unserer Studie wurde das Alpha-TCP BioBase[®] der Fa. Biovision, Ilmenau, mit dem Calcium-Phosphat-Zement vermischt (Versuchsgruppe 3). Dieses Materialgemisch weist Literaturangaben zufolge osteokonduktive Eigenschaften auf (Delloye et al. 2003, Almirall et al. 2004, Stewart et al. 2004).

Das in dieser Studie nicht mit verglichene Beta-TCP kann innerhalb eines Jahres degradiert und resorbiert werden, weil es beim Abbindevorgang nicht in unlösliches Hydroxylapatit, sondern in löslicheres Bruschit umgewandelt wird, auch wenn es primär bei Raumtemperatur die thermodynamisch stabilere Phase als das Alpha-TCP darstellt (Horch et al. 1985, Buser et al. 1998, Foitzik et al. 1999, Butler et al. 2003, Gbureck et al. 2003, Kovacs et al. 2003). Es kann im physiologischen Milieu direkt chemisch durch einen entzündungsähnlichen Vorgang aufgelöst werden. Es wird vollständig resorbiert, sofern Phasenreinheit besteht (Merten et al. 1997).

Ein Vertreter dieser Stoffklasse ist das phasenreine Cerasorb[®] der Firma Curasan mit einer spezifischen Oberfläche von ca. 1,2 m² pro Gramm. Durch Neuentwicklungen bei der Granulatform verspricht sich der Hersteller noch bessere Degradations- und Resorptionseigenschaften (Cerasorb[®]M, beschrieben bei Peters et al. 2004).

Weitere Beispiele für kommerziell erhältliche Beta-TCP's sind Vitoss[®] der Fa. Orthovita, USA, oder Biosorb[®] der Fa. SBM, Lourdes, Frankreich.

Einige weitere kommerziell erhältliche Calcium-Phosphat-Festkörper:

- aus Korallen hergestellte nicht phasenreine halbsynthetische Hydroxylapatitgranulate (z.B. Interpore[®] der Fa. Innoteb, Pro Osteon 500[®] der Fa. Interpore oder BioCoral[®] der Fa. CalCarb);
- aus Algen hergestellte biologische Hydroxylapatitgranulate (z.B. Algipore[®] der Fa. Friadent);
- keramisierte Rinderspongiosa, bestehend aus anorganischem Calciumphosphat (z.B. Endobon[®] der Firma Merck, Darmstadt; beschrieben bei Pohl et al. 1993 und Tröster 1993);
- bovine gefriergetrocknete anorganische Knochenmatrix (z.B. Bio-Oss[®] der Fa. Geistlich, Schweiz, mit einer spez. Oberfläche von 79,7 m² pro Gramm, beschrieben bei Valentini et al. 1997, Sartori et al. 2003);

Whitlockit ist ein natürlich vorkommendes magnesiumhaltiges Beta-TCP, benannt nach seinem Erstbeschreiber Whitlock. Es kommt physiologisch in Zahn-, Speicheldrüsen-, Nieren- und Blasensteinen und in Weichgewebsverkalkungen vor.

Zusammenfassend charakterisiert sind Granulate/Festkörper und damit auch die Tricalciumphosphate (TCP) und der Hydroxylapatit (HA) mehr oder weniger poröse Keramiken, wobei die TCP's resorbierbar und HA nicht resorbierbar sind. Die Korngrößen liegen im Mikrometerbereich, insbesondere nach Sinterungsbehandlung. Mechanische Festigkeit ist nicht gegeben, eine Abbindereaktion wie bei der Zemententstehung findet nicht statt.

Bei Niedrigtemperaturen hergestellte Calciumphosphate haben eine andere chemische Zusammensetzung und Struktur als die Hochtemperaturformen, da keine Sinterung stattgefunden hat. Die Niedrigtemperaturvarianten sind durch eine größere spezifische

Oberfläche auf Grund ihrer zumeist nanoporösen Struktur gekennzeichnet. So weist präzipitiertes Hydroxylapatit eine spezifische Oberfläche von ca. 100 m² pro Gramm auf, konventionell hergestelltes lediglich 1 m² pro Gramm.

Die größere spezifische Oberfläche, der Grad der Kristallinität und die Herstellungstemperaturen sind somit verantwortlich für die stärkere biologische Aktivität, eine bessere Löslichkeit und damit für die höhere Resorptionsrate.

Durch innovative Modifizierungen der Partikelgröße, des Flüssigkeitsanteiles, der Porosität und durch Kompression bei der Herstellung wird derzeit in verschiedenen Studien versucht, weitere Materialverbesserungen zu erzielen (LeGeros 2002, Gbureck et al. 2002 und 2003, Gbureck 2004).

1.4.2 Calciumphosphatzemente (CPZ)

Zemente aus verschiedenen Calciumphosphaten (CaP) wie auch aus Hydroxylapatit (HA) kristallisieren während des Abbindens zu dem jeweiligen Calcium-Phosphat-Zement (CPZ) bzw. zum Hydroxylapatitzement (HAC). Hier findet eine Abbindereaktion mit Stoffumwandlung statt.

Es werden zwei Typen unterschieden: Hydroxylapatit-Zemente entstehen bei neutralem oder basischem pH-Wert, Bruschi-Zemente entstehen bei einem sauren pH-Wert unter 4,2 (Gbureck 2004).

Bruschi-Zemente sind mikroporös und volumenresorbierbar bzw. auch ohne zelluläre Einwirkung chemisch resorbierbar und thermodynamisch im physiologischen Milieu löslich. Ihr Nachteil ist die fehlende Stabilität (1 bis 60 Megapascal).

Demgegenüber sind Hydroxylapatit-Zemente (HAC) verzahnte Kristalle, stabiler und nur durch Osteoklasten durch Schaffung eines sauren Mikromilieus resorbierbar.

Da HAC sehr langsam abbinden, werden ihnen lösliche Alkaliphosphate als Beschleuniger hinzugefügt. Bruschi-Zemente binden sehr schnell ab, hier werden Zitate (Zitronensäure), Sulfate oder Pyrophosphate als Verzögerer beigemischt (Bohner et al. 2001). Entscheidend ist in beiden Fällen eine für den Operateur akzeptable Abbindezeit von wenigen Minuten.

Zusammensetzung und Herstellung von CPZ

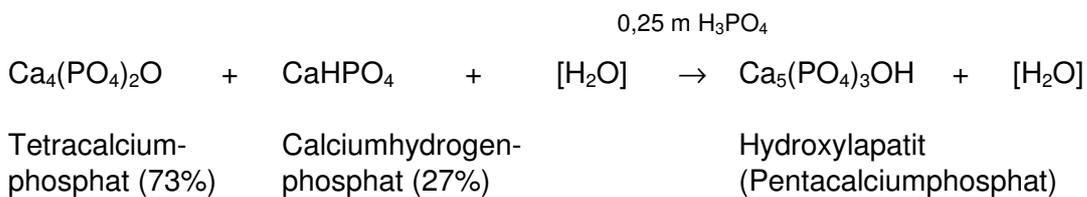
Die Produktion der Zementedukte als Ausgangsmaterialien erfolgt in der Regel über die Fällungsmethode aus einer wässrigen Lösung, z.B. durch die Zugabe von Ammoniumphosphat zu Calciumnitrat.

Anschließend werden die entstandenen pulverförmigen Calciumphosphate zuerst oftmals komprimiert und danach durch einen Sinterungsvorgang (Verschmelzung) thermisch umgewandelt (Wintermantel et al. 2002). Je nach Herstellungs- und Sinterbedingungen kann dabei ein weiter Bereich von mechanischen Eigenschaften eingestellt werden (Monma et al. 1984).

Nach dem Sintern (Beschreibung im Glossar) wird die entstandene Keramik an Luft abgeschreckt, zerkleinert, gesiebt und gemahlen. Eine kleine Korngröße hat eine große Partikeloberfläche und damit Angriffsfläche für resorbierende Zellen zur Folge. Die

Korngrößen können durch den Mahlvorgang bei der Herstellung der Ausgangsmaterialien bestimmt werden, bei dem zusätzlich eine Amorphisierung der entstehenden Partikeln zu verzeichnen ist (Gbureck 2004).

Die pulverförmigen und die flüssigen Ausgangsmaterialien der Zemente werden miteinander vermischt; die entstehende Paste wird dann nach Einbringung in den Gewebedefekt innerhalb von ca. 15 bis 20 Minuten ohne Freisetzung von Wärme fest (Brown et al. 1986, Fukase et al. 1990, Friedman et al. 1998). Die Abbindezeit ist die Zeitspanne zwischen dem Anmischen der Ausgangskomponenten und der Aushärtung des entstandenen Zementes (Driessens et al. 1988, Driessens et al. 1995). Dabei entstehen Kristalle, die sich miteinander verzahnen. Zemente bestehen damit aus Mischungen verschiedener Calciumorthophosphate und binden nach Pastenformung mit wässrigen Elektrolyten bei physiologischen Temperaturen ab. Es entsteht ein kompakter Werkstoff mit hoher mechanischer Stabilität.



Reaktionsformel des eingesetzten Calcium-Phosphat-Zementes unter Verwendung von 0,25 mol Ortho-Phosphorsäure als Katalysator

Das Endprodukt hängt vom pH-Wert und der Umgebungstemperatur ab. Bei mehr als 4,2 pH-Wert entsteht physiologisch nanokristallines HA, bei weniger als 4,2 pH-Wert Brushit. Beide Varianten sind durch eine geringe Kristallinität und damit durch gute Resorptionseigenschaften gekennzeichnet. Keramisches HA hat demgegenüber größere Kristallite und dadurch ist es nicht bzw. kaum resorbierbar.

Nach der Definition von Miyamoto et al. 1995 sind Calcium-Phosphat-Zemente eine Mischung aus amorphen und kristallinen Calciumphosphat-Komponenten, die bei Aushärtung zu keramischem Zement umgesetzt werden. Sie sind strukturell und chemisch ähnlich der anorganischen mineralischen Phase von Knochen aufgebaut.

Die gebräuchlichsten Calcium-Phosphat-Zement-Verbindungen weisen aber durchaus unterschiedliche chemische Zusammensetzungen und Beimengungen auf, die für ihr unterschiedliches Verhalten in Bezug auf den Grad der Degradation und der Resorption verantwortlich gemacht werden können.

Materialeigenschaften

Die zur Zeit anwendungsbereiten CPZ zeigen neben erwünschten Eigenschaften wie Biokompatibilität, intraoperativer freier Formbarkeit oder ausreichender Stütz- und Platzhalterfunktion und mechanischer Stabilität in nicht Last tragenden oder gering belasteten Regionen das Manko einer fehlenden vollständigen Degradation und Resorption sowie eine fehlende ausreichende Belastbarkeit in Last tragenden und funktionell höhergradig belasteten Bereichen (McKenney et al. 1985, Brown et al. 1986, Fukase et al. 1990, Constantino et al. 1991, Chow 1991, Ishikawa et al. 1995, Chow et al. 1998, Friedman et al. 1998, Chen 2003, Liu et al. 2003 b, Xu et al. 2004 a und b, Gbureck 2004).

Sie verhalten sich bioinert bei Implantation in Knochen mit Ausbildung einer Osteointegration (Kontaktosteogenese) und werden biotoleriert bei Implantation in Muskel- bzw. Weichgewebe mit Ausbildung einer fibrösen Einscheidung (Fibrointegration).

Die Partikelgröße aber auch die Antigenität sind dergestalt, dass keine stärkere Fremdkörperreaktion initiiert oder gar aufrechterhalten wird. Dadurch erfahren die CPZ aber auch keinen Um- oder gar Abbau.

Zumindest ist in der aktuellen Literatur kein vollständig resorbierbarer Vertreter dieser Werkstoffklasse beschrieben, bzw. eine behauptete vollständige Degradation und Resorption wurde bisher nicht durch statistisch relevante und unabhängige Studien untermauert (Ackermann et al. 1994, Driessens et al. 1996, Arzt et al. 1998, Foizik et al. 1999).

Zusätzlich wurden durch den Austausch von Ionen karbonierte Apatitzemente entwickelt, die der anorganischen Komponente des natürlichen Knochens noch näher kommen als die bisherigen CPZ. Bei der Auskristallisation entsteht Dählit mit besserer Löslichkeit, Degradation und Resorbierbarkeit als bei den konventionellen CPZ (Baker et al. 2002).

Indikation

Die Anwendung von Hydroxylapatit- und anderen Zementen erfolgt bevorzugt in der kraniofazialen Chirurgie und dort wiederum in solchen Bereichen, wo der dauerhafte Verbleib des Materials nicht stört und der Schwerpunkt auf die Platzhalter- bzw. Formstabilitätsfunktion gelegt wird, z.B. am Hirnschädel (Stelnicki et al. 1997).

In Last tragenden Bereichen ist es anderen Knochenersatzmaterialien wegen seiner relativ geringen Festigkeit unterlegen und wird dort bisher kaum verwendet.

Ein weiterer Vorteil der Hydroxylapatit-Zemente liegt in ihrer kostengünstigen Herstellung und in ihrer ausreichend großen Verfügbarkeit.

Einige kommerziell erhältliche Calcium-Phosphat-Zemente:

Derzeit ist nur ein Bruschit-Zement verfügbar, chronOS™ Inject der Fa. Mathys Medical, Schweiz (beschrieben bei Steffen et al. 2000 und Gbureck 2004).

Alle anderen sind Hydroxylapatit-Zemente, z.B. Norian SRS® und CRS® der Fa. Norian (Synthes-Stratec), Cupertino, Kalifornien; Calcibon® und Biocement D® der Fa. Merck, Darmstadt; Cementek® der Fa. Teknimed; Biopex® von Mitsubishi Materials, Japan; chronOS® von Mathys Medical, Schweiz.

BoneSource® ist ein Produkt dieser Werkstoffklasse der Firma Stryker-Leibinger, Kalamazoo, Michigan. Es ist ein Zement aus Tetracalciumphosphat und Dicalciumhydrogenphosphat, wobei ein Calcium-zu-Phosphat-Verhältnis von 1,65 bis 1,67 vorliegt. Dieser pulverartige Werkstoff wird mit sterilem Wasser vermischt pastenartig, kann dann gut intraoperativ verarbeitet werden, wird 20 Minuten nach seiner Zubereitung fest und erreicht nach ca. 24 Stunden seine endgültige maximale Härte.

Das Ausgangsmaterial ist ein kristallines Hydroxylapatit (Typ A), hergestellt bei hohen Temperaturen in einem Sinterungsvorgang und im physiologischen Milieu kaum lös-

lich. Verursacht wird dies u.a. durch die Substitution einer Karbonatgruppe durch eine Hydroxylgruppe.

Demgegenüber ist im physiologischen Knochen eine Apatitform mit Austausch einer Karbonatgruppe durch eine Phosphatgruppe vorherrschend (Typ B), wodurch sich dessen geringere Kristallinität und bessere Löslichkeit in einem physiologisch sauren Zell- bzw. Gewebemilieu ergeben.

Norian SRS[®] und Biocement D[®] enthalten Carbonatgruppen statt Phosphatgruppen in ihren Hydroxylapatitabscheidungen, wodurch sich wiederum andere Poren- und Kristallgrößen sowie Kristalldefekte und somit wiederum andere Eigenschaften wie die angestrebte Verbesserung der Resorption ergeben.

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Eigenschaften und den sich daraus ergebenden Indikationen lassen sich durch Modifikationen, insbesondere die Verwendung von Additiven neue Anwendungen gestalten: So können u.a. Abbindungsbeschleuniger (z.B. Natriumphosphat), Abbindungsverzögerer (z.B. Milch-, Zitronen- oder Essigsäure), Verflüssiger zur Verbesserung der Injizierbarkeit durch die Steigerung der Viskosität und Verminderung der Phasenseparation (z.B. Natriumcitrat), Werkstoffe zur Festigkeitssteigerung (z.B. Chitosan, Gelatine oder Methyl-Zellulose), Wachstumsfaktoren zur Stimulation des Knochenwachstums (z.B. TGF-beta1 oder BMP-2), Antibiotika zur Behandlung oder Vermeidung einer Osteomyelitis (z.B. Gentamicin oder Tetracyclin), Entzündungshemmer (z.B. Indomethacin) oder Zytostatika zur lokalen Chemotherapie eingesetzt werden.

Durch die Vorkompression von Zementpasten oder die Verminderung der benötigten Flüssigkeitsmenge in den Zementpasten konnte eine Steigerung der Festigkeit der entstandenen Zemente erreicht werden (Gbureck 2004). Bisher wird dies aber mit einer Verminderung der Porosität erkauft.

Durch die Verwendung von Natriumcitrat statt Wasser in den Zementpasten kann die Druckfestigkeit von bisher etwa 60 MPa auf etwa 100 MPa gesteigert werden (Gbureck 2004).

Werden die Vorkompression und die Verwendung von Natriumcitrat realisiert und zusätzlich noch Chitosan als Festigkeitssteigerer beigemischt, weisen neuere Entwicklungen von Zementen Druckfestigkeiten von bis zu 180 MPa und damit wie im kompakten Knochen auf (Gbureck 2004).

1.4.3 Pasten / Wässrige Suspensionen

Pasten sind wie die Zemente aus nanokristallinem Hydroxylapatit aufgebaut. Jedoch sind diese nicht vernetzt, sondern liegen in einer wässrigen Suspension vor und weisen keine Abbindereaktion und keine Stoffumwandlung auf.

Die injizierbare pastenartige Konsistenz dieses Implantatmaterials hat sich gegenüber vorgefertigten festen Implantaten insbesondere beim intraoperativen Handling als vorteilhaft erwiesen (u.a. Fulmer et al. 2002, Cassidy et al. 2003 und Wolff K.-D. et al. 2004). Die Pastenform ermöglicht eine gute Anpassung an die Defektoberflächen und damit einen direkten Kontakt von Zement und Knochen, sodass am Interface weniger Bindegewebe entstehen oder einwachsen kann.

Das 2004 vorgestellte Knochenersatzmaterial Ostim[®] basiert auf einem solchen nicht-gesinterten synthetischen Hydroxylapatit, welches in einem wässrigen Milieu als Paste vorliegt. Die Volumen- und Formstabilität müssen durch Membranen oder Titangitter gewährleistet werden, wodurch u.U. ein Zweiteingriff zur Entfernung derselben notwendig wird.

Die nanoporösen Kristalle vom Ostim[®] mit einer Partikelgröße von ca. 18 Nanometern und einer spezifischen Oberfläche von 100 m² pro Gramm mit einem daraus resultierenden hohen Löslichkeitspotenzial werden offenbar im Rahmen einer entzündlichen Reaktion von Makrophagen inkorporiert und abgebaut; ein wissenschaftlicher Beleg für diesen Abbauweg fehlt bisher. Kontrollierte humane Studien zur Tauglichkeit dieses Materials liegen noch nicht vor. Von Thorwarth et al. 2004 gibt es eine aktuelle Studie zu vielversprechenden tierexperimentellen Untersuchungen.

Die chemische Struktur und der innere Aufbau eines Implantates sind für den Grad und die Geschwindigkeit seiner Resorbierbarkeit mitverantwortlich. Diese Materialeigenschaften können durch die Art der Herstellung beeinflusst werden. In Studien wurden unter diesem Gesichtspunkt weitere Niedertemperaturkeramiken entwickelt, die z.T. auch im Sol-Gel-Verfahren hergestellt werden (Viitala et al. 2002).

Der kritische Temperaturbereich, ab dem sinterungsähnliche Vorgänge stattfinden, nur noch vergleichsweise wenige Poren erhalten bleiben und bei dem aus den Nanopartikeln Partikeln im Mikrometerbereich oder sogar noch größere Partikulate bzw. Granulate entstehen, liegt bei etwa 800 °C.

Henkel et al. 2004 a und b konnten zeigen, dass Calciumphosphatkeramiken, die bei 200° C hergestellt und nicht gesintert wurden, schneller und vollständiger resorbieren als konventionell hergestellte Hydroxylapatitkeramiken. Das von ihnen entwickelte Produkt ist das Bonit[®], vertrieben durch die Fa. Dot GmbH, Rostock.

Ein weiteres auf dieser Basis in Zusammenarbeit mit der Universität Rostock entwickeltes Material ist NanoBone[®] der Fa. Artoss GmbH. Dieses erlaubt laut Auswertung entsprechender Studien eine aktive Einbeziehung des ausgefällten nanopartikulären Hydroxylapatits ins physiologische Remodelling durch ausschließlich zellulären (osteoklastären) Abbau, wodurch ein an die Reossifikation durch Osteoblasten angepasstes Biodegradationsverhalten erreicht wird. Somit scheint hier die Bezeichnung als Knochenaufbaumaterial erstmals gerechtfertigt (Henkel et al. 2004 a).

1.4.4 Biogläser/ Glaskeramiken

Diese Werkstoffgruppe wird auch den keramischen Werkstoffen zugeordnet, wird hier wegen des vorwiegenden Anteils von Silizium an der stofflichen Zusammensetzung aber getrennt aufgeführt.

Biogläser und Glaskeramiken bestehen in ihrer chemischen Struktur aus Siliziumoxid, Natriumoxid, Calciumoxid und Phosphaten. Sie stellen eine Untergruppe der anorganischen nichtmetallischen Werkstoffe dar.

Ihre Herstellung erfolgt über konventionelle Glasherstellungsverfahren. Eine hohe Reinheit der Ausgangsstoffe ist dabei für eine optimale Bioaktivität unerlässlich. Die Temperaturen der Glasschmelze liegen zwischen 1300 - 1450° C. Das biologische Verhalten von Glasimplantaten ist von ihrer chemischen Zusammensetzung abhängig.

Bioaktive Gläser weisen gegenüber nicht bioaktiven Gläsern drei wesentliche Unterschiede auf:

- ein Siliziumoxidgehalt von unter 60 mol% (Silizium als Netzwerkbildner),
- ein hoher Natrium- und Calciumoxidgehalt (Natriumoxid als Netzwerkmodifizierer, damit Verbesserung der Degradierbarkeit auf Grund der Sprengung geschlossener Siliziumoxidstrukturen, Calcium verstärkt diesen Effekt) und
- ein hohes Calciumoxid/Phosphat-Verhältnis (die Zugabe von Phosphat bewirkt eine Umwandlung von Natriumsilikatgläsern zu Glas mit hoher Bioaktivität).

Der Mechanismus der Apatitabscheidung an der Glasoberfläche

Ca- und P-Ionen führen bei Lösungsübersättigung zum Ausscheiden einer Hydroxylcarbonat-Apatitschicht (HCA-Schicht). Dieser Vorgang wird auf Ionenaustausch- und Lösungs-Wiederausscheidungs-Reaktionen zurückgeführt. Dadurch kommt es zu einer raschen Ausbildung von Knochengewebe an der Implantat-Knochen-Grenzschicht. Mit der Modifizierung des Siliziumoxidgehaltes im Bioglas lassen sich die Netzwerkauflösung, die Silikat-Repolymerisation und die HCA-Schichtbildung und damit die Bioaktivität beeinflussen.

Nachteile von Biogläsern sind z.T. geringe mechanische Eigenschaften und geringe Bruchzähigkeit, wodurch ihr Einsatz bisher auf nicht Last tragende Implantate beschränkt ist. Anwendungsbeispiele bestehen in Form von Mittelohrimplantaten, als Beschichtung von Elektroden für Cochleaimplantate, in der Dentalchirurgie als Zahnstifte und Knochenfüllmaterial sowie in der MKG-Chirurgie als Knochenplatten (Wilson J. et al. 1993 und 1995).

Kommerziell erhältliche Glaskeramiken und Biogläser sind z.B. Biogran[®] der Fa. Orthovita (beschrieben bei Osborn et al. 1984, Schepers et al. 1991 und Schepers et al. 1993), Bioglass[®], Novabone[®] und Perio-glas[®].

1.4.5 Polymere

Auf Grund der Vielfalt der heute in der Praxis eingesetzten oder in tierexperimentellen Untersuchungen verwendeten Polymere erfolgt hier nur eine Beschreibung der wichtigsten Vertreter dieser Werkstoffklasse, aufgezählt nach ihrer historischen Entwicklung, ihrer Degradierbarkeit und ihrer Zusammensetzung. Polymere werden in amorphe degradierbare und kristalline nicht degradierbare Polymere unterteilt.

1966 begann die Ära der Polymere in der Osteosynthese (Kulkarni et al. 1966). Vorausgegangen war die Entwicklung des Polykondensationsverfahrens durch Schneider 1955. Die entstandenen Produkte wiesen jedoch zumeist unzureichende mechanische Eigenschaften auf (Vert et al. 1981).

Neue Ansätze ergaben sich durch die ringöffnenden Polymerisationsverfahren (Beurteilungen entsprechender Werkstoffe durch Lowe 1954, Kleine 1959, Tsuruta 1964 und Dittrich 1971).

Im weiteren Verlauf wurde die Bedeutung des kristallinen oder amorphen Aufbaus dieser Materialien für ihre Degradationsfähigkeit erkannt (Kulkarni 1971, Bendix 1990, Pistner et al. 1991, Pistner 1999). Damit konnten bis dahin aufgetretene Probleme in der Polymerkonstruktion erfolgreich bewältigt werden.

Gourlay et al. 1978 und Daurova et al. 1981 postulierten die Nichttoxizität von Polylactiden und eine bessere Biokompatibilität als z.B. von Polymethylmethacrylat. Damit war der Weg frei für tierexperimentelle Untersuchungen und anschließende klinische Anwendungen.

Demgegenüber war bereits 1983 durch Hollinger ein osteogenes Potenzial von Polylactiden und Polyglycolid objektiviert worden, nachdem bereits 1977 Nelson (allerdings unter Zusatz von TCP) diesen Befund erheben konnte.

Die Arbeitsgruppe von Bergsma et al. dokumentierte 1993 und 1995 späte Fremdkörperreaktionen bei kristallinem nichtresorbierbarem Polylactid.

Mit der Entwicklung amorpher Polymere wurde darauf reagiert (Erstbeschreibung durch Pistner 1991). Die durch Wasserabspaltung entstandenen Polymere können dabei durch Hydrolyse wieder aufgespalten werden. Der Degradationsmechanismus bei Polymeren ist demzufolge im physiologischen Milieu des lebenden Organismus diesem Prinzip geschuldet. Weitere Aspekte der Degradationsbeeinflussung bestehen in der Implantatgeometrie, der Oberflächenbeschichtung, der Materialzusammensetzung, der Kristallinität und der Hydrophilie. Weiterhin sind die Körper- bzw. Umgebungstemperatur, der pH-Wert sowie die Angriffsmöglichkeiten von Wasser als wichtige Kriterien zu nennen.

Wichtige Meilensteine in der Anwendung und Dokumentation von Polymeren sind u.a. Nakamura 1988 (Osteotomie und Stabilisierung mit Polylactidstiften unter Beimengung von 10 % HAC), Suuronen 1992 (Osteotomieversuch mit selbstverstärkten Polylactidschrauben), Pistner et al. 1991 (Verwendung von Plattenblinddübelssystemen am Kaninchen), Manninen et al. 1992 (Vergleich der Osteotomieversorgung mit Metall und PLLA-Schrauben) sowie Antikainen et al. 1994 (Osteotomieversorgung mit Titanminiplatten oder selbstverstärkten PLLA-Platten).

Aus den letzten Jahren sind insbesondere die wichtigen Arbeiten von Merten et al. 1996 (Vergleich von Glasionomorzement mit PLLA-Leiterplatten sowie deren Beschichtung mit Zement), von Eppley et al. 1995 und 1997 (Verwendung eines Copolymeres aus 82 % PLLA und 18 % Polyglycolid und dessen Resorption nach 12 Monaten), von Pietrzak et al. 1997 (Vergleich der Osteosyntheseplatten aus PLLA und Titan), von Marukawa et al. 2001, Yokota et al. 2001, Seto et al. 2002, Nagao et al. 2002, Ueki et al. 2003 (alle thematisieren resorbierbare Scaffolds aus Co-Polymeren bestehend aus PLLA und PGA sowie Gelatine, angereichert mit BMP-2) sowie seit ca. 20 Jahren etliche klinische Anwendungsbeispiele zu nennen (Bos et al. 1987, Gerlach 1988, Eitenmüller 1988, Illi 1990, Rozema 1991, Pistner 1991 und 1992, Bergsma 1993, Prokop et al. 2004).

Mehrere Autoren beschrieben einen Einsatz in nicht Last tragenden Bereichen (Rehm et al. 1994, Suuronen et al. 1994, Bergsma 1994, Juutilainen et al. 1995).

Polymere weisen gegenüber der Knochenkortikalis einen bis zu dreifach geringeren Elastizitätsmodul auf. Sie sind je nach Implantatgeometrie und dem Anteil kristalliner oder amorpher Anteile unterschiedlich spröde (Sprödebruch zumeist weit unterhalb der

Zugfestigkeitsgrenzen bspw. von Keramiken) und weisen eine oft geringe Bruchdehnung auf, weshalb sie unmittelbar vor der Implantation oftmals kurzfristig erwärmt werden. Die kristallinen Polymere sind relativ spröde und zeigen einen geringen Elastizitätsmodul, die amorphen Polymere sind weniger spröde und durch einen höheren Elastizitätsmodul gekennzeichnet. Weiterhin beträgt ihre Zugfestigkeit nur ca. 65 N/mm^2 im Vergleich zu 100 N/mm^2 für die Knochenkortikalis.

Auch für Polymere liegen Studien vor, die auf eine Tumorgenese bei Langzeitimplantation hinweisen (Oppenheimer 1955). So ist eine Resorbierbarkeit bei temporären biodegradablen Polymeren essenziell, wobei besonders die Aufnahme der Abbauprodukte in den biologischen Kreislauf und/oder eine unproblematische renale Ausscheidung zu realisieren sind.

Insgesamt haben aber Polymer-Implantate in zahlreichen Studien ihre gute Biokompatibilität bewiesen und ihre partielle oder bei einigen ihrer Vertreter sogar vollständige Degradation konnten belegt werden (Cutright et al. 1971, Salthouse et al. 1976, Chabot et al. 1984, Tunc et al. 1985 und 1988, Gerlach 1986, Claes et al. 1986 und 1998, Nakamura et al. 1988, Eitenmüller 1988, Claes 1992, Pistner 1991, 1992 und 1999, Gutwald 1995, Kaptain et al. 2001, Marukawa et al. 2001, Yokota et al. 2001, Seto et al. 2002, Ma et al. 2002, Ueki et al. 2003). Sie sind bei einigen Indikationen nicht mehr wegzudenken (z.B. Vicryl[®] und Maxon[®] als synthetisches resorbierbares Nahtmaterial).

Polymere werden heute in vielen medizinischen Bereichen eingesetzt, weil sie wichtigen Anforderungen wie Biokompatibilität, günstigen Herstellungskosten, ausreichend hohen mechanischen Eigenschaften, Sterilisierbarkeit und Langzeitstabilität genügen. Insbesondere die degradablen Polymere werden breit eingesetzt, z.B. für orthopädische Anwendungen wie Knochenplatten, Schrauben, Pins und Clips oder Medikamentenfreisetzungssysteme sowie Trägersysteme (Scaffolds) für das Tissue Engineering.

Durch die Variation der Polymerketten (Länge und Zusammensetzung) und damit wichtiger Materialeigenschaften (elastisch/hart, biodegradierbar/degradationsstabil, hydrophil/hydrophob) ergeben sich die zahlreichen Anwendungsgebiete.

Bei der Verwendung von Polylactid (Kulkarni 1966, Holten 1971, Williams 1977, Tunc 1985, Vainiopää et al. 1986, Pistner 1995, Gutwald 1995) kann zwar durch die Verwendung eines Copolymers und die dadurch mögliche Vermischung von amorphen und kristallinen Anteilen (Miller 1977, Tormälä et al. 1987, Vert 1990, Pistner 1999) ein zeitlicher Einfluss auf das erwünschte Degradationsverhalten genommen werden (amorphe Polylactide sind degradierbar, kristalline nicht – Erstbeschreibung durch Pistner 1991), es kommt jedoch bei diesem Material laut Meinung einiger Autoren (nicht belegt) zur lokalen Absenkung des pH-Wertes bei der Degradation und damit zur möglichen Schädigung des umgebenden Gewebes (Daurova et al. 1981).

Durch ein neues Spritzgussverfahren ist es gelungen, eine Steigerung der Bruchdehnung und der Stabilität von Polylactidschrauben zu verwirklichen (Pistner 1991, Gutwald 1995).

Ein methodischer Ansatz ergibt sich durch die Verstärkung von Polymermatrizes mit resorbierbarem mineralischem Tricalciumphosphat (Gogolewski 1990).

Die Verwendung von degradierbaren Schrauben aus Polyglycolsäure (Polyglycolide) zur Osteosynthese hat den Nachteil der zu schnellen Auflösung des Materials ohne die im Verhältnis stehende Neubildung ausreichend stabilen Gewebes wie Kallus oder

Knochengewebe (Craig et al. 1975). Aus diesem Grund und anderer ungünstiger Eigenschaften, z.B. einer fehlenden mechanischen Stabilität, ist es als Knochenersatzmaterial nicht geeignet (Schmitt 1967, Roed-Petersen 1974). Zur Zeit ist es aber als resorbierbares Fadenmaterial in Gebrauch (Dexon[®], Vicryl[®]). Weiterhin gibt es resorbierbare Copolymer-Miniplatten aus Polylactid und Polyglycolsäure mit zeitlich verzögerter Resorption und ausreichender mechanischer Stabilität (Lactosorb[®] der Fa. W. Lorenz, Florida).

Das derzeit meistverwendete Polymer Polymethylmethacrylat ist durch eine weniger gut eingestufte Biokompatibilität als z.B. die Polylactide gekennzeichnet (Gourlay et al. 1978, Daurova et al. 1981); offenbar liegen aber handfeste Gründe wie z.B. eine gute intraoperative Verarbeitungsfähigkeit und/oder relativ niedrige Kosten für dessen häufige klinische Anwendung vor (Winking et al. 2004). Gleichwohl wird in neueren Studien versucht, dieses Material weiterzuentwickeln. Dabei ist der Abrieb von Implantatpartikeln und die angestrebte Vermeidung der sogenannten Partikelkrankheit ein zentrales Forschungsanliegen (Abbas et al. 2003).

Polymethylmethacrylat (PMMA) wird oftmals als „Knochenzement“ bezeichnet, ist aber von seiner Struktur her ein Polymer, das aus zahlreichen vernetzten Monomeren von Methylmethacrylat besteht. Als radiopakes Medium ist Zirkoniumdioxid beigegeben. Die Ausgangssubstanz ist mäßig toxisch, das Polymer wegen seiner stabilen chemischen Struktur nicht. Bei der exothermen Aushärtung im Operationsgebiet kann eine Temperaturentwicklung bis 70 °C (nach anderen Angaben bis 120 °C; vgl. Kohn 1992) das umgebende Gewebe thermisch schädigen oder können nicht polymerisierte Monomere, die auch später noch in geringen Mengen freigesetzt werden, das Lagergewebe toxisch schädigen. Das ausgehärtete Material ist nicht resorbierbar, verhält sich inert in knöchernen Strukturen und wird biotoleriert in Weichgewebsstrukturen.

Der in dieser Studie mitgeführte „Knochenzement“, das Polymer Palacos[®] der Fa. Biomet Merck, ist der derzeit mangels Alternativen und auf Grund seiner Kostenvorteile und guten Verarbeitungseigenschaften (hohe Viskosität, hohe Biegefestigkeit, lange Ermüdungsresistenz) meistverwendete Werkstoff für „zementierte“ Hüftgelenk- und Kniegelenkprothesen. Er weist die in Last tragenden Bereichen des knöchernen Skeletts unbedingt notwendige ausreichend feste Verankerung des Implantates im Lagergewebe auf, sodass eine frühzeitige Mobilisation der zumeist älteren und oft thrombosegefährdeten Patienten möglich wird.

Als Anwendungsbeispiel von „Knochenzementen“, für die die größten Erfahrungen über die Knochenveränderungen vorliegen, sei die Endoprothesenimplantation für das Hüftgelenk genannt. Es gibt zementierte und unzementierte Endoprothesen. Die auftretenden Veränderungen sind jedoch je nach biomechanischen Eigenschaften der Endoprothese verschieden. Besonders wichtig sind die Veränderungen an der Grenzzone (Interface) zwischen Knochenzement und Knochengewebe bei den zementierten Prothesen. In der Grenzzone entwickelt sich unmittelbar nach der Implantation eine schmale Nekrosezone mit Fibrinabscheidungen und Marködemen.

In der zweiten, reparativen Phase erfolgt eine Bindegewebsbildung sowie die Resorption von eingesprengten Knochenpartikeln, die dort beim Ausfräsen des Hohlkanals für die Endoprothese eingebracht werden.

In der dritten stabilen Phase sind zwischen Knochenzement und Bindegewebszone zahlreiche Riesenzellen nachweisbar, die wahrscheinlich in dieser Grenzzone wandern können und Fremdmaterial (Monomere?) aufnehmen. Auf der zum Zement hin liegen-

den Seite finden sich kaum Osteoblasten. Ein direkter Zement-Knochen-Kontakt besteht in ca. 5% der Grenzzone bei festsitzenden Endoprothesen. Etwa 3% der Zementfläche grenzt an nicht mineralisiertes Knochengewebe, das entweder Osteoid darstellt (Hemmung der Mineralisation) oder Ausdruck einer Demineralisation ist (niedriger pH-Wert). Mögliche Komplikationen sind die mechanische Endoprothesenlockerung, der Abrieb und der Prothesenbruch.

Bei der Endoprothesenlockerung kommt es zur Entwicklung einer massiven Bindegewebschicht und zur Resorption von Knochengewebe. Gelegentlich werden auch metaplastische Knorpel- und Knochenbildungen beobachtet.

Der Abrieb von Endoprothesenmaterial an den Gleitflächen beinhaltet die Entwicklung eines Granulationsgewebes mit Histozyten und Fremdkörperriesenzellen, das in den Knochen eindringen kann und zu dessen Zerstörung führt (Kobayashi et al. 1997).

Bei fehlerhafter biomechanischer Konstruktion oder Implantation der Endoprothese kann es zum Bruch des Endoprothesenmaterials kommen.

Andere Kunststoffe wurden entwickelt, z.B. Polyethylen. Dieses hat jedoch kein osteogenes Potenzial aufzuweisen, ist aber ebenfalls nicht toxisch (Tunc et al. 1985).

Das Material Polydioxanon (PDS) zeigt auch nach einer längeren Beobachtungszeit eine ausbleibende Degradation und damit keine Resorption und Remodellationsfähigkeit (Doddi et al. 1977, Ray et al. 1981, Wüstner et al. 1986). Somit ist es als Knochenersatzmaterial nicht ideal (Niederdelmann et al. 1983, Dumbach 1984). Es wird z.B. als nichtresorbierbares Nahtmaterial verwendet (Ethipin®). Die Verwendung von Schrauben aus PDS wurde wieder aufgegeben.

Polyhydroxybuttersäure, als Knochenersatzmaterial 1965 von Baptist et al. beschrieben, ist durch eine unzureichende mechanische Stabilität gekennzeichnet. Weiterhin konnte in Langzeituntersuchungen über 24 Monate keine Degradation nachgewiesen werden (Gerlach et al. 1987, Herold et al. 1988, Gerlach 1988, Kunze 1995).

Ein Knochenkleber auf der Basis von Oligo-alpha-hydroxycarbonsäurenacrylat-Polymeren war 1995 von Merwald im Rahmen seiner Inauguraldissertation vorgestellt worden.

Polycaprolactone werden zu langsam degradiert und resorbiert (Pitt et al. 1981). Ihr Einsatz als Knochenersatzmaterial hat sich nicht bewährt.

Polyanhydride fungieren heute u. a. als Medikamententräger (Leong et al. 1985 und 1986). Als Knochenersatzmaterial sind sie nicht geeignet.

Polyorthoester (von Sendelbeck et al. 1985 und Ekholm et al. 1996 beschrieben), Polyethylencarbonate (Kawaguchi et al. berichteten 1983) sowie Polyphosphate (von Richards et al. 1991 vorgestellt) sind weitere Polymere, die zur Anwendung in tierexperimentellen Studien kamen. Als Knochenersatzmaterialien konnten sie nicht überzeugen.

Zu den oben genannten Anwendungsmöglichkeiten kommen noch die Verwendung von Polymeren als Membranen, entweder resorbierbare (Levy et al. 1994, Schliephake et al. 1994, Buser et al. 1995, Christgau et al. 1995 und 1997, In de Braekt et al. 1995, Mürzeler et al. 1995, Hutmacher et al. 1995, Buchmann et al. 1996, Christgau 1996,

Matsumoto et al. 2001) oder nichtresorbierbare Membranen (Wiltfang et al. 1994 a und b, Kreuzsch et al. 1998, Marxer 1998, Hutmacher et al. 1999). Dabei sind Membranen aus Polylactid (PLA) oder Polytetrafluorethylen (PTFE) am verbreitetsten.

Erhältlich sind z.B. resorbierbare Membranen der Fa. Biomet Merck (Topkin[®], bestehend aus D,L-Lactid und ε-Caprolacton), Biofix[®] (resorbierbare Membran aus Polyglycolsäure) oder Membranen der Fa. Boehringer Ingelheim (bestehend aus einem Copolymer und Granula von Alpha-TCP).

Eine synthetische resorbierbare polymere Membran ist z.B. die Vicryl[®]- Membran der Fa. Ethicon mit einem Copolymer aus Polyglycolid und Polylactid.

Bei den nichtresorbierbaren Membranen besteht der Nachteil ihrer notwendigen Entfernung in einem Zweiteingriff (Wiltfang et al. 1994 b, Wiltfang et al. 1997, Wiltfang et al. 1998 b). Die nicht resorbierbare Membran GoreTex[®], eine poröse Polytetrafluor-ethylenfaser (PTFE), ist u.a. auch als Material für Outdoorbekleidung bekannt.

1.4.6 Metalle

Nachdem bereits 1775 durch Icart eine Drahtnaht als Mittel zur operativen Versorgung von Frakturen dokumentiert worden war, wurden in den nächsten Jahrzehnten weitere Beispiele der Verwendung von metallischen Werkstoffen bekannt (1878 Versuche durch Huse mit Magnesium-Ligaturen, 1886 dokumentierte erste Verplattung durch Hansmann, 1901 Vergleich der Vor- und Nachteile von Elfenbeinstiften und Drahtnähten durch Rothschild, 1933 und 1937 erneute Versuche mit Magnesium durch Verbrugge sowie 1938 durch McBride), die jedoch insbesondere wegen Korrosionserscheinungen nicht von großem bzw. bleibendem Erfolg begleitet waren. Durch die Verwendung korrosionsfreier Stähle konnte dieser Umstand später behoben werden.

Die heutige Anwendung von Metall-Implantaten insbesondere im kraniofazialen, unfallchirurgischen und orthopädischen Bereich weist die Vorteile einer hohen mechanischen Stabilität und damit Belastbarkeit im Sinne einer Kraftüberleitung auf, u.a. bei der Verwendung von Titan bei Total-Endoprothesen des Hüftgelenkes oder bei der Verwendung von Metallschrauben und -platten bei Osteosynthesen (Allgöwer 1975, Thull 1975, Meachim et al. 1981, Zou et al. 2003).

Der elastische Widerstand, der sich wie der originäre Knochen gegenüber Verbiegungskräften verhält, ist mehr als ausreichend: Der Elastizitätsmodul für Titan beträgt 110000 N/mm^2 gegenüber 17000 N/mm^2 für Knochenkortikalis und 1000 N/mm^2 für Knochenpongiosa. Auch die Zugfestigkeit von Titan ist 7-fach höher als die ca. 100 N/mm^2 von Knochenkortikalis.

Durch die Duktilität (Verform- und Dehnbarkeit) metallischer Werkstoffe ergibt sich ihre gute Bearbeitbarkeit.

Durch die Aufrauung der Implantatoberfläche und eine Beschichtung der Metalloberfläche mit knochenmineralähnlichen Substanzen wie Hydroxylapatiten und Tricalciumphosphaten ist es gelungen, die Gewebeerträglichkeit und insbesondere das Einwachsen und damit die Verankerung des Implantates im Lagergewebe zu verbessern (Buser et al. 1991, Wong et al. 1995, Hämmerle et al. 1998, Frosch et al. 2002, Zou et al. 2003, Liefelth et al. 2003, Stewart et al. 2004).

Durch die Besiedlung mit Wachstumsfaktoren wie z.B. TGF- β 1 oder BMP-4 auf Kollagenummantelungen wird zudem eine noch bessere Bioaktivierung und Osteointegration der Implantatoberfläche versucht (Hempel et al. 2003).

Trotz dieser Vorteile und der breiten Anwendung von Metall-Implantaten sind jedoch auch einige Nachteile zu nennen (Black 1988):

- Metallische Werkstoffe sind zunächst aus biologisch-medizinischer Sicht zu steif.
- Weiterhin können Metall-Implantate trotz der oben beschriebenen Materialverbesserungen und Oberflächenbeschichtung im chemisch hochaggressiven Körpermilieu mit Kontakt zu Blut und den verschiedenen Komponenten des Abwehrsystems korrodieren (Colangelo 1969, Cohen 1972, Weinstein et al. 1973, Steinemann 1975, Thull 1975, Sutow et al. 1981). Zunächst wurde diskutiert, ob den erhöhten Metall-Ionen-Konzentrationen in der Umgebung des Implantates eine Toxizität zukommt (Meachim et al. 1973 und 1981). Der heutige Kenntnisstand besagt, dass die Oxidierung der Metalloberfläche zur Verbesserung der Biokompatibilität des Implantates beiträgt (Schmidt C. et al. 2003).
- Weiterhin besteht bei Nickel- und Kobalt-haltigen Implantaten die Möglichkeit einer Unverträglichkeitsreaktion durch eine vorangegangene Sensibilisierung durch frei werdende Ionen bei Modeschmuck oder Hartgeld (Meachim et al. 1973, Jones et al. 1975, Webley et al. 1978, Merritt et al. 1985, Black 1988).
- In der Literatur wird bei tierexperimentellen Untersuchungen von einer möglichen, wenn auch seltenen Tumorentstehung, insbesondere von Sarkomen, und da vor allem bei Langzeitimplantaten auf Nickel-, Chrom- oder Kobalt-Basis, berichtet (Nothdurft 1955, 1956 a und b, Memoli et al. 1986, Jennings 1988, Black 1988, Bos et al. 1993). Die Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf den Menschen ist nicht ohne weiteres möglich und muss in klinischen Studien bestätigt werden.

Bekanntermaßen führen Metall-Implantate zu Artefakten bei Röntgen- und CT- Untersuchungen. MRT-Untersuchungen sind bei magnetischen Materialien im Patienten nicht möglich. Ionisierende Strahlen im Rahmen einer Tumorbestrahlung können durch Metall-Implantate abgelenkt oder gestreut werden.

Die eingesetzten Metall-Implantate fangen die gesamte Last im Defektbereich ab und üben auf die benachbarte Knochenkortikalis einen ständigen mechanischen Druck aus, sodass die Umgebung des Metall-Implantates einerseits unphysiologisch mechanisch entlastet, andererseits dauerhaft druckgeschädigt wird. Das Ergebnis ist in beiden Fällen ein Verlust an Knochensubstanz und an Stabilität an einer Stelle, an der sie wegen des benachbart liegenden Defektes jedoch unbedingt gebraucht wird (Steinhäuser 1968, Perren et al. 1969, Akeson et al. 1975, Bradley et al. 1979). Gautier et al. lehnen in einer 1988 veröffentlichten Arbeit diese Ansichten der Druckschädigung und der mechanischen Entlastung jedoch ab.

Ein weiteres Problem von Metall-Implantaten liegt in der Materialermüdung infolge zyklischer Belastungen (vielfacher Wechsel von Dehnung und Stauchung). Dabei weisen Metalle eine beunruhigende Dynamik in ihrem kristallinen Gefüge auf: „Das Material lebt.“ (Prof. Dr.-Ing. H. J. Christ, Inhaber des Lehrstuhls für Materialkunde und Werkstoffprüfung, FH Siegen, im Rahmen seiner Forschungen bei einem DFG-Programm). Jeder Schwachpunkt im Gefüge spielt dabei eine Rolle. Das Kristallgefüge eines Metalles stellt ein spannungsreiches Gebilde dar. An der schlimmsten Fehlstelle kommt

es zum Riss. Belastungsgrenzen werden bisher zumeist durch Zug mit zunehmender Kraft an einem zu untersuchenden Bauteil geprüft; beim Reißen ist das Limit erreicht. Jedoch wirken auch viele kleine Laständerungen wie eine einzige große – das Teil bricht. Als Beispiel sei hier eine Büroklammer genannt, die, wenn sie oft genug hin und her gebogen wird, bricht. Die Erklärung liegt hierbei in einer unwiderruflichen Verformung im plastischen Bereich. Bei einer Verformung im elastischen Bereich findet demgegenüber nur eine reversible Verschiebung der Mikrostrukturen statt.

Um dem vorzubeugen, wird in einigen Industriezweigen so massiv gebaut, dass nichts passiert. Nur kann man im Flugzeugbau allein schon aus Gewichtsgründen nicht so verfahren. Hier waren und sind Entwicklungen von reißfesten, „gutmütigen“ Konstruktionen notwendig sowie eine sorgfältige Risskontrolle und ein Materialersatz nach entsprechender Zeit. Duktile Materialien (bruchresistente, korrosionsfeste Duplexstähle aus zwei Eisensorten) sollen die Vorteile beider Komponenten in sich vereinen. Die derzeitigen Metall-Implantate sind auch in dieser Hinsicht noch nicht ausgereift (Hahn et al. 1988, Hahn et al. 1992).

Nach Abschluss der Frakturheilung werden deshalb in der Medizin Metall-Platten oder -Schrauben aus den verschiedenen o.g. Gründen meist wieder entfernt. Es ist dadurch ein Zweiteingriff mit den bekannten Begleitumständen Schmerzen, Infektionsgefahr, Krankenhausaufenthalt, volkswirtschaftliche Kosten usw. notwendig.

Die Entwicklung und klinische Anwendung biokompatibler, biodegradierbarer und ausreichend stabiler Ersatzwerkstoffe könnte die derzeit verwendeten Metall-Implantate ersetzen und deren Nachteile vermeiden.

Ein Anwendungsbeispiel für Metalle:

Die unzementierten Prothesen gestatten den direkten Kontakt zwischen dem heute zumeist aufgerauten Prothesenschaft und dem Knochen, Knochenmark und Weichgewebe des Patienten. Idealerweise kommt es zur festen Verankerung der Prothese durch die Ausbildung einer Bindegewebszone und/oder das Heranwachsen neuen Knochens in die porösen Oberflächenstrukturen der Prothese.

Neue Forschungsansätze bestehen in der Beschichtung der metallischen Prothesen mit Calciumphosphaten oder Bone Morphogenetic Proteins (BMP's). Durch diese biologische Funktionalisierung bzw. Bioaktivierung der Metalloberfläche wird über die Anbindung von Proteinen eine Osteoinduktion erreicht (Jonasova et al. 2002, Hartwig et al. 2003, Barrere et al. 2003, Fujibayashi et al. 2004, Yang et al. 2004).

1.4.7 Organische Materialien

Allogene oder xenogene organische Materialien wie beispielsweise menschlicher Knochen aus Knochenbanken oder hochgereinigtes Rinderkollagen (Yukna et al. 1996, Matsumoto et al. 2001, Choi et al. 2002) oder Fibrinkleber (Merten et al. 1991, Santhosh et al. 2001, Bagot D'Arc et al. 2003) haben einige große Vorteile bezüglich der Biokompatibilität, der Implantatoberfläche oder der interkonnektierenden Porosität, die sich aus ihrer molekularen Struktur ergeben. Diese ermöglichen das Zusammenwachsen von Implantat und Lagergewebe oder das Einwachsen von körpereigenen Zellen in das Implantat.

Allerdings besteht trotz umfangreicher und aufwändiger Reinigungstechniken ein wenn auch sehr geringes infektiöses Restrisiko.

Die Möglichkeit einer Sensibilisierung auf das in den implantierten Materialien enthaltene Kollagen oder andere Proteinstrukturen erfordert spezielle Desensibilisierungsverfahren. Einige Studien zeigen bei Denaturierung von entkalkter Knochenmatrix eine signifikant verringerte Osteoinduktion im Rahmen der GTR (guided tissue regeneration, geführte Geweberegeneration) zur Folge hat (Mardas et al. 2003).

Bei dem bereits in der klinischen Anwendung befindlichen osteoinduktiven bovinen Proteinkomplex Colloss[®] der Fa. Ossacur wird gelegentlich noch von Entzündungen bald nach Implantation berichtet, die offenbar auch Fremdkörperreaktionen trotz der Reinigungsverfahren (De- und Renaturierungsvorgänge laut Firmenauskunft) geschuldet sind.

In letzter Zeit ist es außerdem im Zuge der BSE-Problematik und der Diskussion um die Infektiosität von humanen Prionenkrankheiten wie der Jakob-von-Creutzfeldt-Krankheit zu neuen Anforderungen an diese organischen Werkstoffe und zu einem Rückgang in der Akzeptanz dieser Materialien in der Bevölkerung gekommen. Die Anwendungshäufigkeit einiger Materialien aus dieser Werkstoffklasse stagniert derzeit und wird erst nach einer Verbesserung der Kontrollverfahren und gegebenenfalls nötigen Keimabtötung oder verbesserter Spenderauslese eine gesteigerte Anwendungsbeurteilung erfahren. Wegen der BSE-Problematik hat z.B. die Fa. Ossacur in letzter Zeit die Beforschung equiner Proteine intensiviert.

Weiterhin sind bei der ausschließlichen Verwendung von Kollagenfasern oder Fibrinklebern wichtige Fragen der mechanischen Stabilität und des damit verbundenen Einsatzes in Last tragenden Bereichen des knöchernen Skeletts noch nicht ausreichend beantwortet. So weist z.B. Colloss[®] eine watteartige Konsistenz auf. Eine aktuelle Arbeit von Wang H. et al. 2004 beschäftigt sich mit der Stabilisierung kollagener osteoinduktiver Strukturen (osteogener Proteine) durch Carboxymethylcellulose (CMC). CMC weist dabei eine vielversprechende Stabilisierung des kollagenen Scaffolds, eine gute Plastizität sowie eine exzellente Platzhalterfunktion auf und stört die Osteoinduktion einschließlich Degradation und Resorption nicht. Weitere Studien setzen Polylactid, Hydroxylapatit und Kollagen als sowohl stabilen, aber dennoch zumindest teilweise degradierbaren Scaffold ein und versuchen durch die Beimengung von BMP's, die Osteoinduktivität zu verbessern (Hu et al. 2003, Xu et al. 2004 a, b und c).

Durch die Entwicklung von Kompositmaterialien wird hier versucht, die Vorteile der einzelnen Materialbestandteile zu nutzen. Die oben geschilderten Vorteile von organischen Materialien werden dabei idealerweise mit der größeren mechanischen Stabilität von mineralischen Werkstoffen zusammengeführt. Die Fa. Geistlich Biomaterials stellte dazu einen Werkstoff aus Spongiosagranulat vermischt mit hochgereinigtem porcinem Kollagen vor (Bio-Oss[®] Collagen).

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Optimierung der derzeitigen in Gebrauch befindlichen Knochenersatzmaterialien ist die Beimengung von thrombozytenreichem Plasma (PRP, platelet rich plasma) zu mechanisch stabilen osteokonduktiven Scaffolds. Dies geschieht aus der Überlegung heraus, dass Thrombozyten Wachstumsfaktoren einerseits für die Angiogenese, andererseits für die Osteoinduktion enthalten bzw. externe Mediatoren stimulieren. Eine Knochenneubildung ist ohne die Bereitstellung von Bestandteilen der extrazellulären Matrix, von Wachstumsfaktoren, Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten, mesenchymalen Stammzellen und Calciumphosphatsalzen, nicht denk-

bar. Bisherige Studien sind vielversprechend (Matsumoto et al. 2001, Choi et al. 2002, Demers et al. 2002, Kovacs et al. 2003, Bagot D`Arc et al. 2003, Luboshitz et al. 2004, Wiltfang et al. 2004). Einige Studien zeigen eine schnellere Knochenneubildung mit PRP (Wiltfang et al. 2003, Kovacs et al. 2003), andere konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen (Foitzik et al. 2003).

Weiterhin sind hier resorbierbare biologische Membranen zu nennen (wie z.B. Bio-Gide[®] und Bio-Gide Perio[®] der Fa. Geistlich, eine reine Kollagenmembran aus Typ I- und Typ III-Kollagen); oder Bio-Mend[®] der Fa. Calcitek (eine reißfeste Membran aus Typ I-Kollagen der bovinen Achillessehne).

Es muss gewährleistet sein, dass die Auflösung der Membran den regenerativen Prozess nicht stört und dass ohne Schädigung des Lagergewebes eine vollständige Verstoffwechslung eintritt.

Die Verwendung von autoklaviertem allogenem Knochen oder von gereinigter Dura mater weist trotz verbesserter Methoden immer noch ein Restrisiko bezüglich Infektiosität auf (beschrieben von Obwegeser 1994).

Die Kollagene sind die wichtigsten Strukturproteine im menschlichen und tierischen Organismus. Sie weisen eine fibrilläre Textur auf und sind oftmals zur Erfüllung ihrer bevorzugt stützenden Funktionen korbgeflechtartig verwoben. Ihr typischer fibrillärer Aufbau ermöglicht die Sicherung der Formstabilität im Bereich der extrazellulären Matrix. Aufgrund ihrer chemischen Struktur und ihres Aufbaues sind sie von relativ derber Beschaffenheit und formstabil, dennoch aber ausreichend verformbar. Weiterhin sind sie mit vielen anderen Zellbestandteilen vernetzt und können durch Anheftung bzw. Einbau von weiteren Proteinen noch viele weitere Funktionen wahrnehmen.

Als Proteine und organische Bestandteile sind sie immunogen und allergogen, da sie Oberflächenantigene aufweisen. Aus diesem Grunde ist zum Ausschluss von Krankheitsübertragungen, z.B. BSE, HIV oder Hepatitis, eine Reinigung, Sterilisierung oder sogar Avitalisierung bzw. Denaturierung dieser Fasern notwendig. Gereinigte bzw. synthetische Kollagene sind relativ kostenintensiv, aber dennoch in ausreichender Menge verfügbar.

Natürlicherweise im Organismus vorkommende osteoinduktive Substanzen wie z.B. die Bone Morphogenetic Proteines (BMP's) können durch aufwändige Herstellungsverfahren gewonnen oder synthetisch hergestellt werden und lassen sich durch Kopie natürlicher Sachverhalte an die Kollagenfasern anheften. Das in dieser Studie verwendete Colloss[®] kann dadurch die angestrebten und zu belegenden osteoinduktiven Eigenschaften aufweisen, wenn es gelingt, die Kollagenfasern mit osteoinduktiven Substanzen wie z.B. BMP's zu beimpfen.

Die osteoinduktive Potenz kann vom Kollagen selbst herrühren, da natürlicher Knochen aus bestimmten Kollagentypen, vor allem Typ I, besteht. Diese Kollagene enthalten osteoinduktive Stimuli zur Einlagerung von Kalksalzen. Durch Reinigungsverfahren kann diese Eigenschaft mitunter verloren gehen.

Kollagen verhält sich bioaktiv und nachweislich osteoinduktiv in Knochen- und Weichgewebe. Seit den Arbeiten von Urist et al. 1965 ist bekannt, dass demineralisierte Knochenmatrix (inklusive den enthaltenen Kollagenen) eine Osteoinduktion auslösen kann und eine mögliche Grundlage von Knochenersatzmaterialien darstellt (z.B. Grafton[®] der Fa. Osteotech, New Jersey).

Als weitere Vergleichssubstanz bzw. zur Füllung der gesetzten Leerdefekte und damit als Platzhalter war Gelatine gewählt worden. Durch die in den einzelnen postoperativen Zeiträumen sichtbaren histomorphologischen Veränderungen auf Grund der Resorptionseigenschaften von Gelatine konnten Vorgänge, wie sie bei der Knochenheilung stattfinden, imitiert bzw. nachvollzogen und beobachtet werden.

Die chemische Struktur von Gelatine entspricht vernetzten polymeren Proteinen, wie sie auch in demineralisierter Knochenmatrix vorkommen, und erklärt ihre Resorbierbarkeit (Troum et al. 2001, Matsumoto et al. 2001, Yokota et al. 2001, Ma et al. 2002, Rickert et al. 2003, Kasahara et al. 2003, Ueki et al. 2003). Da die mechanische Stabilität nicht gewährleistet ist, wird Gelatine nur in Kombination mit anderen, mechanisch ausreichend stabilen Materialien angewandt.

Als eine weitere organische Substanz zur Anwendung als Matrix oder Bestandteil von Knochenersatzmaterialien erwies sich Hyaluronsäure. Bekannt ist dieses Material bisher aus der Verwendung als Aufbaumaterial zur Gewebestraffung in der ästhetischen Chirurgie. Hier stehen noch Studien zur Beurteilung als ausreichend mechanisch stabiles Knochenersatzmaterial aus, evtl. ist es deshalb auch nur als eine Komponente von Kompositen zu verwenden (Hunt et al. 2001).

1.4.8 Kompositmaterialien

Wie bereits bei den o. g. Werkstoffgruppen erwähnt, wird durch die Verwendung von mehreren Werkstoffkomponenten versucht, die Vorteile der einzelnen Materialien synergistisch zu nutzen und die Nachteile zu überwinden.

Es lassen sich die unter 1.4.1. bis 1.4.6. aufgeführten Werkstoffklassen in nahezu unendlichen Kombinationen miteinander zusammenbringen. In der aktuellen Literatur gibt es hierzu etliche Berichte.

- So ist eine Arbeitsgruppe um Wintermantel in Garching bei München bemüht, einen Calciumphosphat mit einem Polymer zu verbinden. Bisher verliert der Calciumphosphat bei der Hinzufügung des Polymers jedoch deutlich an mechanischer Stabilität. Eine Studie von Mickiewicz et al. 2002 vom MIT hatte zwar einen Erfolg mit deutlicher mechanischer Stabilität und guten Resorptionseigenschaften des Komposits gemeldet, zum Einsatz in Last tragenden Bereichen war diese Entwicklung jedoch nicht gekommen.
- Die Arbeitsgruppe um Daculsi in Nantes, Frankreich, hat einen Komposit aus Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat entwickelt, der die Vorteile beider Komponenten zur Geltung bringt (Daculsi et al. 2003). Diese biphasischen Calciumphosphate (BCP) mit ihrer Mixtur aus Hydroxylapatit und Beta-TCP weisen laut Literaturangaben weder eine zu schnelle noch eine zu langsame Degradation auf (vgl. auch Triosite® der Fa. Zimmer, Indiana, USA oder BCP® der Fa. Sofamor Danek, Frankreich).
- Die Benetzung bzw. Durchtränkung von osteokonduktiven Trägern mit osteoinduktiven Substanzen und osteogenen Zellen führt zur Entstehung von Kompositmaterialien mit osteokonduktiven, osteogenen und osteoinduktiven Eigenschaften.

Die Kompositmaterialien mit osteoinduktiven, osteogenen und osteokonduktiven Anteilen sind perspektivisch am vielversprechendsten, weil alle beteiligten bzw. erforderli-

chen Komponenten beachtet werden (z.B. Vaccaro 2002, Szpalski et al. 2002, Sammarco et al. 2002, Li et al. 2003, Zhang et al. 2003, Lutolf et al. 2003, Kokubo et al. 2003).

So gibt es noch viele weitere Beispiele für Kompositmaterialien und zahlreiche entsprechende Studien, die z.T. bereits bei den o.g. Stoffklassen von Implantatmaterialien genannt wurden.

1.4.9 Weitere alternative Werkstoffe und Verfahren

Ein anderes alternatives Verfahren ist die Entnahme von einzelnen Knochen-, Knorpel- oder Hautzellen und deren Vermehrung (Gewebezüchtung). Aber auch hier steht man erst am Anfang einer langen Entwicklung. Ein Beispiel für ein kommerziell verfügbares Zellkultursystem ist das BD BioCoat™ Osteologic™ Bone Cell Culture System der Fa. BD Biosciences.

Bei Erreichen eines funktionstüchtigen Gewebeverbandes erfolgt die Wiedereinsetzung im Defektbereich. Autologes Material weist keine Gefahr der Infektiosität oder Sensibilisierung durch Fremdeiweiße auf. Nachteilig ist die sehr lange Zeitspanne (bis zu zwei Jahren) zwischen Gewebeentnahme und Reimplantation ausreichend vermehrten Gewebes mit funktioneller Aktivität (Gutwald et al. 1994, Meyle et al. 1994, Arnett et al. 1998, Hofmann A. et al. 2003, Nüsslein-Volhard 2004).

2 Material und Methode

Knochen besteht aus lebenden Zellen, Calciumsalzen und kollagenen Fasern. In Nachahmung dieser Zusammensetzung zielt die Entwicklung moderner Knochenersatzmaterialien auf Zytokine, die das Verhalten der Zellen beeinflussen, auf geeignete Calcium-Salz-Derivate sowie geeignete synthetische oder natürliche möglichst resorbierbare Fasern.

In einem Grundlagenversuch sollten als Ziel dieser Studie das biologische Verhalten des Lagergewebes sowie werkstoffkundlich wesentliche Veränderungen nach Implantation und postoperativ in unterschiedlichen Zeiträumen ausgeführter Explantation von verschiedenen Knochenersatzmaterialien untersucht werden.

Die Regierung von Unterfranken hat dem Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchsvorhabens nach § 8 Absatz 1 des Tierschutzgesetzes mit Schreiben vom 23.04.1998 zugestimmt.

2.1 Tierexperimentelle Untersuchungen/ Tiermodell

Ein systematischer prospektiver Grundlagenversuch war bei 192 Wistar-Ratten mit einem intraoperativ anmischbaren Calcium-Phosphat-Zement durchgeführt worden.

Die Versuchstiere kamen aus der zertifizierten Tierfarm Charles River (Kissleg). Sie hatten freien Zugang zum Standardhaltungsfutter Altromin Nr. 321 und Wasser. Die Tiere wurden ab Versuchsbeginn in standardisierten Kleingruppenkäfigen (Macrolon-Käfige Typ III) unter klimatisierten Standardbedingungen (GLP; good laboratory practice) gehalten und täglich mehrmals durch einen Tierpfleger betreut. Weiterhin war ein Fachtierarzt bei Bedarf ständig erreichbar, von dem die Tiere in regelmäßigen Zeitabständen untersucht und veterinärmedizinisch versorgt wurden.

Vor der geplanten Operation wurden die Tiere zufällig ausgewählt, mit Äther betäubt, gewogen und mit einer Versuchsnummer am Ohr versehen.

Am Operationstag wurden die Ratten zunächst mit Äther narkotisiert. Nach Desinfektion erfolgte am linksseitigen Oberschenkel die Implantation des jeweiligen Implantatmaterials in den Femur, am rechtsseitigen Oberschenkel in die Muskulatur. Nach Abschluss der Operation erfolgten die Verschlussnaht und eine abschließende Desinfektion des Operationsgebietes.

Perioperativ wurden vier Versuchstiere durch einen narkosebedingten Atemstillstand verloren.

2.2 Vergleichene Materialien/ Studiendesign

Insgesamt wurden 192 Tiere in die Studie einbezogen. Jeder der 6 Versuchsarme bestand aus 32 Tieren. Es wurden folgende Versuchsarme gebildet:

Gruppe 1 erhielt einen Hydroxylapatit-bildenden Calcium-Phosphat-Zement in den distalen linken Femur und in das Muskelgewebe des rechten Oberschenkels,

Gruppe 2 den Calcium-Phosphat-Zement plus osteoinduktives Kollagen im Volumenverhältnis 1:1,

Gruppe 3 den Calcium-Phosphat-Zement vermischt mit Alpha-Tricalciumphosphat zur Resorptionsbeschleunigung im Verhältnis 1:1 implantiert.

Als Kontrollen dienten Gruppe 4 (Polymethylmethacrylat-Körper als nichtresorbierbares Standardimplantationsmaterial),

Gruppe 5 (Gelatinekapseln nach Setzung eines Leerdefektes) und

Gruppe 6 (nicht operiert).

Da ein Knochenersatzmaterial bzw. Implantat intraoperativ auch mit Weich- und Muskelgewebe in Kontakt kommt bzw. auch dort seine Biokompatibilität belegen soll, wurden die „Test“-Materialien nicht nur in Knochen, sondern auch in die Muskulatur bzw. subkutan implantiert. Im Versuchsarm der Femurimplantation wurde somit die Osteokompatibilität der einzelnen Implantatmaterialien untersucht, im Versuchsarm der heterotopen subkutanen Implantation die Biokompatibilität im Weichgewebe.

2.3 Versuchsverlauf/ Zeitplan

Die Implantate heilten alle völlig komplikationslos ein. Die Versuchstiere vertrugen die Implantate gut. Das Körpergewicht der Tiere war unauffällig, ihr tierspezifisches Verhalten ohne Auffälligkeiten.

Nach einem vorher im Versuchsprotokoll festgelegten postoperativen Zeitraum von 1 und 4 Wochen sowie 3, 6, 9, 12, 18 bis zu 24 Monaten wurden jeweils 4 Versuchstiere getötet, implantattragende Femora sowie Muskeln entnommen, formalinfixiert und unentkalkt in der nach Donath beschriebenen Trenndünnschlifftechnik aufgearbeitet (Erläuterungen dazu in **2.4.**) und im Anschluss histologisch untersucht.

Zusätzlich wurden die inneren Organe entnommen, in der standardisierten modifizierten Paraffinschnitttechnik nach Darr et al. bearbeitet, konventionell gefärbt (Erläuterungen dazu in **2.5.**) und auf systemische Auswirkungen der Implantatmaterialien hin begutachtet.

Als weiterer Schritt wurden aufgetretene Tumoren in die histologische Beurteilung einbezogen.

Aufgrund des fortgeschrittenen Alters der Versuchstiere waren gehäuft spontane Todesfälle oder Tumorerkrankungen (insgesamt 11 Tumore bei 192 Versuchstieren) auf-

getreten. Aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen wurden daraufhin im September 2001 alle noch lebenden Versuchstiere abgetötet. Damit wurden Überlebenszeiten der Tiere von 20 bis 24 Monaten entsprechend knapp zwei Jahren erzielt.

Herr Dr. med. Michael Merwald, Klinik für MKG-Chirurgie der Universität Würzburg, der die Versuchstiere betreut hat, berichtet in seinem Teil der Studie ausführlich über die Einzelheiten von Versuchsverlauf und Zeitplan.

2.4 Trenndünnschlifftechnik nach Donath

Präparationsverfahren

Im Gegensatz zu allen anderen Organsystemen erfordert die histologische Aufarbeitung von Knochen- und Zahngewebe besondere technische Voraussetzungen, da die Härte des Materials die übliche Schnitttechnik nach Paraffineinbettung nicht zulässt.

Entkalkung

Bei der Entkalkung des Knochengewebes wird das Hydroxylapatit durch Säureeinwirkung oder Chelatbildner herausgelöst und so die Schneidfähigkeit des Gewebestückes erreicht. Dies beinhaltet 3 Nachteile:

Erstens führt eine rasche Entkalkung mit Säure zur Zerstörung der Knochenzellstruktur und damit zu einem schlechten zellulären Erhaltungszustand. Dies kann die Diagnostik wesentlich beeinträchtigen.

Zweitens kann an entkalkten histologischen Schnitten das nicht mineralisierte Osteoid nicht mehr von den früher mineralisierten Anteilen unterschieden werden. Die Diagnose einer Osteomalazie (Mineralisationsstörung des Knochens mit Erweichung) kann daher an entkalktem Material nicht gestellt werden.

Drittens ist an säureentkalktem Knochengewebe in der Regel eine immunhistochemische Charakterisierung von Knochentumoren nicht mehr möglich.

Die schonende Entkalkung mit Chelatbildnern (EDTA) setzt kleinere Knochenstücke voraus, die über längere Zeiträume entkalkt werden. Damit entfiel dieses Verfahren für die zügige diagnostische Beurteilung.

Erst mit der Kombination von EDTA-Entkalkung und Ultraschall bei gleichzeitiger permanenter Kühlung (18 °C) gelang eine schonende Entkalkung in wenigen Stunden, sodass dieses Verfahren für die Diagnostik mineralisierter Gewebe sehr gut geeignet ist. Eine Beckenkammbiopsie von 3 mm Durchmesser ist innerhalb von 8 h ausreichend demineralisiert. Außerdem kann eine große Zahl immunhistologischer Reaktionen an EDTA-entkalktem Knochengewebe analog zur gängigen Paraffintechnik durchgeführt werden. Das Problem der Abgrenzung von Osteoid (Osteomalazieausschluss) nach Entkalkung ist damit jedoch nicht gelöst.

Unentkalkte Präparation von Knochengewebe

Lange Zeit galt die unentkalkte Präparation von Knochengewebe als einzige Präparations-technik, um einen optimalen Erhaltungszustand der Knochenzellen und der Hämatopoese in der Einheit zum Knochengewebe zu erreichen. Die unentkalkte histologische Verarbeitung von mineralisiertem Gewebe setzt voraus, dass das Einbettmedium eine hohe Elastizität bei ausreichender Härte besitzt. Zusätzlich müssen ausreichend stabile Mikrotome mit Spezialmessern zur Verfügung stehen. An derartig präparierten Knochenbiopsien ist eine eindeutige Beurteilung der zellulären Struktur, des Osteoids sowie des mineralisierten Knochengewebes möglich.

Nach der üblichen Fixation (gepuffertes Paraformaldehyd) wird nach Dehydrierung eine Durchtränkung mit Methylmethacrylat durchgeführt. Diesem werden sogenannte Härter zugesetzt, die zu einer unterschiedlichen Vernetzung bei der Polymerisation führen. Die so eingebetteten Proben lassen sich mühelos mit Spezialmikrotomen schneiden. Die Schnittdicke kann zwischen 1 µm - 12 µm gewählt werden. Der Nachteil dieses Einbettverfahrens unter Verwendung von Methylmethacrylat ist die Maskierung der Epitope für die Bindung der Antikörper der Immunhistochemie.

Es wurden daher Spezialverfahren entwickelt, deren Anwendung in größerem Umfang derzeit durchgeführt wird. Auf diese Weise ist die Anwendung immunhistologischer und molekularbiologischer Techniken auch an unentkalktem Knochengewebe möglich geworden (vgl. auch Wolf et al. 1992).

Knochenschliffe

Durch die Anwendung der Trenndünnschlifftechnik können harte Gewebe unentkalkt bearbeitet und untersucht werden, wodurch wertvolle Informationen, die durch eine Entkalkung verloren gehen würden, erhalten bleiben.

Für spezielle Fragestellungen ist die Herstellung unentkalkter Schliffpräparate notwendig. Dies ist vor allem bei sehr hartem Knochengewebe (Kortikalis) oder bei Untersuchungen zur Frage der Beziehungen zwischen Knochengewebe und Implantaten (Metall, Keramik, Kunststoff) notwendig. Es stehen dafür kommerzielle Systeme zur Verfügung (Ferrell et al. 1990, Hahn et al. 1991).

Prinzipiell ist die Einbettung in einen solchen Kunststoff erforderlich, der eine besondere Härte und Sprödigkeit aufweist, sodass heute problemlos Ultradünnschliffe durchgeführt werden können. An diesen Präparaten ist neben der Beurteilung der strukturellen Veränderungen eine eindeutige histologische Beurteilung aller zellulären und mesenchymalen Strukturen, z.B. Gefäßversorgung oder Bindegewebsproliferation möglich. Gelingt es, das Knochenmark oder andere Gewebe aus den Markräumen schonend zu entfernen, so ist an den gefärbten und polierten Präparaten eine simultane 2- und 3-dimensionale Analyse der Spongiosa möglich.

Zur Bearbeitung von kalkharten und metallischen Materialien, beispielsweise von Knochen oder Titan-Implantaten, hat sich die von Prof. Donath entwickelte Trenndünnschlifftechnik durchgesetzt. Ihre wesentlichen Arbeitsschritte werden nachfolgend dargestellt.

Trenndünnschlifftechnik nach Prof. Donath, Hamburg, zur Herstellung histologischer Präparate unter Einschluss von Hartsubstanzen

„Um den harten Kunststoff im Gewebeverband in Schichtdicken von unter 10 Mikrometern darstellen zu können, müssen die explantierten Gewebestücke nach vorheriger Fixierung in 5%iger Formalinlösung mit Hilfe eines aufwändigen Spezialverfahrens, der Trenndünnschlifftechnik nach Donath, separat aufgearbeitet werden. Dabei wird das formalinfixierte Material zunächst über einen Zeitraum von einigen Tagen in einer aufsteigenden Glycolmethacrylatreihe dehydriert und anschließend eine Infiltration mit dem lichthärtenden Kunststoff Technovit 7.200 VLC (Fa. Kulzer & Co. GmbH / Friedrichsdorf) durchgeführt.

Das kunststoffinfiltrierte Präparat wird dann in einer vorgefertigten lichtdurchlässigen Einbettmulde mit dem Fixationskleber Technovit 7.230 VLC (Fa. Kulzer) so fixiert, dass es auf dem Boden der Mulde zu liegen kommt. Dadurch soll erreicht werden, dass im fertigen histologischen Präparat der Testblock mitsamt dem eingebetteten Gewebe in einer Ebene, parallel zur Bodenfläche, dargestellt werden kann.

Nach Auffüllung der Einbettmulde mit weiterem lichthärtenden Kunststoff Technovit 7.200 VLC wird der Kunststoff mitsamt dem eingebetteten Material bei Lampenlicht (Wellenlängenbereich 400 - 500 nm) im Lichtpolymerisationsgerät Histolux (Fa. Kulzer und Fa. EXAKT) auspolymerisiert.

Der ausgehärtete Präparat-Kunststoff-Block wird danach auf einer Grobschleifmaschine solange bearbeitet, bis das eingebettete (Knochen- oder Muskel-) Gewebe auf einer Schleifebene gerade eben angeschliffen wird. Diese Seite des Blockes wird auf einen zuvor im Mikroschleifsystem (Fa. EXAKT- Apparatebau / Norderstedt) planparallel geschliffenen Kunststoffobjektträger (OT 1) aufgeklebt.

Abweichend zu der von Prof. Donath beschriebenen Technik wird die durch Sauerstoffeinfluss nicht vollständig ausgehärtete bzw. auspolymerisierte Deckschicht vorher manuell entfernt, die verbliebene Oberfläche mit Schleifpapier aufgeraut und mit dem lichthärtenden Präzisionskleber Technovit 7.210 VLC (Fa. Kulzer) auf den Kunststoffobjektträger (OT1) geklebt.

Der so auf dem Objektträger montierte Präparat-Kunststoff-Block wird in die Vakuumhalterung des parallel arbeitenden Mikro-Schleifsystems eingesetzt und mittels des mit Schleifpapier belegten rotierenden Schleiftellers soweit abgeschliffen, bis das Implantat mitsamt dem angrenzenden Gewebe in einer Ebene angeschliffen und sichtbar wird.

Gleichzeitig muss eine Planparallelität der Oberfläche des Blockes zum Objektträger vorliegen, welche mit einer Mikrometerschraube zu überprüfen ist. Die Dicke des Objektträgers (OT1) einschließlich des aufgeklebten Präparat-Kunststoff-Blockes wird mit Hilfe der Mikrometerschraube auf einen Mikrometer genau ermittelt.

Ein weiterer planparalleler Objektträger (OT2) wird auf einen Mikrometer genau ausgemessen und in der Präzisionsklebepresse (Fa. EXAKT) mit dem lichthärtenden Präzisionskleber Technovit 7.210 VLC auf die zu untersuchende Fläche des Präparat-Kunststoff-Blockes geklebt.

Um diese Klebeschichtdicke zu bestimmen, werden nach dem Klebevorgang und Aushärtung die Gesamtstärke der beiden Objektträger mit dem nun dazwischen liegenden Präparat-Kunststoff-Block mittels Mikrometerschraube ebenfalls auf einen Mikrometer

genau ermittelt. Die Differenz zwischen dieser Messung und der Summe aus der Dicke des zweiten Objektträgers (OT2) und der Dicke des ersten Objektträgers (OT1) einschließlich des geschliffenen planparallelen Präparat- Kunststoff-Blockes ergibt die Klebeschichtdicke.

Mit Hilfe des nach dem Prinzip einer Bandsäge arbeitenden Trenn-Schleif-Systems (Fa. EXAKT) und einer parallel zum Sägeblatt ausgerichteten Vakuumblockhalterung werden mit Vorschubkräften von 50 - 100 Pond der zweite Objektträger (OT2) einschließlich der Klebeschicht und einer Präparateschicht von ca. 200 Mikrometer vom übrigen Block getrennt.

Das so entstandene noch zu schleifende Präparat wird mit dem Objektträger (OT2) in die Vakuumhalterung des Mikro-Schleifsystems eingesetzt und auf die endgültige Schichtdicke heruntergeschliffen. Nullpunkt, Parallelität, Schleifzustellung, Anpressdruck, Schleifpapierkörnung und Schichtdicke müssen bei diesem Schleifvorgang öfters kontrolliert werden, um schließlich eine endgültige Präparat- Schichtdicke von unter 10 Mikrometer zu realisieren.

Die Schichtdicke errechnet sich aus der Gesamtdicke des Präparates abzüglich der Dicke des zweiten Objektträgers (OT2) und der Klebeschicht, die wie oben erwähnt ermittelt wird.

Von dem Präparat-Kunststoff-Block, der nach dem Sägevorgang auf dem ersten Objektträger (OT1) verbleibt, kann mit Hilfe eines weiteren planparallelen Objektträgers (OT3) und der entsprechenden Vorgehensweise wie beschrieben, ein weiteres histologisches Präparat erstellt werden.

Die gesamten histologischen Präparate können z.B. mit der Trichrom-Masson- Goldner-Färbung gefärbt, konventionell eingedeckt und anschließend nach histomorphologischen Gesichtspunkten begutachtet werden“.

2.5 Histologische Techniken für Paraffinschnitte

Für die Herstellung von Präparaten aus Gewebebiopsien zu histomorphologischen Begutachtungszwecken macht sich eine Aufbereitung des zu untersuchenden Materials notwendig. Dies geschieht durch die Herstellung von Paraffinschnitten.

„Bei der Fixierung von Biopsien hat gepuffertes 10%iges Formalin wegen seiner guten Allroundeigenschaften in der Routine alle anderen Fixierungen verdrängt. Für Formalin existieren ferner gute Entsorgungswege und Recyclingmöglichkeiten.

Formalin fixiert schonend unter ausreichender Erhaltung der Eiweißstrukturen für die Immunhistochemie und der DNA für molekularbiologische Studien. Das Volumenverhältnis von zu fixierendem Gewebe zu Formalin sollte mindestens 1:5 bis 1:10 betragen.

Die Fixierung und nachfolgende Paraffineinbettung führt zu einem Volumenverlust des Gewebes von bis zu 33%.

Die Mindestdauer der Fixierung ist sowohl von der Größe als auch der Art des Gewebestückes abhängig und kann nur sehr bedingt angegeben werden. Generell kann von

einer ausreichenden Fixierung ausgegangen werden, wenn das Gewebe etwas grau verfärbt ist und Blutbestandteile nicht mehr leuchtend rot gesehen werden.

Das Hauptziel des sogenannten Zuschneidens der Gewebeproben besteht darin, eine Schnittebene zu schaffen, die auf der Unterseite des Gewebeblockes liegt. Beim Schneiden auf dem Mikrotom kommt man so schnell und ökonomisch in die Schnittebene, welche auf dem Gewebeschnitt dargestellt werden soll.

Ziel der sogenannten Einbettung ist der Erhalt eines schneidbaren Gewebeblockes von gleichmäßiger Dichte. Dazu wird dem Gewebe unter möglichst gutem Erhalt der zellulären Struktur Wasser entzogen und dieses durch Paraffin (oder seltener durch Kunststoff) ersetzt. Die Standardeinbettung in Paraffin erfolgt in drei Schritten:

Zunächst wird das Gewebe einer Überschussmenge von Alkohol (heute meist drei Stufen Isopropylalkohol in steigender Konzentration) ausgesetzt. Idealerweise wird das Gewebewasser dabei weitestmöglich durch Alkohol ersetzt. Da sich Paraffin nicht sehr gut mit Alkohol mischt, wird danach eine Zwischenstufe eingeschaltet, in der der Alkohol durch eine Überschussmenge Lösungsmittel (heute meist Xylol oder so genannter Xylolersatzstoff) ersetzt wird. Dieses Lösungsmittel wird nachfolgend durch eine Überschussmenge Paraffin ersetzt, und so wird eine möglichst vollständige Durchtränkung des Gewebes mit Paraffin erreicht. In modernen Einbettautomaten wird dieser Prozess durch schonenden Einsatz von Wärme sowie alternierend Unter- und Überdruck beschleunigt.

Unter den heute gebräuchlichen Einbettssystemen, die fast ausnahmslos geschlossen d.h. ohne Außenluftbelastung arbeiten, unterscheidet man zwischen Einkammersystemen, wo die Lösungsmittel und das Paraffin alternierend in eine Kammer mit den Gewebeproben gepumpt werden, und Mehrkammersystemen, wo das Gewebe nacheinander in verschiedene Bäder verbracht wird.

Das in Paraffin eingebettete Gewebe wird auf der sogenannten Ausblockstation in einen Gewebeblock mit dem Ziel eingeschmolzen, unmittelbar in der Ebene des Anschlittes die gesamte Fläche des Gewebes möglichst nahe an die Oberfläche zu platzieren. Auf diese Weise wird auf dem Mikrotom nach kürzestem Anschlitt bereits ein vollständiger Gewebeschnitt erzielt, der auf warmem Wasser im so genannten Wasserbad ausgebreitet wird, um durch die hier erfolgende Ausdehnung seine feinen Stauchfalten zu verlieren.

Diese Gewebeschnitte werden dann auf Objektträger aufgefangen und kurz ange-trocknet. Das Paraffin wird jetzt wieder in Umkehrung der Einbettung durch Xylol entfernt. Das Gewebe wird danach über Isopropylalkohol (sogenannte absteigende Alkoholreihe) in wässrige Lösung zurückverbracht, damit in dieser Phase die verschiedenen Färbungen angewendet werden können.

Der auf den Objektträger aufgezogene 4- bis 6-Tausendstel mm dicke Gewebeschnitt ist von grau-weißer Farbe und lässt keine zellulären Strukturen erkennen. Mittels verschiedener Farbstoffe, welche Affinitäten zu unterschiedlichen pH-Werten im Gewebe oder zu unterschiedlichen chemischen Strukturen aufweisen, versucht man, den zellulären Aufbau sichtbar zu machen.“

(Auszug aus Kerl, Garbe, Cerroni, Wolff (Hrsg.): Histopathologie der Haut, Springer-Verlag Berlin, 2003, S. 4 bis 7.)

2.6 Färbetechniken für Trenndünnschliffe und Paraffinschnitte

2.6.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Mit der einfachen, rasch auszuführenden Übersichtsfärbung Hämatoxylin-Eosin (HE), modifiziert nach Fiedler et al., wird die Routine des täglichen histologischen Labors erledigt. Die HE-Färbung hat sich weltweit als Standardfärbung der Histopathologie durchgesetzt. Es ist auch die Standardfärbung für die hier vorgestellten unentkalkten Trenndünnschliffe sowie für die Paraffinschnitte der untersuchten inneren Organe und der aufgetretenen Tumoren. Methodik:

1. Schnitte entparaffinieren und in Aqua dest. bringen.
2. In Hämatoxylin zur Kernfärbung einstellen, ca. 3 bis 8 Minuten.
3. Spülen in Aqua dest. oder in 0,1 %iger Salzsäure.
4. Bläuen in fließendem Leitungswasser, ca. 10 Minuten.
5. Färben in Eosin, 0,1 %ig in Aqua dest., ca. 5 bis 15 Minuten.
6. Auswaschen in Wasser, ca. 1 bis 5 Minuten.
7. Differenzieren in 70 %igem Äthanol.
8. Differenzieren in 96 bis 100 %igem Äthanol, 2 x 2 Minuten.
9. In Xylol einstellen, ca. 3 bis 5 Minuten.
10. Eindecken.

Die Färbung zeigt Zellkerne, Kalk, sauren Schleim und grampositive Bakterien blau, alles übrige in verschiedenen Tonabstufungen rot. Das Anfärbeverhalten kommt dabei durch den kationischen Metallkomplexfarbstoff Hämatoxylin zustande, der anionische Biopolymere blau färbt (z.B. DNS im Zellkern, RNS und Glykosaminoglykane im Zytoplasma), sowie durch den anionischen Farbstoff Eosin, der kationische Proteine färbt (vorwiegend Zytoplasma- und Faserstrukturen).

Nach guter Gewebeeinbettung und in ausreichend dünnen Schnitten zeigt die gut differenzierte HE-Färbung eine erstaunliche Fülle von Strukturen.

2.6.2 Toluidinblau-Färbung nach Tunnat et al.

Man verwendet Toluidinblau als 0,1 %ige Lösung in 2,5 %igem wässrigem Natriumkarbonat. Die Färbelösung ist über Wochen haltbar, sollte aber von Zeit zu Zeit filtriert werden, da es wegen der Sättigung des Farbstoffes häufig zum Ausflocken kommt. Die Färbezeit beträgt bei Raumtemperaturen 20 bis 30 Minuten, auf einer Heizplatte bei 60 °C nur 1 bis 2 Minuten.

Es werden alle Strukturen tiefblau angefärbt, die als basophil bekannt sind, zusätzlich alle osmiophilen Strukturen. Das in sehr kräftigen Blautönen gehaltene Bild ist damit sehr ähnlich der elektronenmikroskopischen Abbildung (blau entspricht elektronendicht).

2.6.3 Trichrom-Färbung nach Masson-Goldner

Trichrom-Färbungen dienen nicht nur zur Darstellung der Kollagenfibrillen, sondern differenzieren sie auch gegen Epithelgewebe und/oder Muskulatur. Die Vorstellungen über den Färbemechanismus sind nicht ganz klar; meist werden verschiedene Phänomene zugleich zutreffen: neben der elektrostatischen Farbstoffbindung soll auch die Gewebetextur für die Geschwindigkeit von Eindringen und Auswaschen der Farbstoffe während des Färbens und Differenzierens maßgeblich sein.

Alle verwendeten Farbstoffe sind negativ geladen.

Der erste Färbeschritt, etwa mit Orange G, färbt Erythrozyten und Bindegewebe; während des folgenden Differenzierens wird der Farbstoff schneller aus dem Bindegewebe gewaschen, das so für die Besetzung mit weiteren anionischen Farbstoffen frei wird, während die Erythrozyten noch mit Orange G angefärbt bleiben. Man sieht, dass dem Differenzieren die größte Bedeutung zukommt; der wichtigste Differenzierungsschritt ist – dem Zweck der Färbung entsprechend – das Differenzieren vor dem Anfärben der Bindegewebsfasern, also vor der letzten Färbelösung der Serie. Daher liefern jene Trichrom-Methoden die klarsten Ergebnisse, die einen getrennten Differenzierungsschritt vor der Anfärbung des Fasermaterials vorsehen.

Die Färbvorschrift von Masson und Goldner ist unter mehreren Trichrom-Färbevarianten vorzuziehen, dies um so mehr, als die Methode mit sehr einfachen Farbstofflösungen arbeitet und die Anwendung zweier Varianten ermöglicht, die der Schnittdicke angeglichen werden können. Da die Anfärbung der Kollagenfasern mit Anilinblau sehr intensiv ist, wird man sie für dünne Schnitte (5 bis 7 Mikrometer) wählen, für dickere Schnitte ist die Anfärbung mit Lichtgrün zu empfehlen. Je mehr Farbstoffe gleichzeitig in den verwendeten Färbelösungen enthalten sind, desto weniger Differenzierungsmöglichkeiten und damit um so weniger Selektivität werden möglich. Der Vorteil erhöhter Arbeitsgeschwindigkeit ist durch diese Nachteile erkauft.

Die Methode nach Masson und Goldner bietet sich als günstigste Lösung an, da sie folgende Vorteile vereinigt: Sie ist am gewöhnlich formalinfixierten Material durchführbar, sie fasst die Färbeschritte vor der Anfärbung des Kollagens zusammen, sie ermöglicht die Differenzierung vor der Kollagenfärbung und sie ist bezüglich der Gegenfärbung variabel.

Die Massonsche Trichrom-Färbung stellt nicht nur das Bindegewebe kontrastreich dar, auch die scharfe Rotfärbung des Zellplasmas wird durch die schwarze Kernfärbung deutlich hervorgehoben. Vorgangsweise:

1. Schnitte entparaffinieren und in Wasser bringen.
2. 30 Minuten bei 50 °C in 5 %iger wässriger Eisenalaunlösung beizen.
3. Spülen in Aqua dest., Färben in Regaud's Hämatoxylin, 30 Minuten bei 50 °C.
4. Abspülen in Aqua dest. und gut abtropfen lassen.
5. Differenzieren in Pikrinsäure-Alkohol (1 Teil 96 %iger Alkohol und 2 Teile gesättigte alkoholische Pikrinsäurelösung), ca. 10 bis 30 Minuten, bis die Erythrozyten entfärbt sind und nur noch Zellkerne angefärbt bleiben.
6. 10 Minuten in fließendem Leitungswasser auswaschen.
7. 5 Minuten färben in Säurefuchsin-Eisessig (1 % Säurefuchsin in 1 %iger Essigsäure gelöst).
8. Abspülen in Aqua dest.
9. Differenzieren in 1 %iger Phosphormolybdänsäure, bis das Bindegewebe entfärbt ist, etwa 5 Minuten (Zytoplasma und Erythrozyten bleiben rot).
10. Man kann die Objektträger auf der Arbeitsfläche auflegen und das Reagens auftropfen, um das Differenzieren besser verfolgen zu können.
11. Abgießen und nicht abwaschen.
12. Sofort in Anilinblau-Eisessig einstellen (gesättigte wässrige Anilinblaulösung, der auf 100 ml 2,5 ml Eisessig zugesetzt werden), 2 bis 5 Minuten färben.
13. Abspülen in Aqua dest.
14. Eintauchen in Äthanol-Essigsäure (0,1 ml Eisessig auf 100 ml Äthanol), bis 30 Sekunden.
15. Weiter in Äthanol differenzieren, in Xylol einstellen und mit Balsam eindecken.
16. Kerne, Sekretgranula und Zentrosomen färben sich schwarz, Zytoplasma ziegelrot, Gliafibrillen, Keratin und Muskelfasern rot, Kollagen und saure Mukosubstanzen blau.

Die Originalmethode nach Masson von 1929 hat viele Modifikationen erfahren.

Modifikation nach Goldner und Darr:

Anstelle der Eisenalaunlösung verwendet man in Punkt 2 der Vorschrift Weigerts Eisenhämatoxylin und färbt damit 2 bis 3 Minuten. Auch die weiteren Arbeitsschritte sind modifiziert:

3. 10 Minuten in fließendem Wasser auswaschen.
4. 5 Minuten färben in Säurefuchsin-Ponceau, Azophloxin oder Säurefuchsin-Ponceau-Azophloxin.
5. Abspülen in 1 %iger Essigsäure.
6. Differenzieren in Phosphormolybdänsäure-Orange, bis das Bindegewebe vollständig entfärbt ist, ca. 15 bis 30 Minuten. Man beobachtet die Gefäßadventitia zur Beurteilung.
7. Abspülen in 1 %iger Essigsäure.
8. Gegenfärben mit Lichtgrün, 5 Minuten.
9. 5 Minuten in 1 %iger Essigsäure auswaschen.
10. Mit Filterpapier abpressen.
11. 3 Portionen aufsteigende Alkoholreihe zum Entwässern.
12. Über Xyloleinstellung in Balsam einschließen.

Zellkerne färben sich bräunlich-schwarz, Zytoplasma ziegelrot, Erythrozyten orange-gelb, Bindegewebe und saure Mukosubstanzen grün.

3 Ergebnisse der histomorphologischen Auswertung

Die klinischen und makroskopischen Befunde sind in der Dissertation von Herrn Dr. med. M. Merwald ausgewertet. Nachfolgend wird auf die histologischen Ergebnisse fokussiert. Dabei wurden aus jeder Versuchsgruppe und aus jedem untersuchten postoperativen Zeitraum Trenndünnschliffe mit einer Schichtdicke von ca. 4 bis 8 Mikrometern dokumentiert.

3.1 Unentkalkte Trenndünnschliffe der Knochenpräparate

3.1.1 Calcium-Phosphat-Zement- (BoneSource®-) Gruppe im Knochen

Makroskopisch finden sich in allen Knochenproben nahezu gleichförmige und annähernd wie am Implantationstag große Implantate, wodurch bereits mit bloßem Auge eine ausbleibende Resorption und ein lediglich osteokonduktives Verhalten des Materials im Knochen zu vermuten war.

Nachfolgend seien einige Beispiele der verschiedenen postoperativen Zeiträume, bezeichnet mit Codenummern und dem Klarnamen, zusammengestellt.

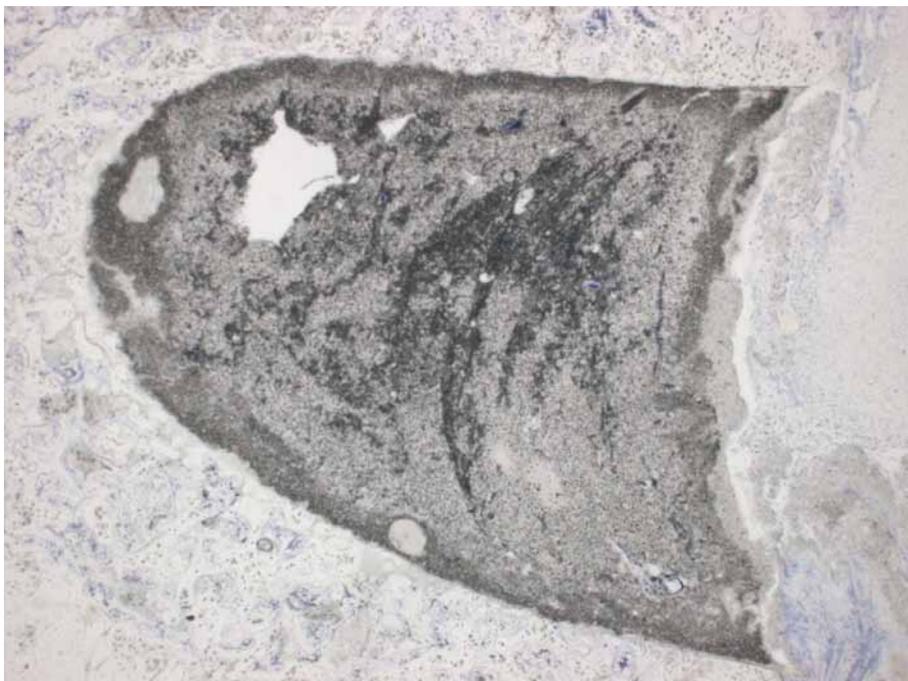


Abb. 1: (Ident.-Nr. 124 bbs 1 Tol x 4)
CPZ im Knochen, Färbung (Fbg.): Toluidinblau (TOL), 40-fache Vergrößerung (Vergr.), 1 Woche postoperativ (postop.):
Zu erkennen ist ein Bohrlochdefekt mit dem zementgrauen Implantat darin. Um das Implantat herum befindet sich Granulationsgewebe im Rahmen des initialen Einheilungsvorganges.

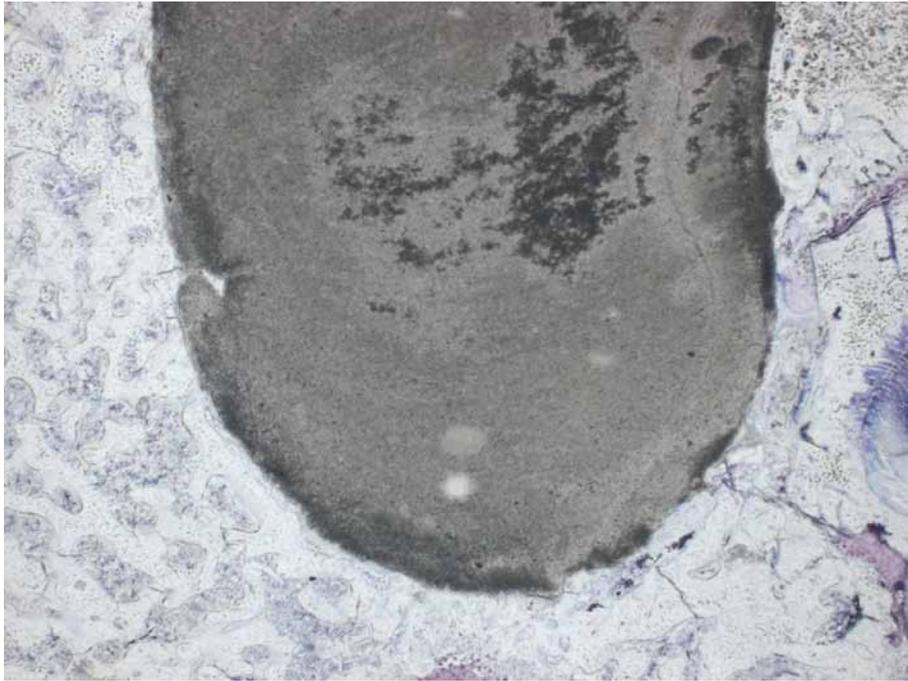


Abb. 2: (Ident.-Nr. 103 bbs 1 Tol x 4)
CPZ im Knochen, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Zu erkennen ist der Bohrlochdefekt mit dem Implantat darin; an der Epiphysenfuge (rechts unten und rechts oben) Knorpelgewebe (hellviolett). Das Implantat liegt unverändert (inert) im Gewebe. Am Interface eine geringe Verdichtung der Lamellenknochenstrukturen.

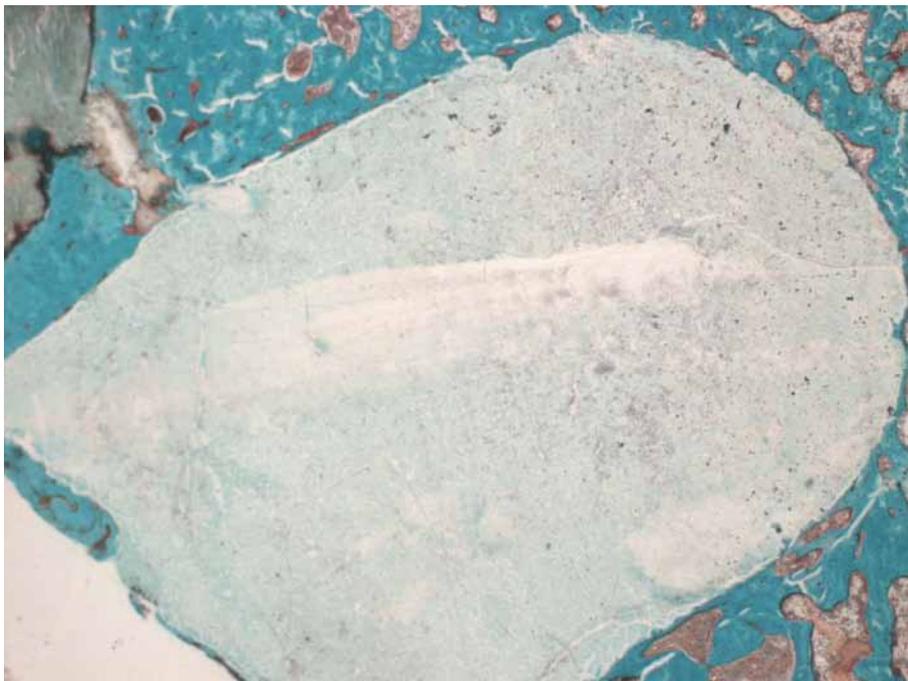


Abb. 3: (Ident.-Nr. 115 bbs 1 MG x 4)
CPZ im Knochen, Fbg.: Trichrom-Masson-Goldner (TMG), 40-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Zu erkennen sind das Implantat (weiß) und angrenzender Lamellenknochen. An der Grenzfläche (Interface) keine Entzündung, jedoch eine Verdichtung der Knochenstruktur.

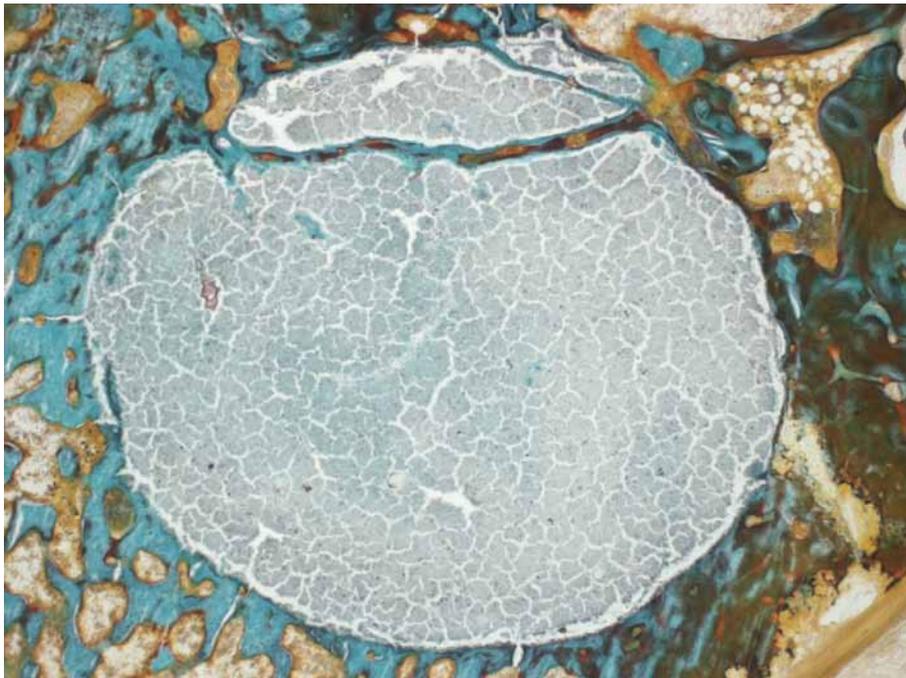


Abb. 4: (Ident.-Nr. 100 bbs 1 TMG x 4)
CPZ im Knochen, Fbg: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Das Implantat im Knochen (hellgrün) zeigt einen operationstraumatischen Einriss mit Einwachsen ebenda von Blutgefässen und Neubildung von Faserknochen (grün angefärbt). Implantat von typischem vorbestehenden Lamellenknochen umgeben. Dieser ist am Interface verdichtet.

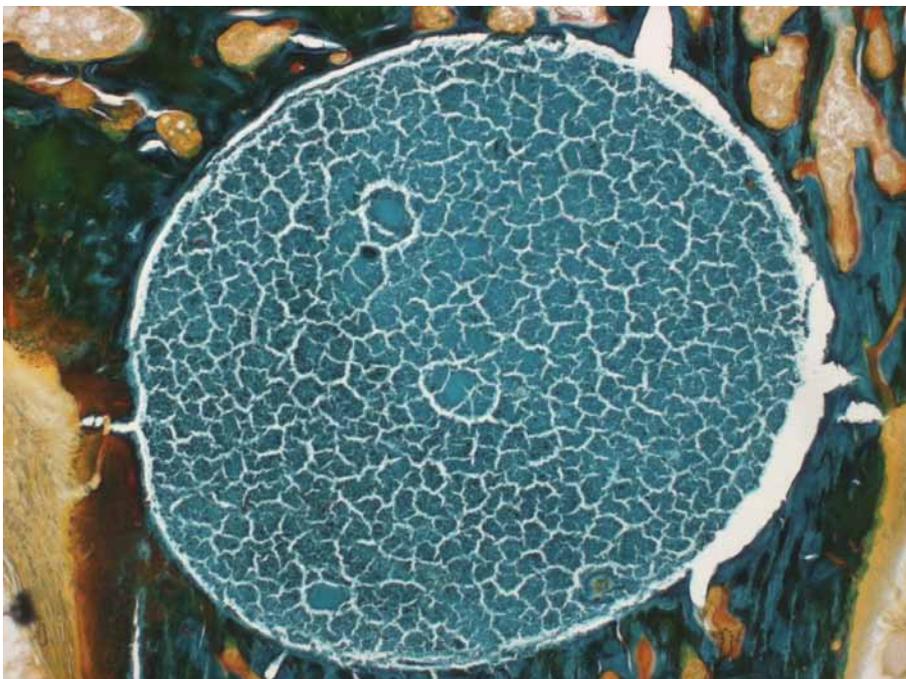


Abb. 5: (Ident.-Nr. 111 bbs 1 TMG x 4)
CPZ im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Zu erkennen ist das Implantat im Bohrlochdefekt, jedoch nahezu ohne Kontakt zum umgebenden Knochengewebe (fixationsbedingter Schrumpungs-Artefakt ?). Am Interface dann wiederum eine Verdichtung der Knochenstrukturen.

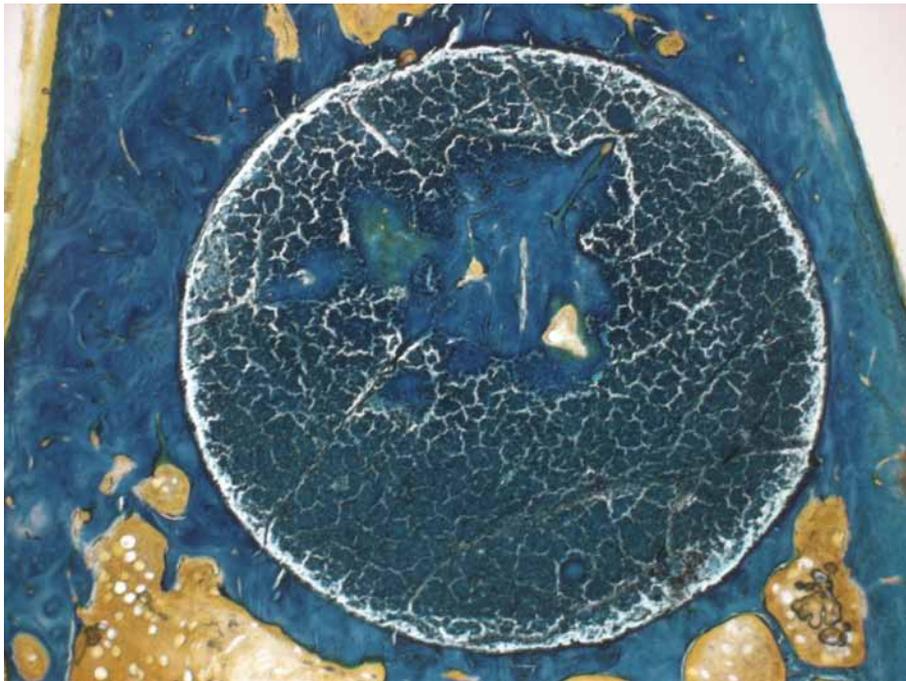


Abb. 6: (Ident.-Nr. 120 bbs 1 TMG x 4)
CPZ im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 20 Monate postop.:
Zentral das kreisrunde grün-weiße Implantat. Auf Grund der hier erfassten Implantat Spitze
Anteile von angrenzendem Lamellenknochen im Zentrum sichtbar. Am Interface eine
Verdichtung der Knochenstrukturen. Außen vorbestehender Lamellenknochen, durchsetzt
von blutbildendem Knochenmark (gelbbraun).

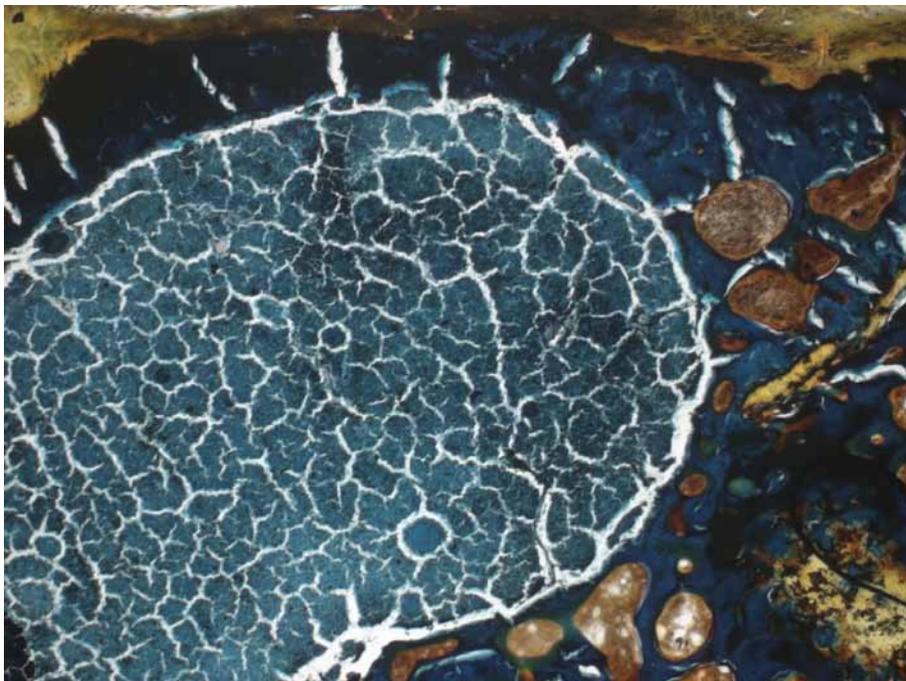


Abb. 7: (Ident.-Nr. 117 bbs 1 MG x 4)
CPZ im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 22 Monate postop.:
Zentral und links das weiß-grüne Implantat. Am Interface (Grenzfläche) Knochen/Implantat
eine Verdichtung der Knochenstrukturen. Rechts, oben und unten im Bild dunkelgrüner
vorbestehender Lamellenknochen, durchsetzt von blutbildendem Knochenmark
(gelbbraun).

3.1.2 Knochenkollagen- (Colloss®-) Gruppe im Knochen

Die Modifikation bestehend aus Calcium-Phosphat-Zement (CPZ) mit osteoinduktivem Knochenkollagen (KK; Colloss®) im Verhältnis 1:1 (Gruppe 2) lässt histologisch im selben postoperativen Zeitrahmen bei einigen Versuchstieren fortschreitende, aber unterschiedlich ausgeprägte Resorptions- und Remodellationsvorgänge erkennen. Eine vollständige Resorption des Implantates ist an keinem Präparat zu belegen. Bereits makroskopisch wurden in allen Proben Implantatreste gefunden.

Nachfolgend seien einige Beispiele vorgestellt.



Abb. 8: (Ident.-Nr. 149 bko 7 HE x 40d)
Implantat-Gemisch Calcium-Phosphat-Zement (CPZ) + Knochenkollagen (KK) im Knochen im Verhältnis 1:1, Fbg.: HE, 200-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Das Gemisch CPZ + KK zeigt 1 Woche postop. aktuell anlaufende Umbauvorgänge mit Nachweis von zahlreichen Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten sowie einzelnen undifferenzierten Stammzellen und Histozyten. Ganz vereinzelt sind auch mehrkernige Osteoklasten zu beobachten.

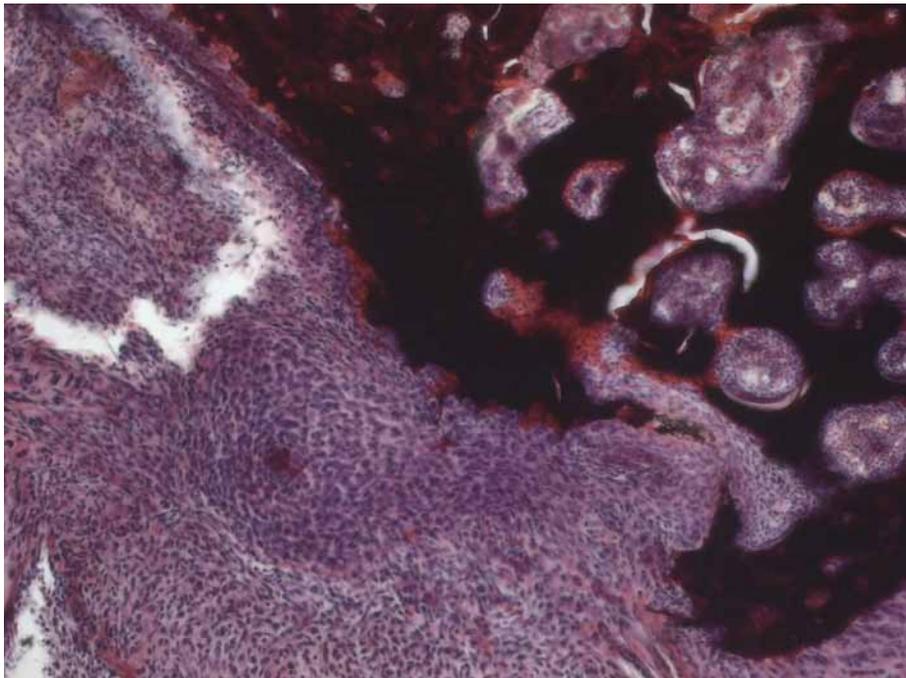


Abb. 9: (Ident.-Nr. 156 bko 2 HE x 10)
CPZ + KK im Knochen, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Das destruierte Implantat wird eben ersetzt durch Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Histiocyten (unten und links im Bild). An der Grenzfläche zum vorbestehenden Knochen schmale Osteoidbälkchen im Rahmen einer Knochenneubildung (rot angefärbt). Der Umbau des Gewebes ist in vollem Gange. Das Bild ähnelt einer enchondralen Ossifikation.

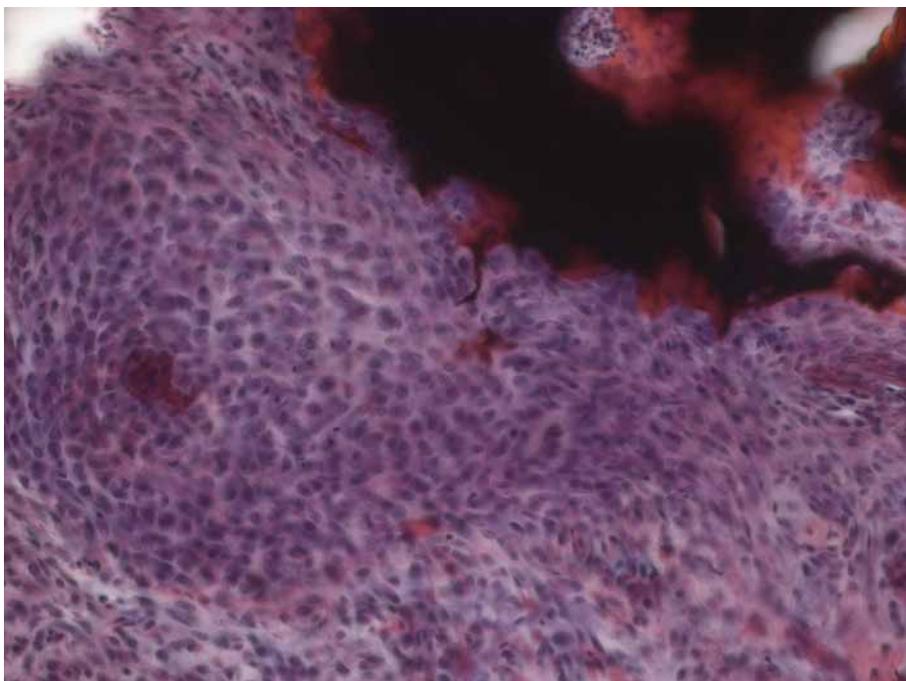


Abb. 10: (Ident.-Nr.156 bko 3 HE x 20)
CPZ + KK im Knochen, Fbg.: HE, 200-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Bildausschnitt vom vorherigen Bild. Rechts oben vorbestehende Knochenstrukturen mit Anlagerung neugebildeter noch nicht mineralisierter Knochensubstanz (Osteoid, rot angefärbt). Das histologische Bild wird durch Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Histiocyten bestimmt. Daneben Granulationsgewebe.

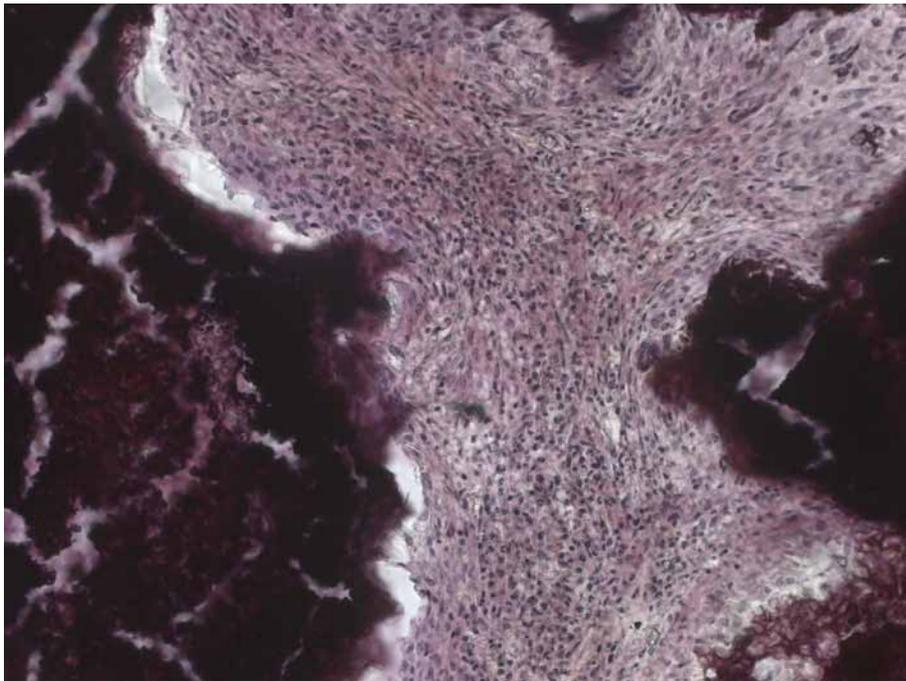


Abb. 11: (Ident.-Nr. 128 bko 1 HE x 20)
CPZ + KK 1:1 im Knochen, Fbg.: HE, 200-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Rechts und links im Bild verbliebene Hydroxylapatitanteile (CPZ), in Bildmitte
Granulationsgewebe, durchsetzt von Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Histiocyten.

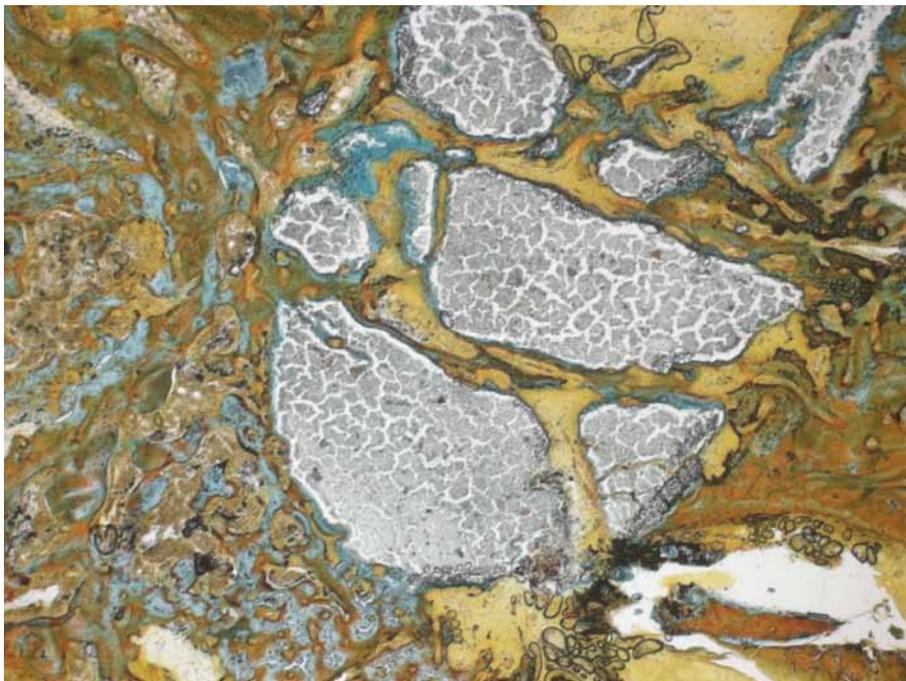


Abb. 12: (Ident.-Nr. 155 bko 1 MG x 4)
CPZ + KK 1:1 im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 3 Monate postop.:
In Bildmitte das destruierte Implantat mit großen Bruchstücken des verbliebenen
Hydroxylapatitanteiles (CPZ; grau). Dazwischen degradierte Bezirke (gelbbraun) mit teils
am Ort neugebildetem, teils von außen eingewachsenem Knochen (braungrün). Diese
letzten genannten Areale waren vor der Umwandlung offenbar vom Knochenkollagen (KK;
Colloss®) eingenommen.

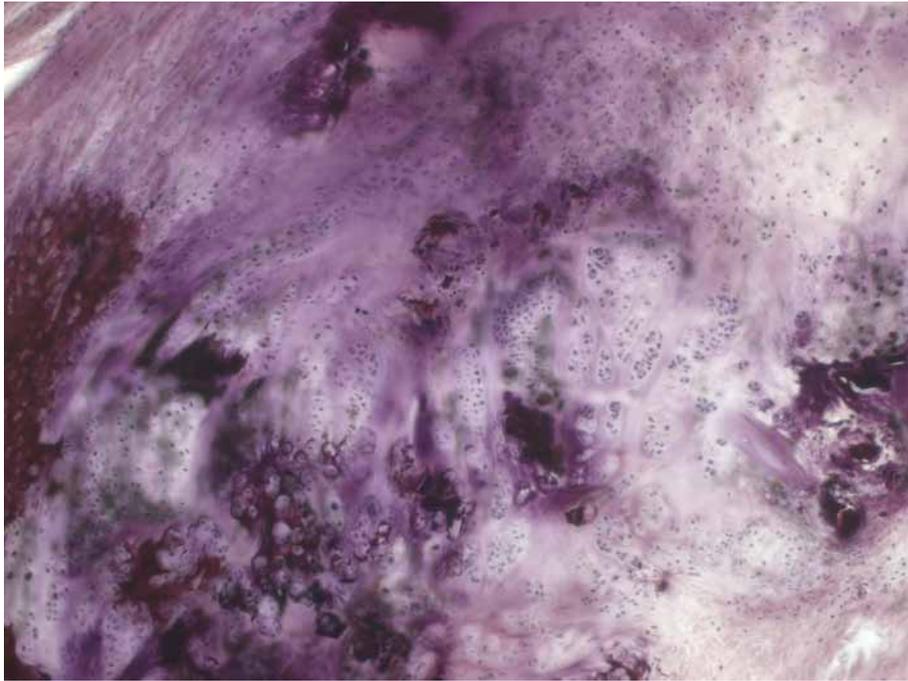


Abb. 13: (Ident.-Nr.134 bko 1 x 4)
CPZ + KK im Knochen, 40-fache Vergr., HE-Fbg., 6 Monate postop.:
Reichlich Knorpelvorstufen von sich konstituierendem neuen Knochen (enchondrale
Ossifikationszone mit reichlich Knorpelstrukturen).
Dazwischen große Reste von CPZ, die mitunter von Osteoklasten umlagert werden.

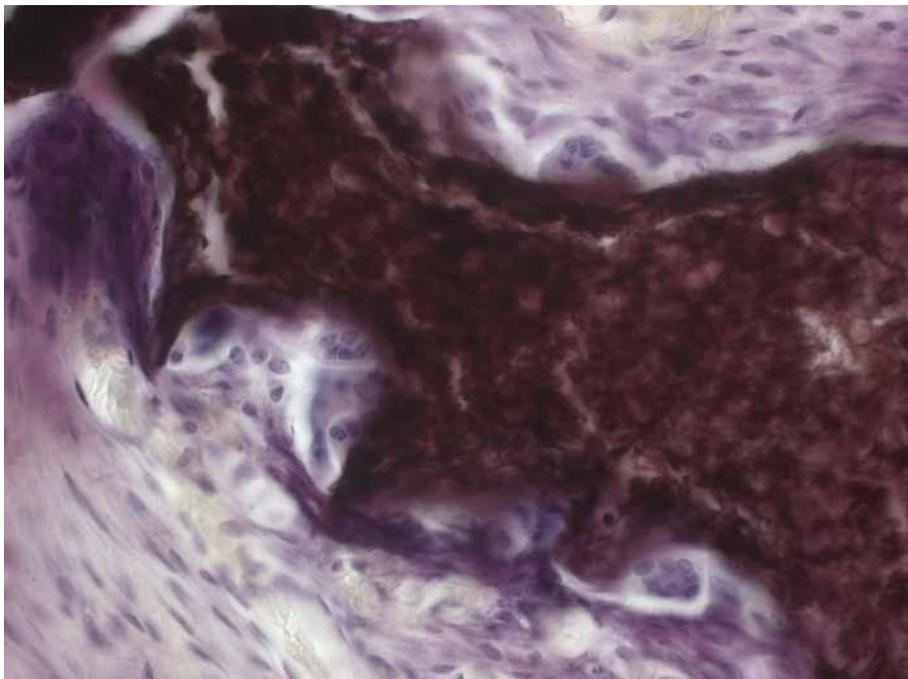


Abb. 14: (Ident.-Nr. 134 bko 4 x 40b)
CPZ + KK im Knochen, 400-fache Vergr., HE-Fbg., 6 Monate postop.;
Ausschnittsvergrößerung vom vorherigen Bild:
Große Reste von CPZ, die mitunter von mehrkernigen Osteoklasten umlagert werden.
Rechts oben und links unten im Bild Granulations- und zellreiches Bindegewebe.

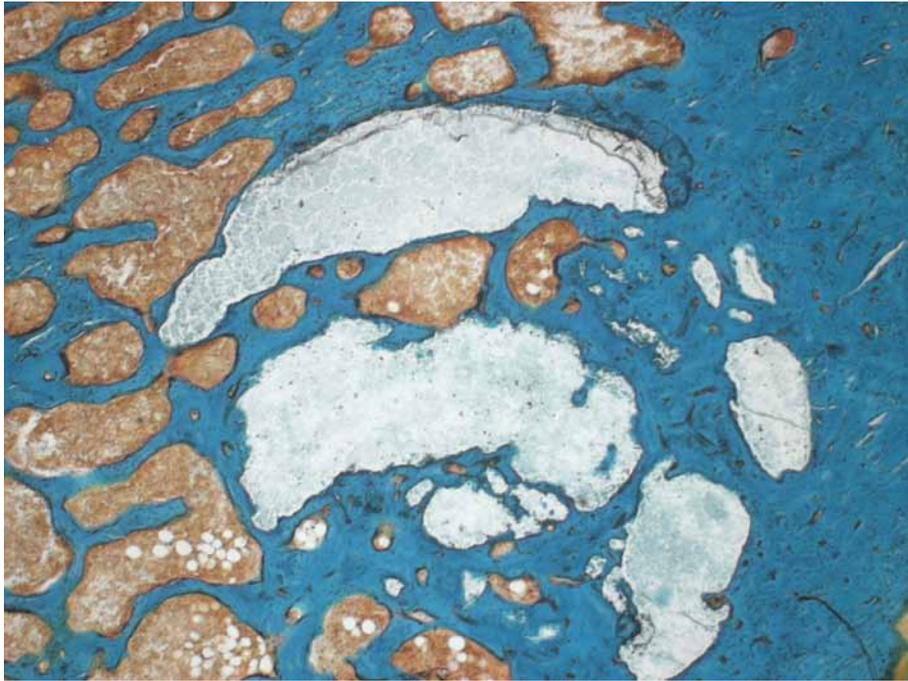


Abb. 15: (Ident.-Nr. 144 bko 1 MG x 4)
CPZ + KK 1:1 im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
In Bildmitte das Implantat (hellgrau). Große Bruchstücke von hellgrünen Hydroxylapatit-
Anteilen (CPZ; BoneSource[®]), dazwischen im ehemals vom Knochenkollagen (KK;
Colloss[®]) eingenommenen Anteil des Implantates neugebildeter Faserknochen mit
unregelmäßig angeordneten Kollagenfibrillen (dunkelgrün), partiell durchsetzt von
blutbildendem Knochenmark (braun). Außen um das Implantat vorbestehender mitunter
verdichteter Lamellenknochen, gleichfalls von blutbildendem Knochenmark durchsetzt.

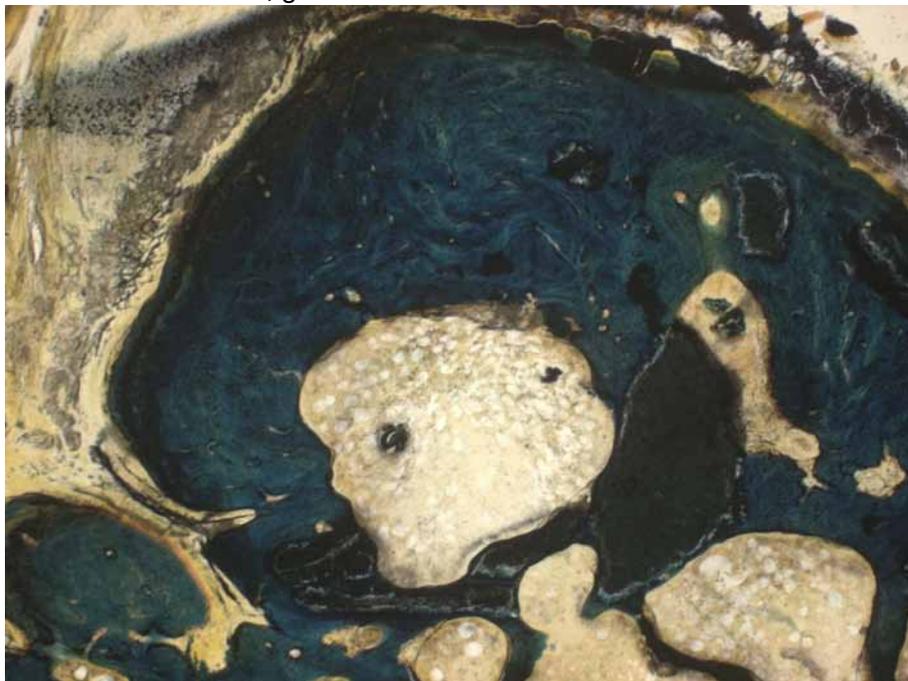


Abb. 16: (Ident.-Nr. 151 bko 1 MG x 4)
CPZ + KK 1:1 im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 20 Monate postop.:
In Bildmitte das Implantat bzw. dessen Reste. In Bildmitte rechts große Bruchstücke von
Hydroxylapatitanteilen (CPZ; anthrazitfarben), daneben aber überwiegend neugebildeter
Lamellenknochen (dunkelgrün), durchsetzt von blutbildendem Knochenmark (bräunlich-
weiß). Unten im Bild vorbestehender z.T. Verdichteter Lamellenknochen, ebenfalls
durchsetzt von blutbildendem Knochenmark; links und rechts oben im Bild benachbartes
Weichgewebe.



Abb. 17: (Ident.-Nr. 132 bko 1 TMG x 4)
CPZ + KK im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 21 Monate postop.:
Inmitten von neugebildetem Lamellenknochen (dunkelgrün) mit blutbildendem
Knochenmark (hellbraun) kleine Reste von Calcium-Phosphat-Zement (CPZ; weiß/grün,
Bildmitte unten). Vorbestehender Lamellenknochen in Umgebung der Zementreste
verdichtet.

3.1.3 Tricalciumphosphat- (BioBase®-) Gruppe im Knochen

Die Präparate mit einem Gemisch aus Calciumphosphatzement (CPZ) mit Alpha-Tricalciumphosphat (TCP; BioBase®) im Verhältnis 1:1 (Gruppe 3) weisen im Vergleich zur Gruppe 2 weniger stark ausgeprägte Resorptionsvorgänge auf. Mitunter sind bei einigen Exemplaren auch nur diskrete Bindegewebs- oder Blutgefäßeinsprossungen vom Rande her zu beobachten.

Im Vergleich zur Versuchsgruppe 1, bei der reiner CPZ als Implantatmaterial verwendet wurde, sind geringgradig gesteigerte Degradations- und Resorptionsvorgänge zu belegen, die auf die TCP-Anteile des Komposits zurückgeführt werden.

Makroskopisch waren die Implantate aus allen postoperativen Zeiträumen relativ gleichförmig gestaltet und annähernd so groß wie bei der Implantation, wodurch bereits bei der Aufbereitung der Proben auf eine geringe Degradation und Resorption der eingesetzten Materialien zu schließen war.

Nachfolgend seien wieder einige repräsentative Beispiele dokumentiert.

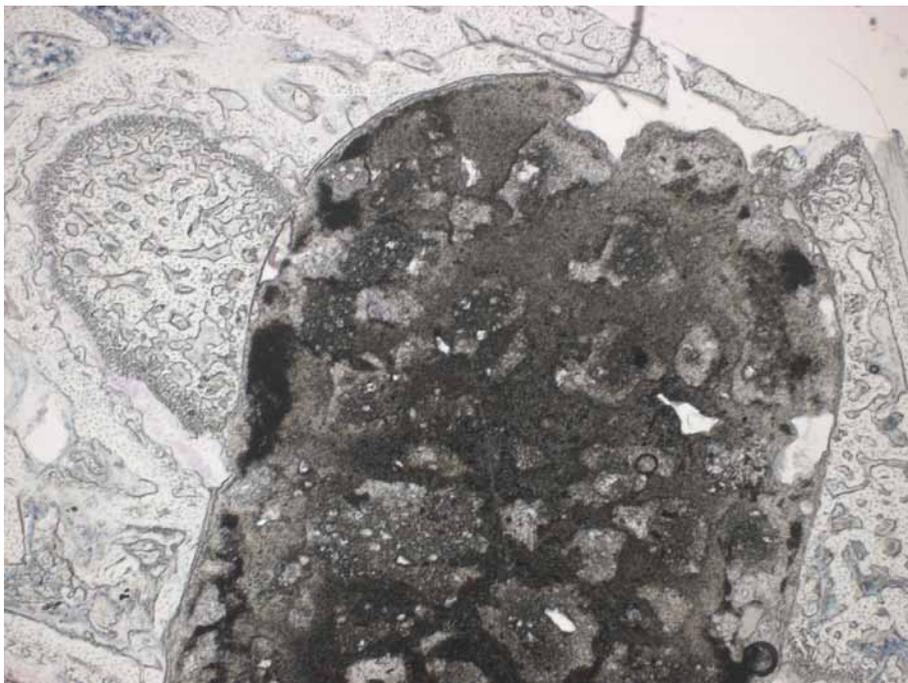


Abb. 18: (Ident.-Nr. 164 bbb 1 Tol x 4)
CPZ + TCP 1:1 im Knochen, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
In Bildmitte gut erkennbar das graue Implantat, umgeben von vorbestehendem
Lamellenknochen. Am Interface schmaler Saum von Granulationsgewebe.

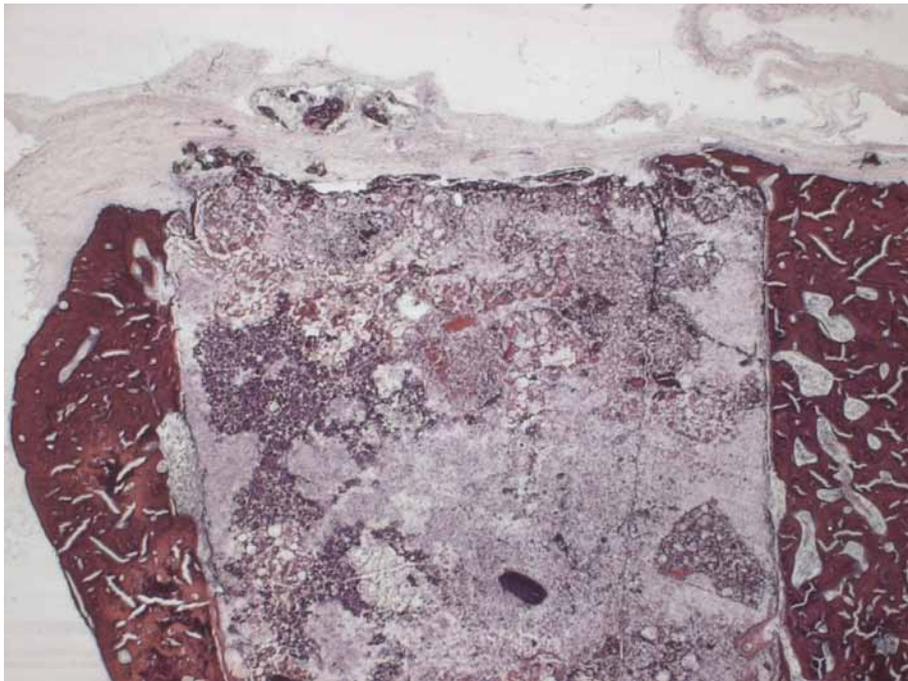


Abb. 19: (Ident.-Nr.174 bbb 4b HE x 4)
CPZ + TCP 1:1, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Implantat (hellviolett) eingeeilt. Kontakt (Verzahnung) zum umgebenden etwas verdichteten Knochengewebe (violett) vorhanden. Periost (hellrosa) mit kleinen eingelagerten Implantatresten (operationsbedingt verschleppt?), sonst unauffällig.

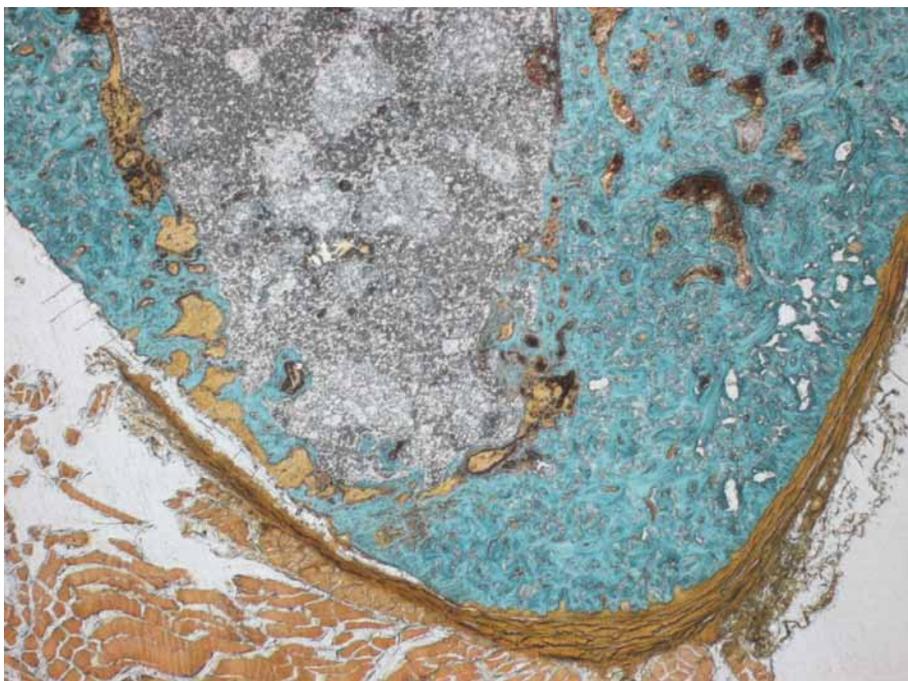


Abb. 20: (Ident.-Nr.174 bbb 4 MG x 4)
CPZ + TCP 1:1, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Gleicher postoperativer Zeitraum wie bei der letzten Abbildung, andere Färbung. Implantat (grau) eingeeilt. Kontakt (Verzahnung) zum umgebenden verdichteten Knochengewebe (grün) vorhanden. Am Interface Implantat/Knochen schmaler Saum von Granulations- und zellreichem Bindegewebe (gelbbraun, halbkreisförmig). Kappenförmig bedeckendes unauffälliges Periost sowie im Bild unten links unauffällige Skelettmuskulatur.

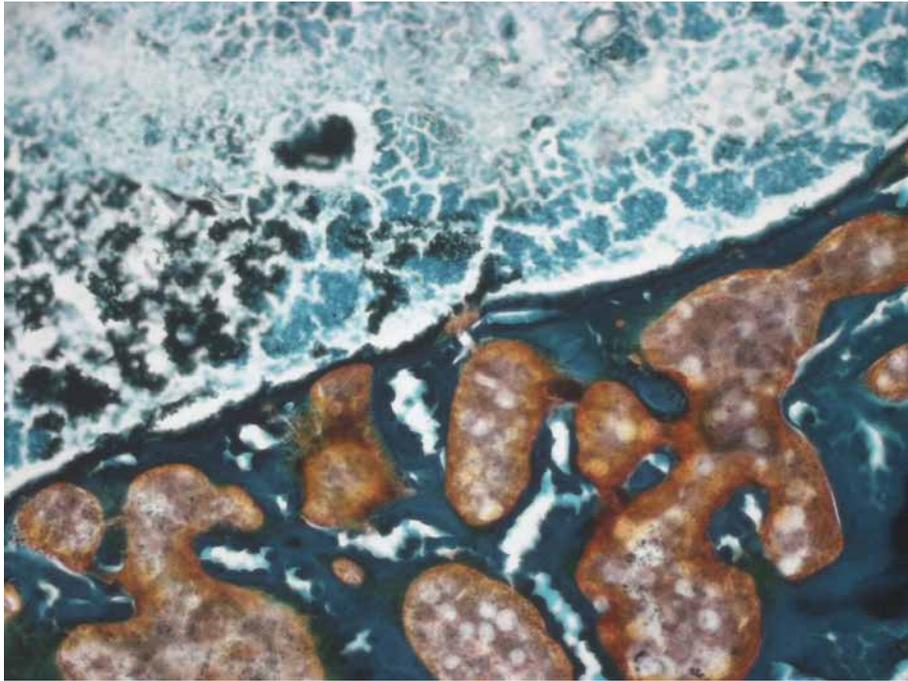


Abb. 21: (Ident.-Nr.160 bbb 1 MG x 10)
CPZ + TCP 1:1, Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Implantat (hellgrün; oben im Bild) im Knochen (dunkelgrün; unten im Bild) eingeeilt.
Knochen am Interface verdichtet.

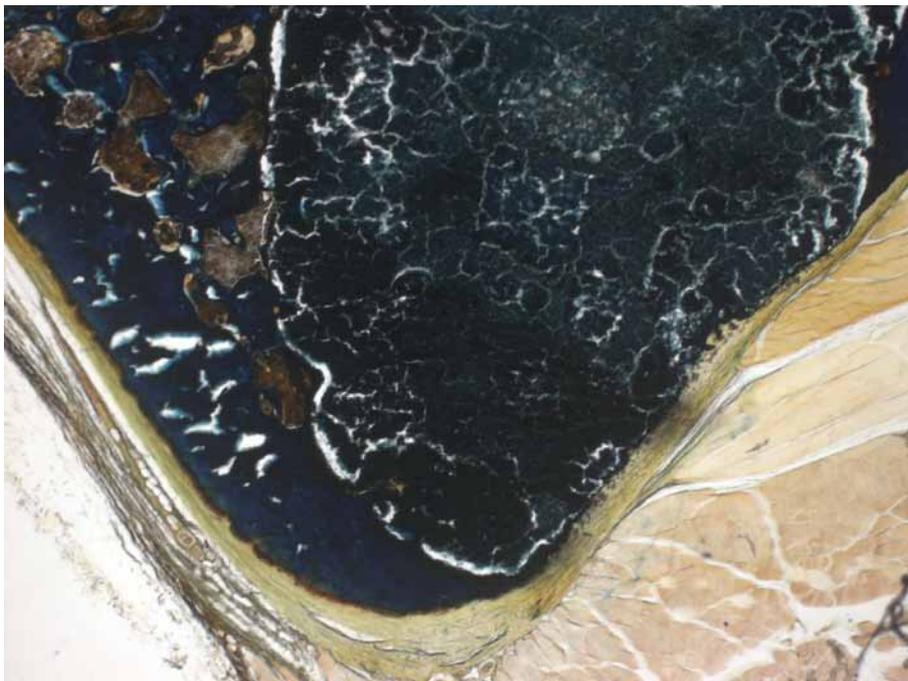


Abb. 22: (Ident.-Nr. 183 bbb 1 MG x 4)
CPZ + TCP im Knochen 1:1, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
In Bildmitte und oben das dunkelgrüne marmorierte Implantat. Es wird von dunkelgrünem
verdichtetem Lamellenknochen umgeben (vor allem links oben). Dieser wird von
bräunlichem blutbildendem Knochenmark durchsetzt (auch links oben). Der Knochen
wiederum wird von einem schmalen Band Periost umgeben (gelbbraun). Rechts unten
Skelettmuskulatur. Am Interface Implantat/Knochen ein schmaler Spalt
(bearbeitungsbedingter Artefakt?).

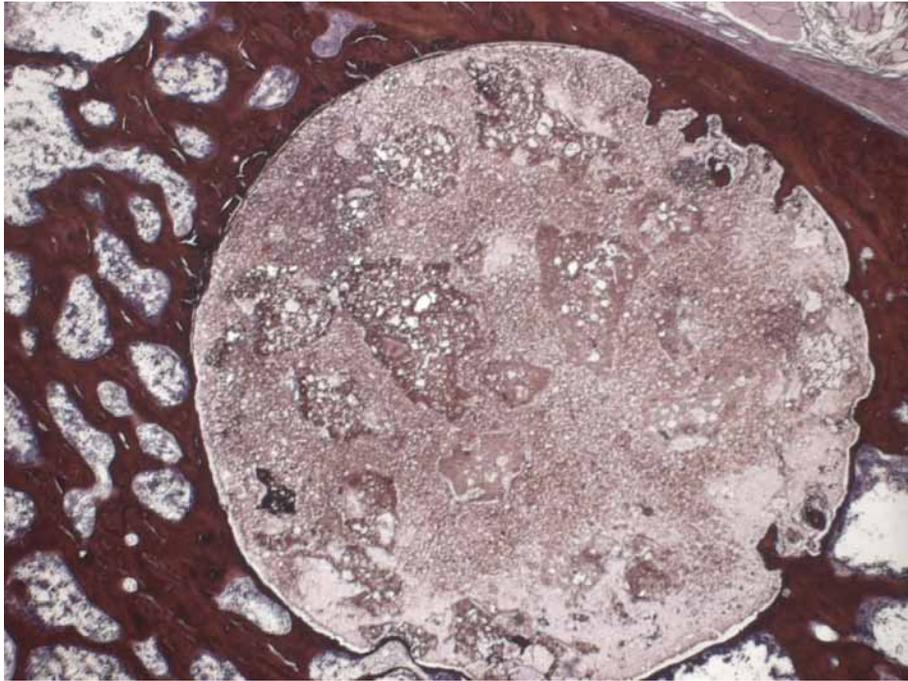


Abb. 23: (Ident.-Nr. 185 bbb 1 HE x 4b)
CPZ + TCP 1:1 im Knochen, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Implantat in der Bildmitte (rosa, marmoriert). Kontakt zum umgebenden verdichteten
Lamellenknochen (rotbraun). Am Interface geringe Degradation mit
Oberflächenunregelmäßigkeiten und Einwachsen knöcherner Strukturen in das Implantat.

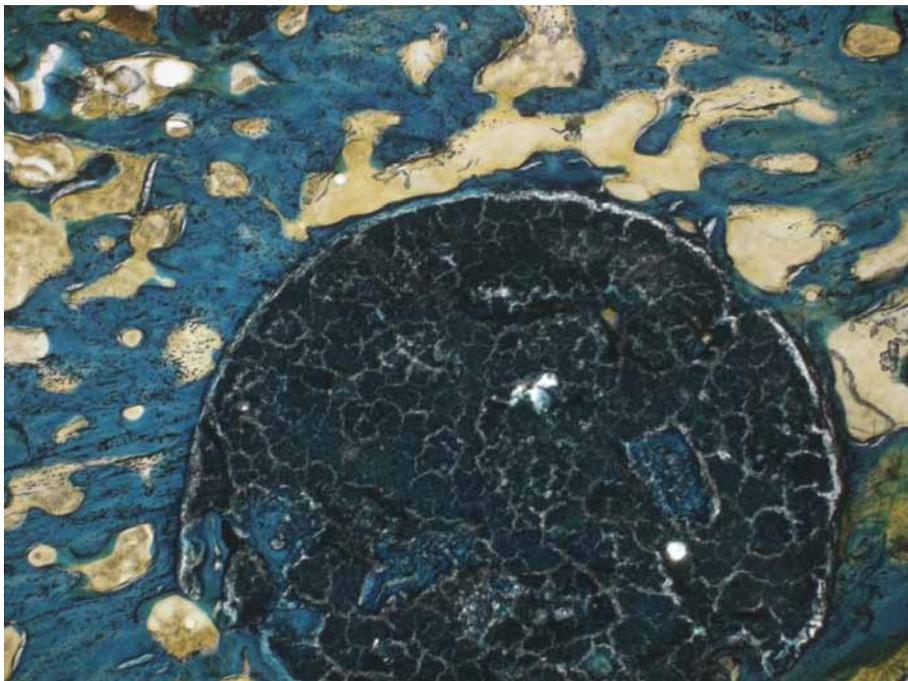


Abb. 24: (Ident.-Nr. 189 bbb 1 MG x 4)
CPZ + TCP 1:1 im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 20 Monate postop.:
Bildmitte mit dem Implantat (dunkelgrün, marmoriert). Am Interface ein schmaler Spalt
(Schrumpfungsartefakt?). Um das Implantat herum liegt vorbestehender verdichteter
Lamellenknochen, durchsetzt von blutbildendem Knochenmark.

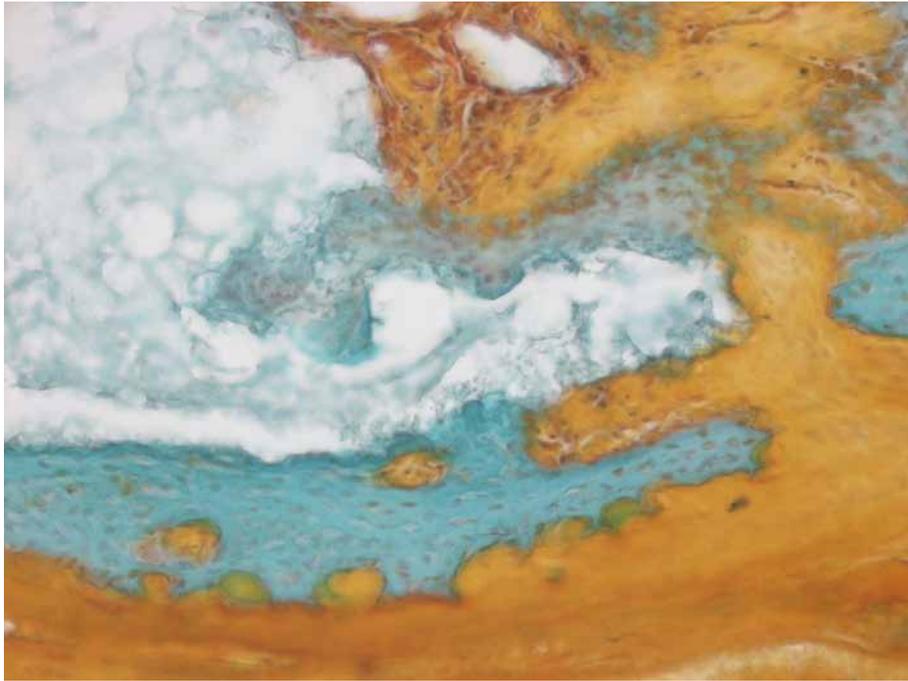


Abb. 25: (Ident.-Nr. 189 bbb 4 MG x 20b)
CPZ + TCP 1:1, Fbg.: TMG, 200-fache Vergr., 20 Monate postop.:
Implantat (hellgrün) fibrös eingeeilt (Fibrosezone grün gefärbt). An der Innenseite des Periosts (unten im Bild) braungefärbter neugebildeter Faserknochen. Gleicher morphologischer Befund oben Bildmitte: Nach „Eindringen“ von Blut Ausbildung von Granulationsgewebe (später Fibrose) mit grün gefärbtem Bindegewebe und neugebildetem Knochen in der Nachbarschaft (gelbbraun).

3.1.4 Polymethylmethacrylat- (Palacos®-) Gruppe im Knochen

Die Polymethylmethacrylat- (PMMA-) Proben (Gruppe 4, Palacos®) fungieren als Kontrolle in dem Sinne, dass hier das klinisch meist verwendete nichtporöse literaturbekannt nichtresorbierbare Polymer implantiert worden war. Die Implantate werden im Operationsgebiet durch eine Distanz- und Kontaktosteogenese eingeschleitet und zeigen selbst keine histologisch fassbaren Veränderungen. Bereits makroskopisch waren bei der Aufarbeitung des Materials keine volumenspezifischen Veränderungen auffällig.

Nachfolgend seien einige Beispiele vorgestellt.

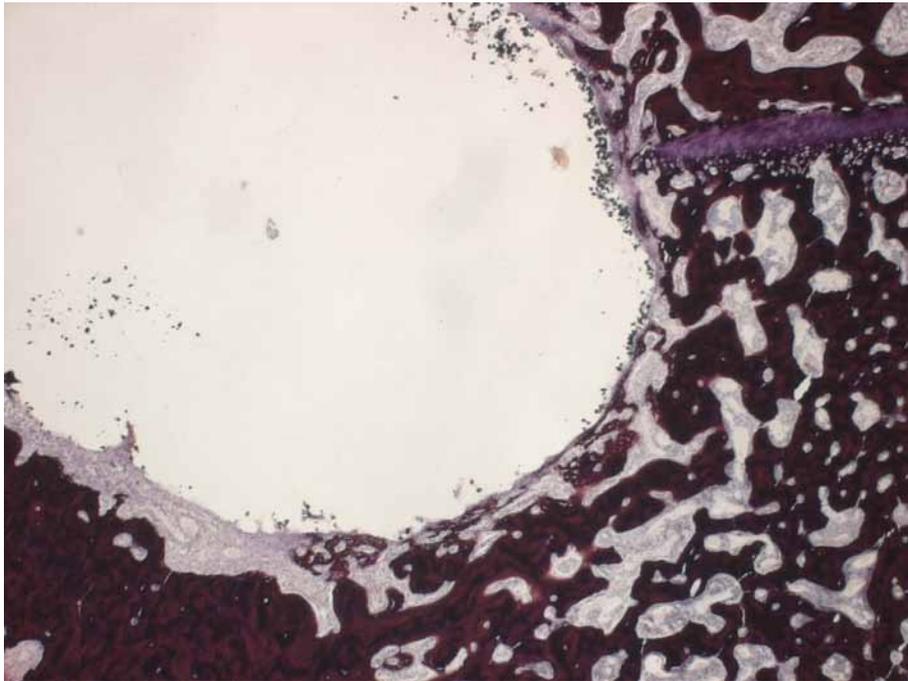


Abb. 26: (Ident.-Nr. 70 bpm 1 HE x 4)
PMMA, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
In Bildmitte und links oben das farblose Implantat mit peripher gelegenen schwärzlichen Kontrastmittelkörnchen (Bariumsulfat). Rechts und unten im Bild das Knochengewebe (violett). An der Grenzfläche beider Strukturen zellreiches Granulationsgewebe (hellviolett) im Rahmen der initialen Wundheilungsvorgänge.

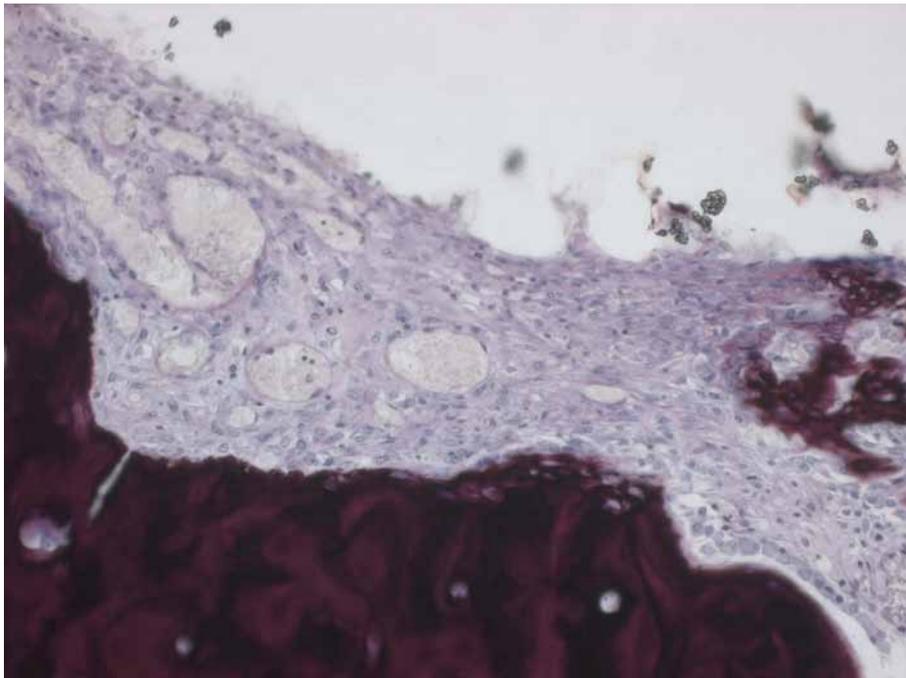


Abb. 27: (Ident.-Nr. 70 bpm 2 HE x 10), Ausschnitt aus der vorherigen Abb.; PMMA, HE-Fbg., 200-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Zu erkennen ist der Gewebsdefekt mit dem darin befindlichen Implantat (oben im Bild) mit Bariumsulfat (schwarze Körnchen) als eingelagertes Kontrastmittel. An den Defekträndern zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe (hellviolett) im Rahmen der Wundheilungsvorgänge. Unten im Bild vorbestehender Lamellenknochen.

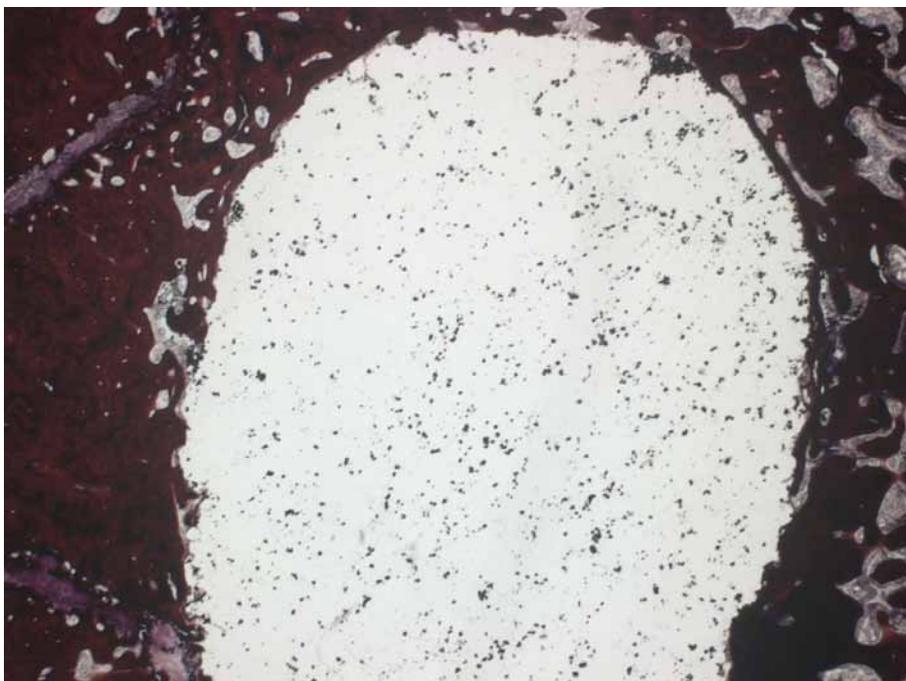


Abb. 28: (Ident.-Nr. 77 bpm 1 HE x 4a)
PMMA im Knochen, Fbg.: HE, 40-fache vergr., 1 Monat postop.:
In der Bildmitte das Implantatmaterial mit zahlreichen schwärzlichen Kontrastmittelkörnchen. Oben, rechts und links das vorbestehende Knochengewebe (violett) mit einer geringen Verdichtung unmittelbar um das Implantat.

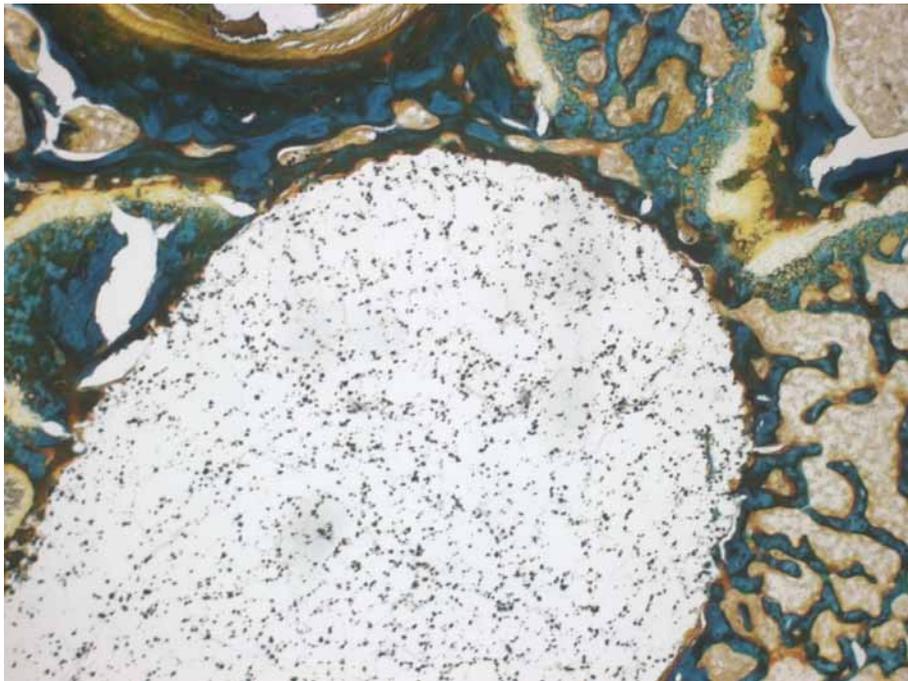


Abb. 29: (Ident.-Nr. 91 bpm 1 MG x 4)
PMMA im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 3 Monate postop.:
In Bildmitte und unten das Implantat. Links, oben und rechts vorbestehender etwas verdichteter Lamellenknochen (dunkelgrün) mit blutbildendem Knochenmark (braun). Am Interface Nachweis eines direkten Kontaktes des Implantates zum Lagergewebe.

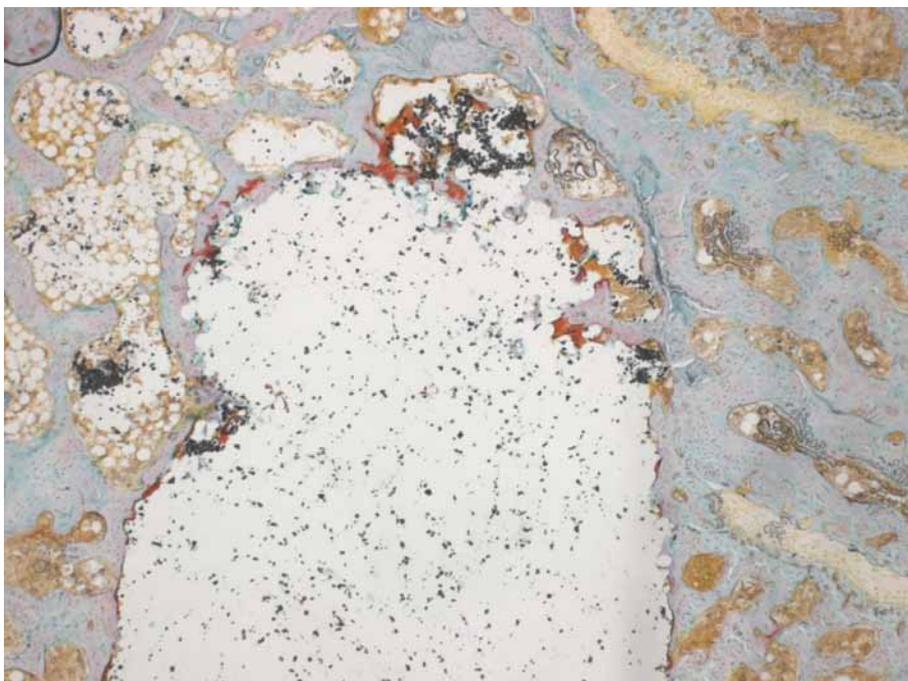


Abb. 30: (Ident.-Nr. 74 bpm 1 MG x 4)
PMMA, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Zu erkennen ist der Bohrlochdefekt mit dem Implantat (weiß bzw. farblos) und Bariumsulfat als Kontrastmittel (schwarze Körnchen). Im Bereich der Implantatspitze (Bildmitte oben) offenbar implantationsbedingte Traumatisierung des Knochengewebes und Schädigung des Implantates. Eine wirkliche Degradation des Implantates liegt nicht vor. Umgebendes Lagergewebe etwas verdichtet.

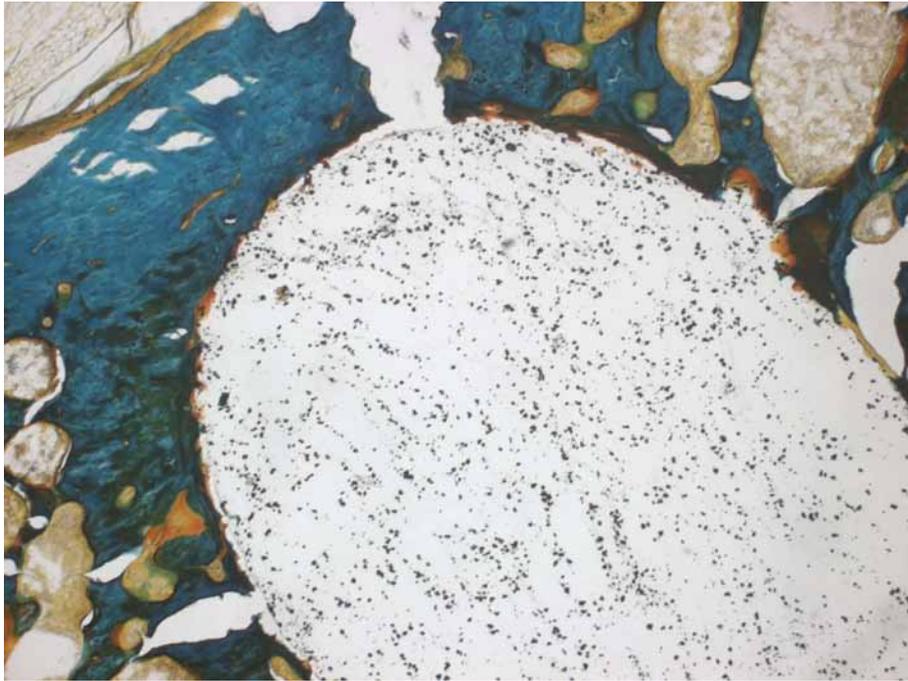


Abb. 31: (Ident.-Nr. 95 bpm 1 MG x 4)
PMMA im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
In Bildmitte das Implantat mit kleinen schwarzen Kontrastmittelkörnchen. Es wird von vorbestehenden etwas verdichteten Lamellenknochenstrukturen (grün) mit blutbildendem Knochenmark (braun) umgeben. Am Interface Verzahnung des Implantates im Lagergewebe.

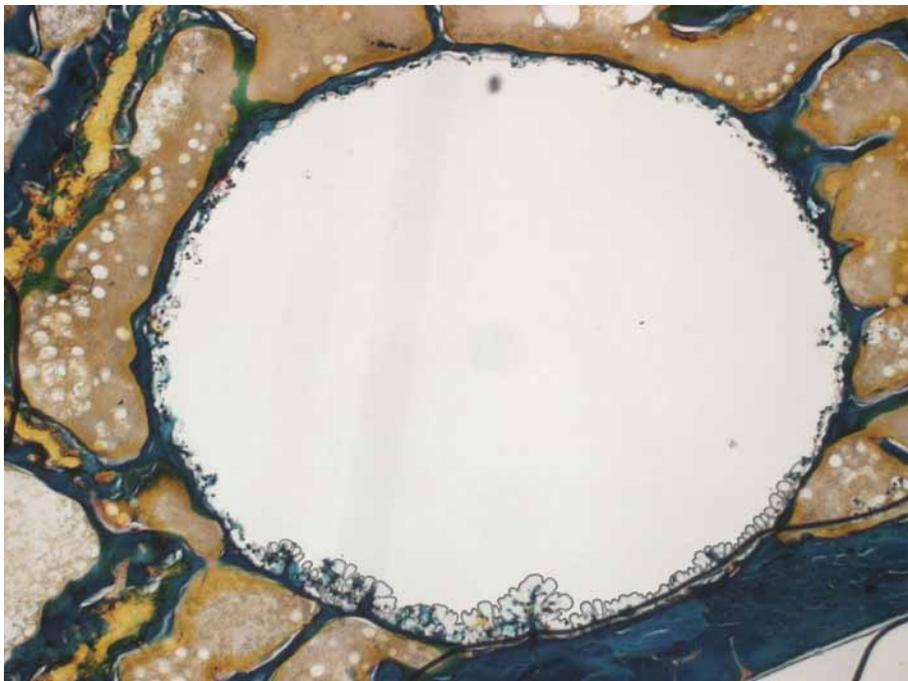


Abb. 32: (Ident.-Nr. 78 bpm 1 , MG x 4)
PMMA, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 22 Monate postop.:
Zu erkennen ist der Bohrlochdefekt (weiß) mit dem Implantatmaterial. Das umgebende Lagergewebe am Interface etwas verdichtet.

3.1.5 Leerdefekt- (Gelatine-) Gruppe im Knochen

Die Leerdefekt- (Gelatine-) Reihe (Gruppe 5) zeigt bei bekannter Resorbierbarkeit von Gelatine eine Osteoneogenese im Bereich des resorbierten Gelatine-Implantates bzw. des gesetzten Leerdefektes in den Knochenpräparaten. Gelegentlich war der ehemalige Implantationsort nicht mehr sicher auffindbar.

Nachfolgend seien einige Beispiele genannt.

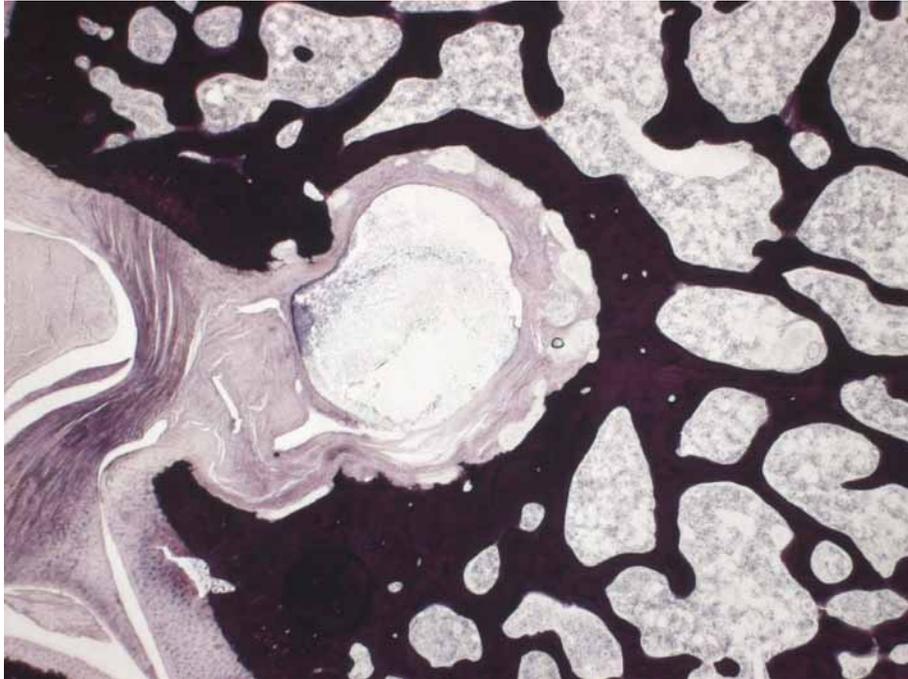


Abb. 33: (Ident.-Nr. 55 bg 1 HE x 4)

Knochenpräp., Gelatine, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:

Zu erkennen ist das Gelatineimplantat (weißlich; Bildmitte) mit beginnenden Wundheilungs- und Organisationsvorgängen in Form von jungem Granulationsgewebe und resorptiv-entzündlichen Infiltraten (hellrosa). Links im Bild Periost (violett). Rechts, oben und unten vorbestehender Lamellenknochen (dunkelviolet), durchsetzt von blutbildendem Knochenmark (wolkig-hellviolett).

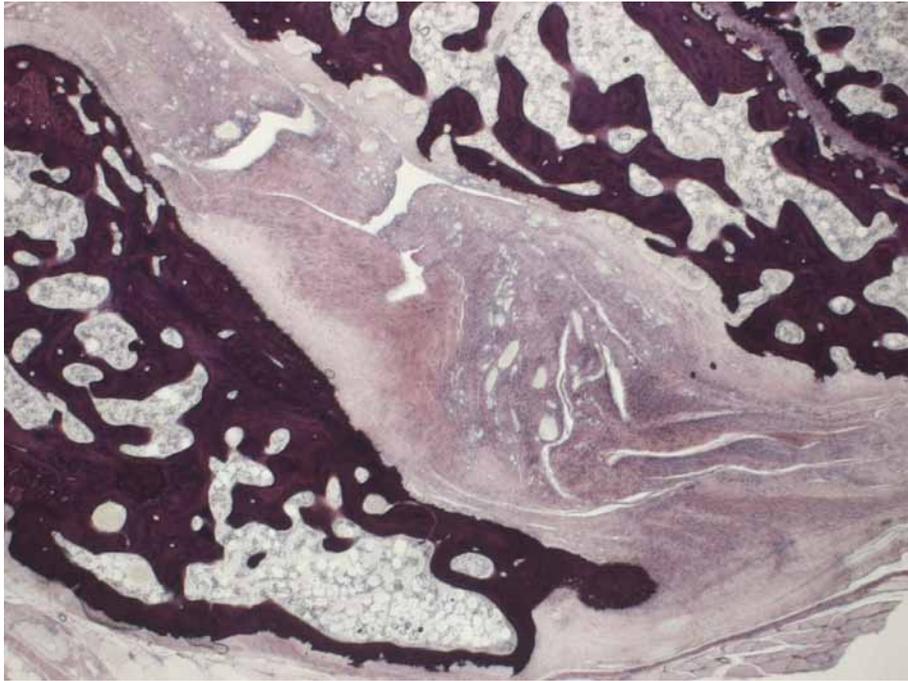


Abb. 34: (Ident.-Nr. 35 bg 1 HE x 4)
Knochenpräp., Gelatine, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Im Implantatbereich (Bildmitte) erkennt man zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe (hellviolett) sowie Knorpelvorstufen (Kallus) einer Knochenneubildung. Rechts oben und links unten im Bild vorbestehender etwas verdichteter Lamellenknochen (dunkelviolett).

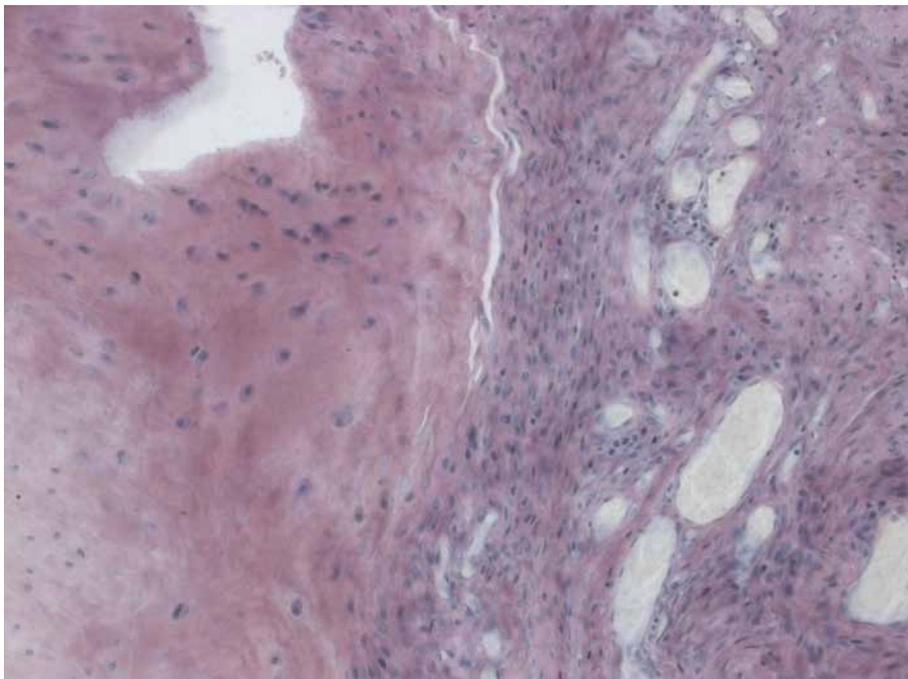


Abb. 35: (Ident.-Nr. 35 bg 2 HE x 20); Ausschnitt aus der vorherigen Abb.;
Gelatine, HE-Fbg., 200-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Im Implantatbereich erkennt man Granulationsgewebe (rechts) sowie Knorpelvorstufen (zahlreiche Chondroblasten) einer Knochenneubildung (links).
(Der Befund entspricht Kallusgewebe mit chondroiden Strukturen.) Umgebendes Lagergewebe etwas verdichtet.



Abb. 36: (Ident.-Nr. 57 bg 1 MG x 4)
Knochenpräp., Gelatine, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Bei bekannter osteoinduktiver Potenz von Gelatine erkennt man einen vollständigen knöchernen Durchbau des ehemaligen Implantatdefektes. Die Umrisse des ehemaligen Bohrlochdefektes sind auf Grund der noch nicht abgeschlossenen belastungsabhängigen Remodellation des Knochens noch gut erkennbar (Bildmitte mit halbkreisförmiger Struktur). Periost über der Implantationsstelle fibrosiert und verbreitert (rechts, gelbbraunes Areal).

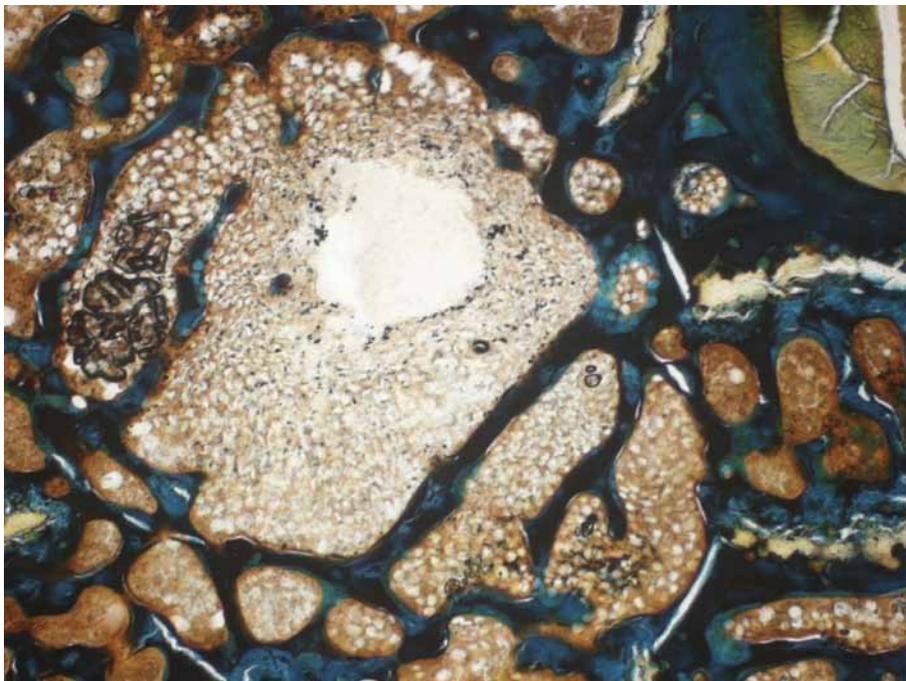


Abb. 37: (Ident.-Nr. 53 bge 1 MG x 10)
Gelatine im Knochen, 100-fache Vergr., TMG-Fbg., 6 Monate postop.:
Nahezu vollständiger knöcherner Durchbau des ehemaligen Implantatbereiches. Der Umriss des ehemaligen Bohrlochdefektes ist nur noch unscharf erkennbar. Nur noch kleiner Implantatrest (weiß, in Bildmitte). Um das Implantat mäßig verdichteter Lamellenknochen (dunkelgrün) mit blutbildendem Knochenmark (braun).

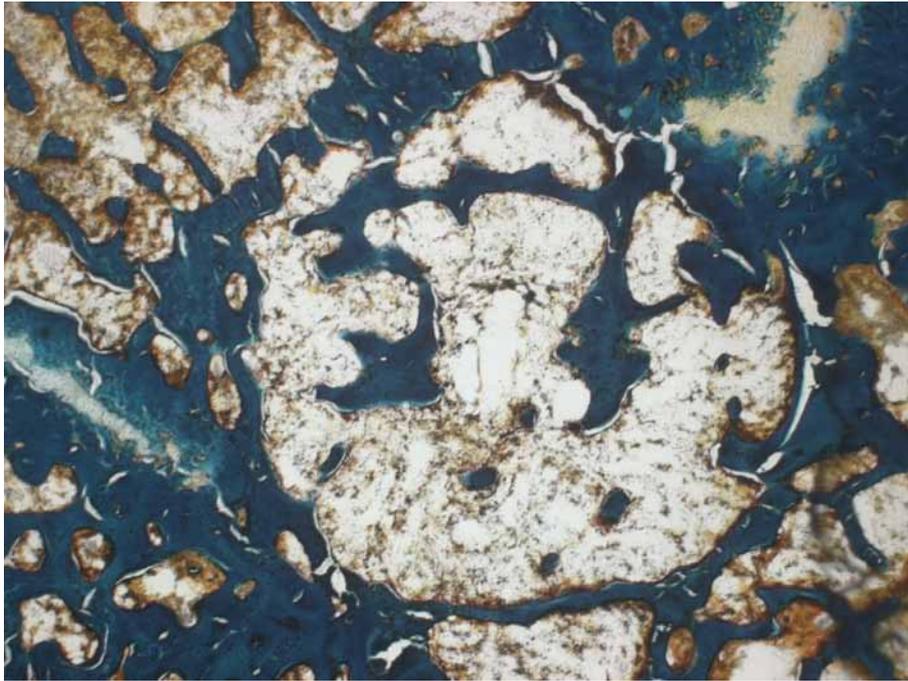


Abb. 38: (Ident.-Nr. 45 bge 1 MG x 4)
Gelatine im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Bildmitte mit vollständigem knöchernen Durchbau des ehemaligen Implantatbereiches
(dunkelgrüner Lamellenknochen mit bräunlich-weißem blutbildenden Knochenmark). Auf
Grund der noch nicht vollständig abgeschlossenen belastungsabhängigen Remodellation
ist die kreisrunde ehemalige Implantatform in der Bildmitte noch gut erkennbar.

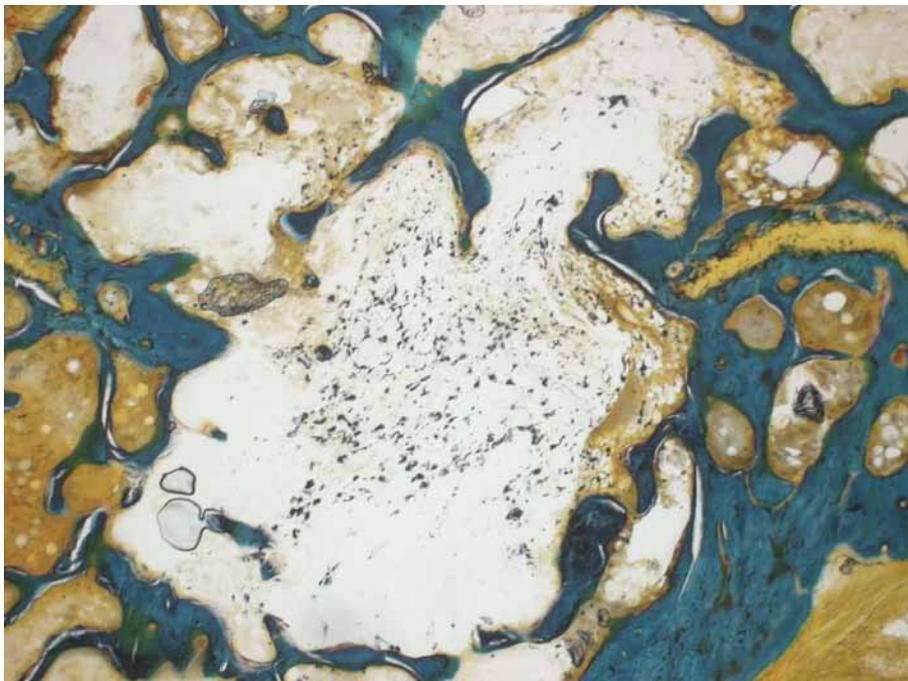


Abb. 39: (Ident.-Nr. 38 bge 1 MG x 4)
Gelatine im Knochen, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 24 Monate postop.:
Vollständiger knöcherner Durchbau des ehemaligen Implantatbereiches. Neben
Formationen von Lamellenknochen (dunkelgrün) blutbildendes Knochenmark (braun-weiß).
Die Umrisse des ehemaligen Implantatbereiches bzw. Bohrlochdefektes sind nur noch
angedeutet erkennbar.

3.1.6 Kontrollgruppe im Knochen

Die Kontrollgruppe ohne Operation (Gruppe 6) zeigt altersentsprechend unauffällige Knochenstrukturen. Sie dient insbesondere dazu, diät- und haltungsbedingte Organ- und Gewebeveränderungen ohne Bezug zu den Operationen und Implantaten zu erkennen bzw. zu differenzieren sowie Vergleichsmöglichkeiten mit den operativ behandelten Versuchsgruppen zur Verfügung zu haben.

Nachfolgend einige Beispiele der in den selben Zeiträumen untersuchten Tiere wie die Tiere der anderen Versuchsarme, bei denen eine Operation ausgeführt wurde.

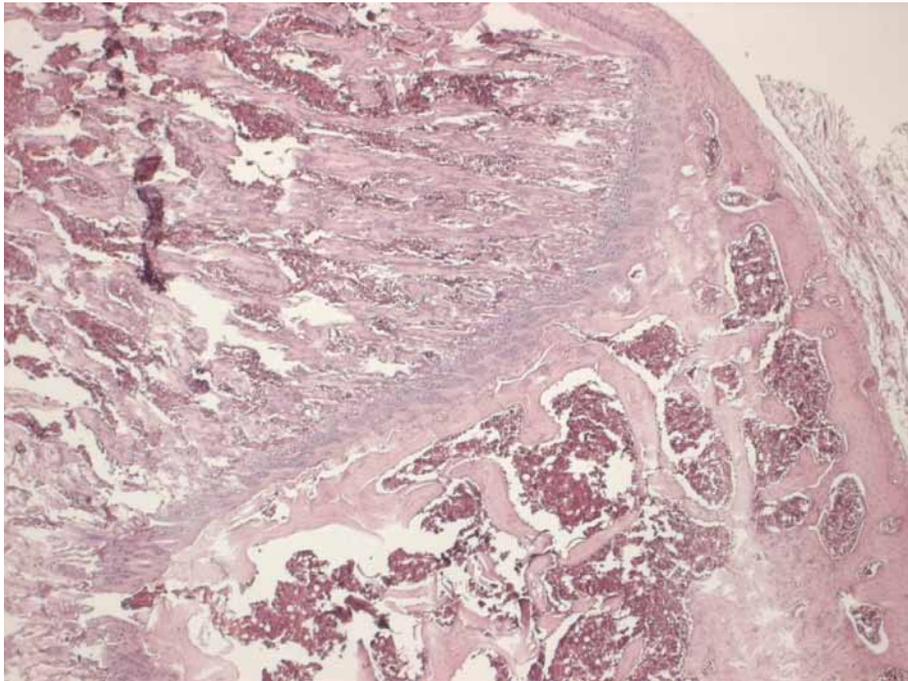


Abb. 40: (Ident.-Nr. 13 bkg 1 HE x 4)
Knochenpräp., Kontrollgruppe, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit:
Zu erkennen ist eine Epiphysenfuge (violett, Bildmitte) mit benachbartem jungen Knochen.
Es lassen sich Knorpel, blutbildendes Knochenmark sowie junger Lamellenknochen
abgrenzen. Keine pathologischen Veränderungen.

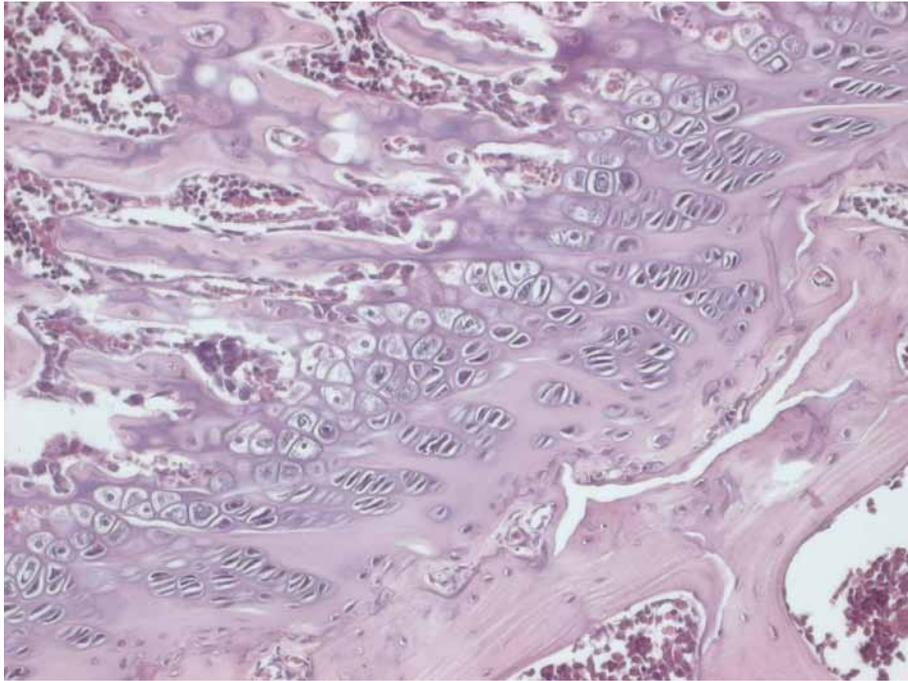


Abb. 41: (Ident.-Nr. 13 bkg 3 HE x 20); Ausschnitt aus der vorherigen Abb.; Knochenpräp., Kontrollgruppe, HE-Fbg., 200-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit: Zu erkennen ist eine Epiphysenfuge mit benachbartem jungen Knochen. Es lassen sich Knorpelzellen (violett), blutbildendes Knochenmark (rot) sowie junger Lamellenknochen (rosa) abgrenzen.

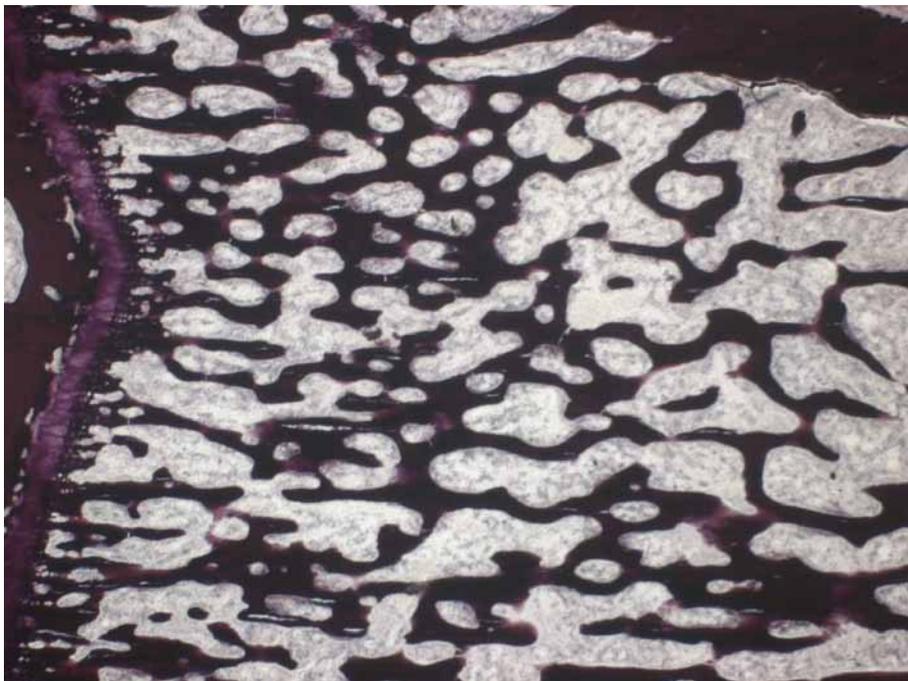


Abb. 42: (Ident.-Nr. 16 bkg 1 HE x 4) Kontrollgruppe, Knochenpräp., Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit: Unauffällige Strukturen von Lamellenknochen mit reichlich blutbildendem Knochenmark. Links im Bild eine Epiphysenfuge. Kein pathologischer Befund.

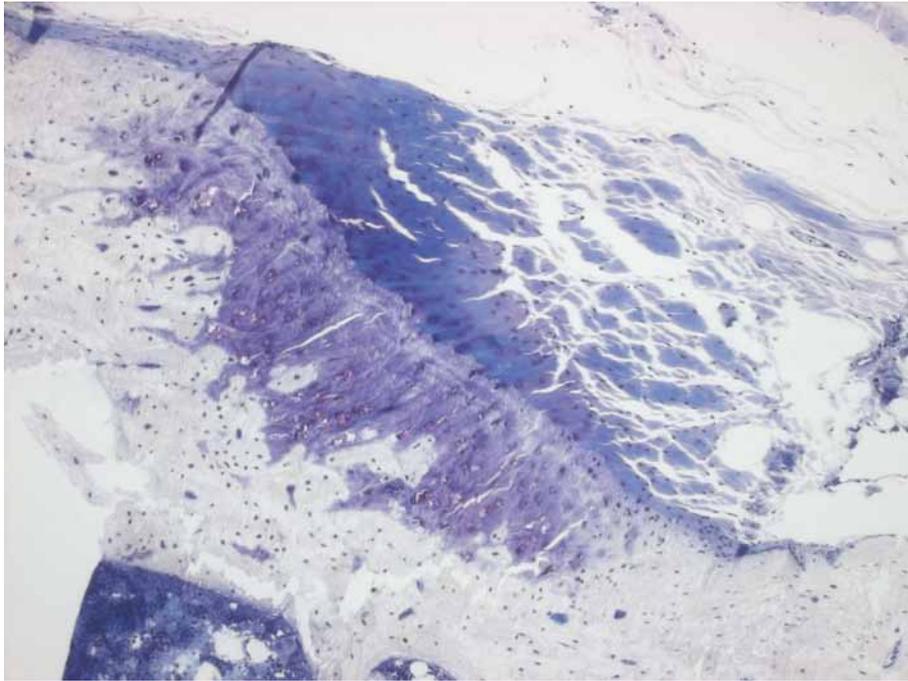


Abb. 43 (Ident.-Nr. 11 bkg 2 TOL x 10)
Knochenpräp., Kontrollgruppe, Fbg.: TOL, 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige Knochen- und Knorpelstrukturen.

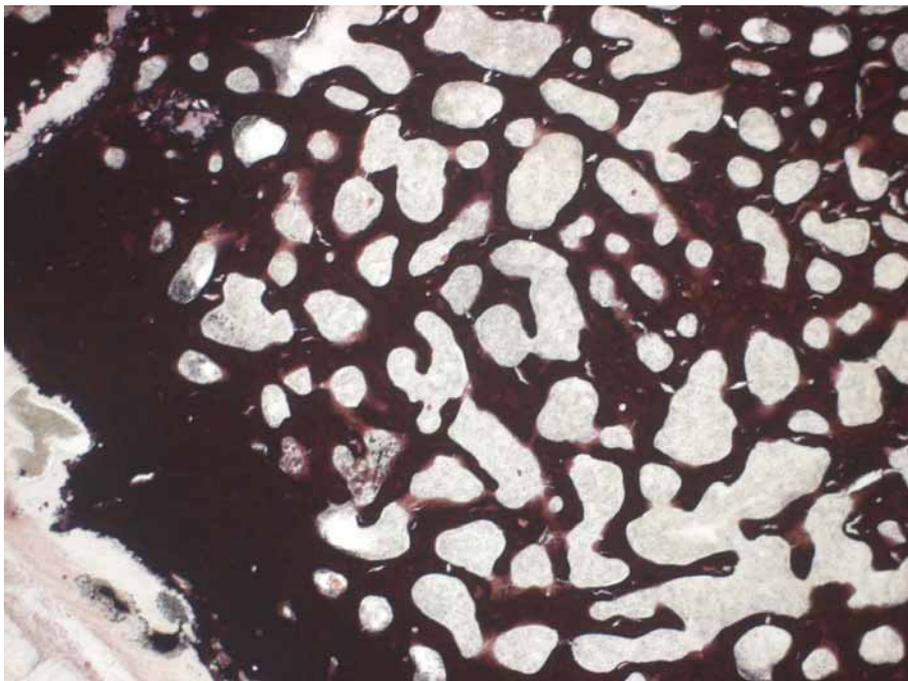


Abb. 44: (Ident.-Nr. 31 bkg 1 HE x 4)
Kontrollgruppe, Knochenpräp., HE-Fbg., 40-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige Strukturen von Lamellenknochen mit blutbildendem Knochenmark. Kein
pathologischer Befund.

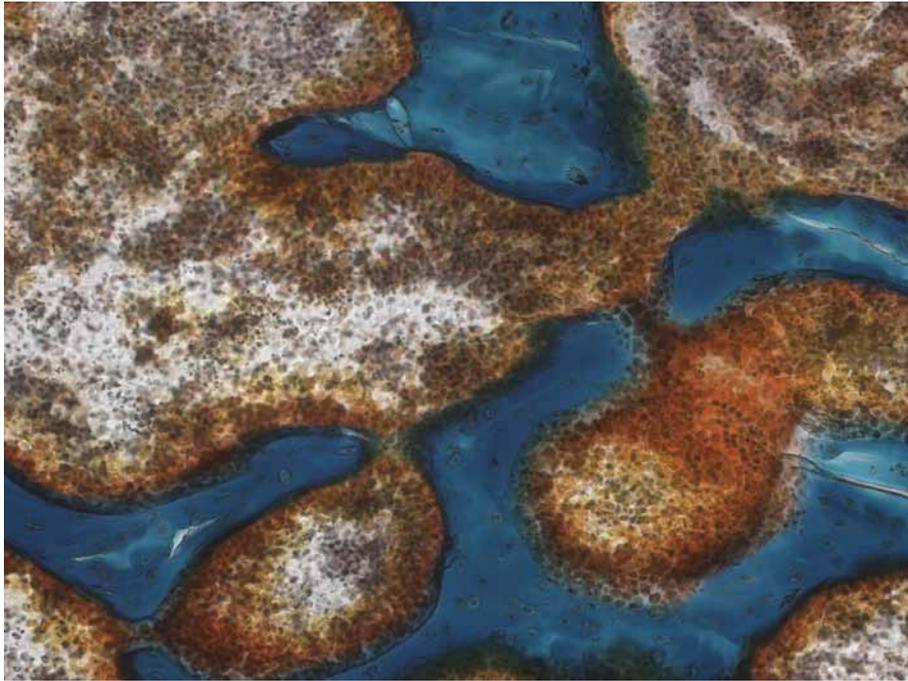


Abb. 45: (Ident.-Nr. 2 bkg 1 MG x 10)
Kontrollgruppe, Knochenpräp., Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige Lamellenknochenstrukturen (türkis) mit blutbildendem Knochenmark
(bräunlich-weiß). Kein pathologischer Befund.

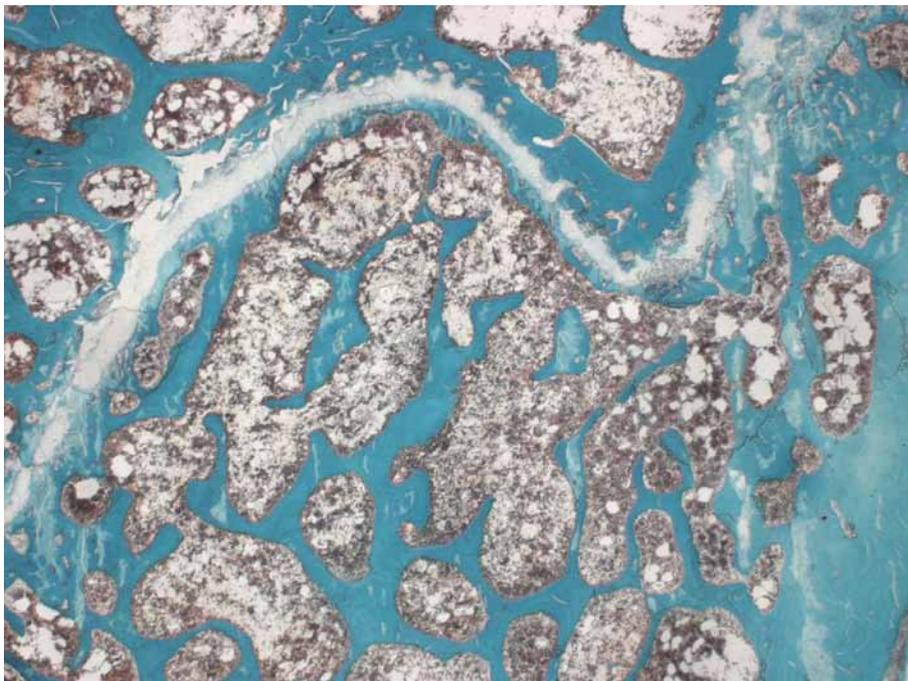


Abb. 46: (Ident.-Nr. 24 bkg 1 TOL x 4)
Knochenpräp., Kontrollgruppe, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit:
Altersentsprechender Normalbefund. Lamellenknochen (türkis), blutbildendes
Knochenmark (grau) sowie Epiphysenfuge (weiß).

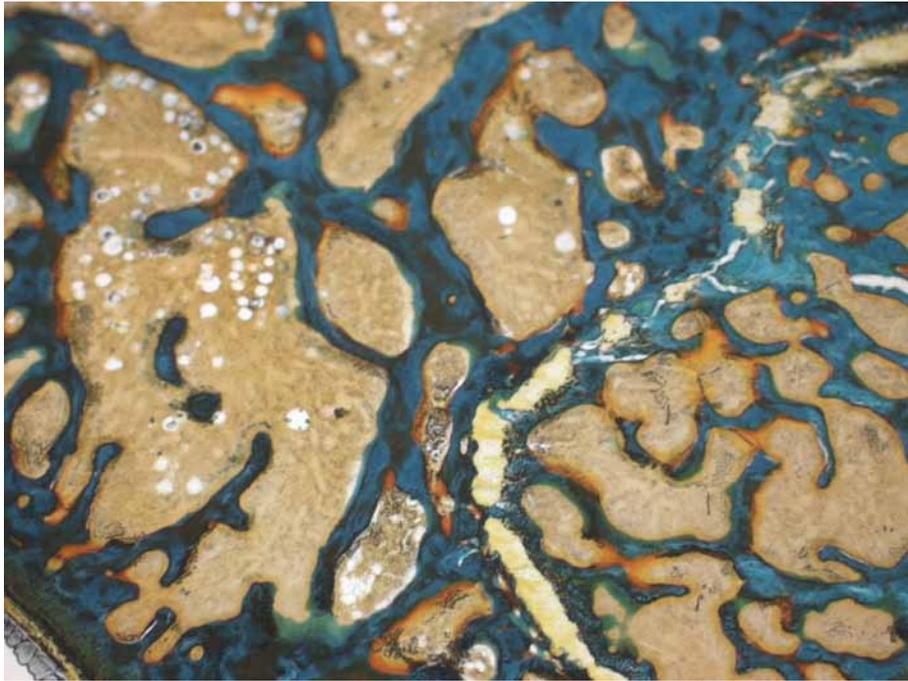


Abb. 47: (Ident.-Nr. 3 bkg 1 MG x 4)
Kontrollgruppe, Knochenpräp., Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit:
Lamellenknochen (grün) mit blutbildendem Knochenmark (braun) ohne pathologischen Befund.

3.2 Unentkalkte Trendünnschliffe der Muskelpräparate

3.2.1 Calcium-Phosphat-Zement- (BoneSource®-) Gruppe im Muskel

Makroskopisch fanden sich in allen Muskelproben nahezu gleichförmige Implantate, wodurch bereits mit bloßem Auge eine ausbleibende Resorption und Degradation des Materials im Muskel zu vermuten war.

Am Übergang (Interface) Lagergewebe/Implantat lässt sich histologisch eine fibröse Einscheidung des Implantates beobachten. Entzündungs- und Degradationszeichen finden sich nicht.

Nachfolgend einige Beispiele von verschiedenen postoperativen Zeiträumen, bezeichnet mit Codenummern und dem Klarnamen.



Abb. 48: (Ident.-Nr. 125 mbs 1 HE x 4)
CPZ im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Implantat in der Bildmitte (violett). Am Interface und um das Implantat herum zellreiches Granulationsgewebe mit zahlreichen histiozytären Zellelementen. Außen Lagergewebe (Skelettmuskulatur). Formveränderung des Implantates offenbar operationstraumatisch bedingt.

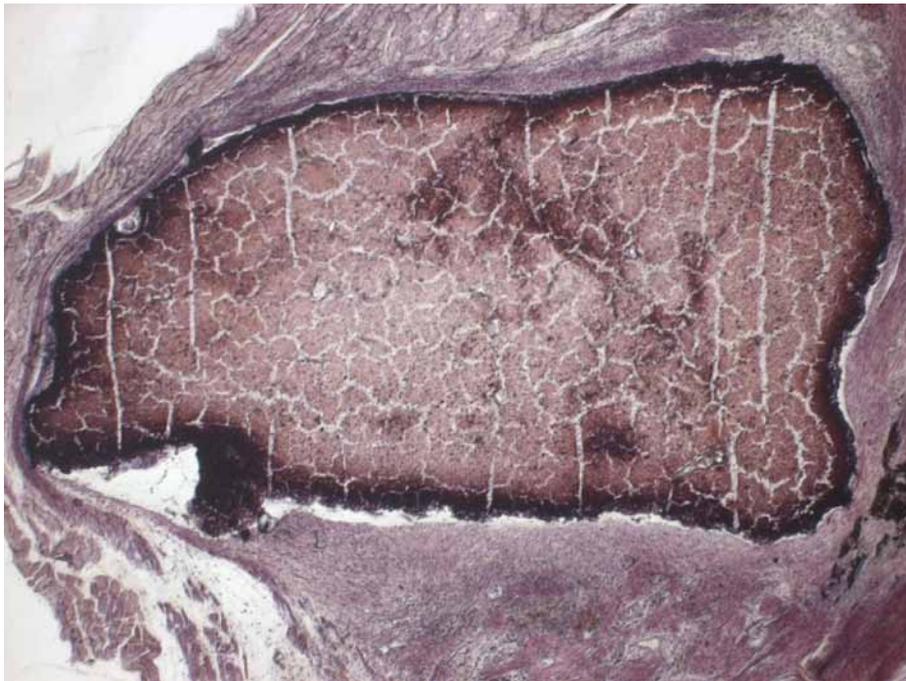


Abb. 49: (Ident.-Nr. 105 mbs 1 HE x 4)
CPZ im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Das zentral gelegene Implantat (rosafarben) wird von zellreichem Granulationsgewebe, welches aktuell in fibrosiertes Bindegewebe umgewandelt wird, umgeben. Außen vorbestehende Skelettmuskulatur.

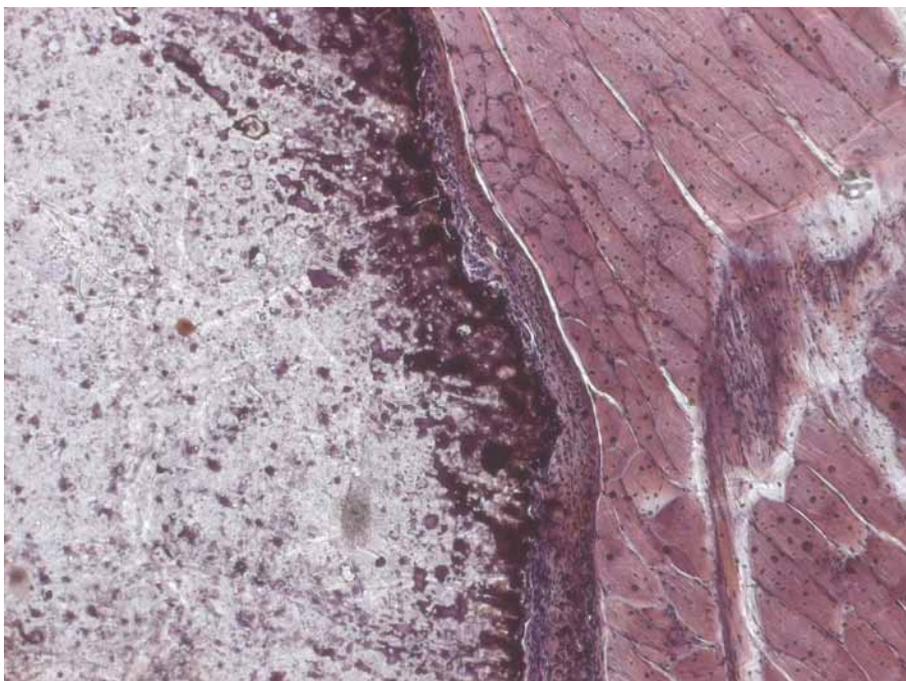


Abb. 50: (Ident.-Nr. 107 mbs 1 HE x 10)
CPZ im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Links im Bild das Implantat, rechts vorbestehende Skelettmuskulatur. In der Bildmitte vertikal verlaufend eine schmale noch relativ zellreiche Narbenzone als Hinweis auf eine fibröse Einscheidung des Implantates. Am Interface (Übergang Implantat/Lagergewebe) Verzahnung und damit Nachweis einer Integration des Implantates im ehemaligen Operationsgebiet. Keine Entzündung.

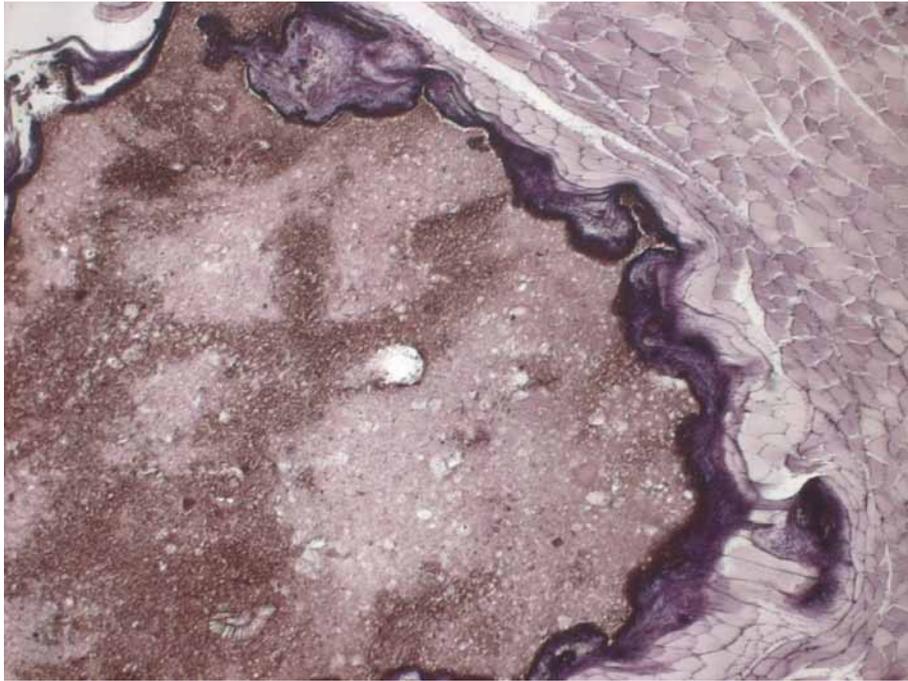


Abb. 51: (Ident.-Nr. 100 mbs 1 HE x 4)
CPZ im Muskel, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Das Implantat (graubraun) ist im Muskel (rechts und unten) fibrös eingeeilt (schmaler violetter Narbensaum durch fibrosiertes Bindegewebe).

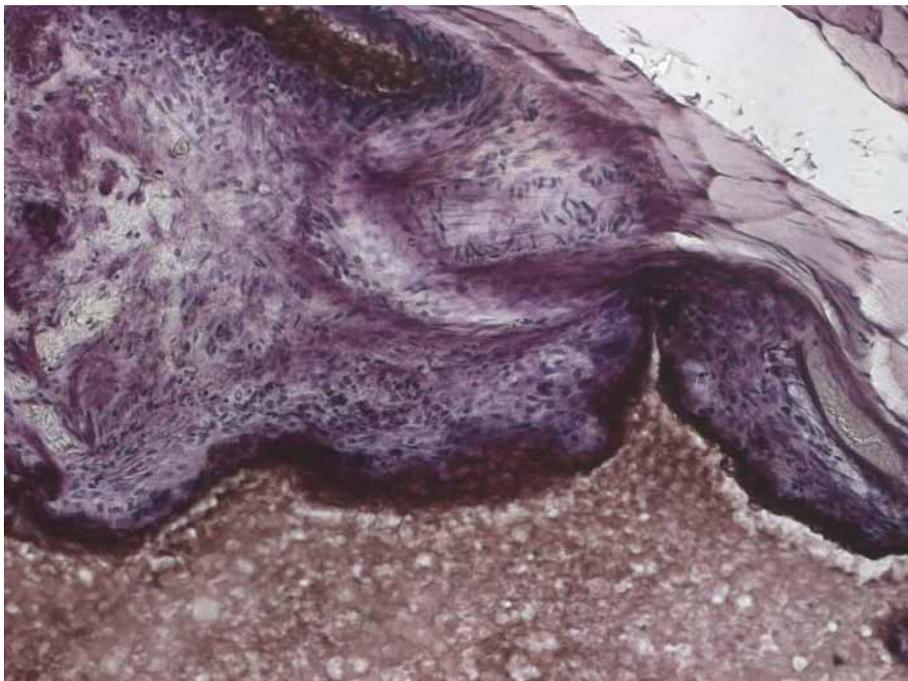


Abb. 52: (Ident.-Nr. 100 mbs 2 HE x 10)
CPZ im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Implantat im Bild unten (graubraun). Am Interface zellreiches fibrosiertes Bindegewebe mit unregelmäßig angeordneten kollagenen Faserzügen, einigen Fremdkörperriesenzellen und Histiocyten. Rechts oben im Bild Lagergewebe (Skelettmuskulatur). Nachweis einer Integration in das umgebende Weichgewebe mit fibröser Einscheidung.

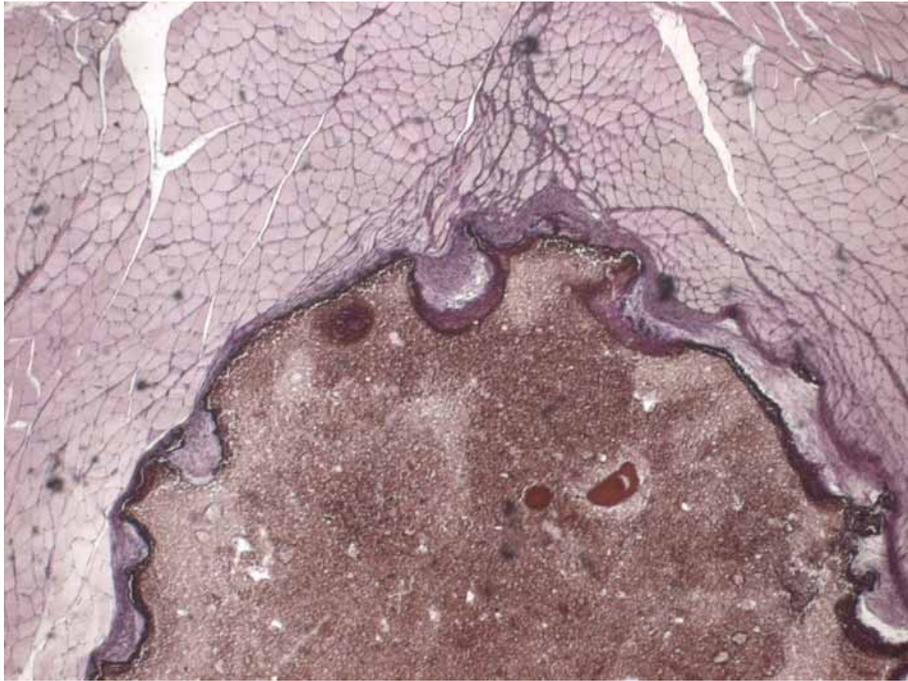


Abb. 53: (Ident.-Nr. 101 mbs 1 HE x 4)
CPZ im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Das Implantat (graubraun, unten und zentral im Bild) wird von einer schmalen fibrosierten Bindegewebszone (violett) umgeben. Integration des Implantates ins Lagergewebe nachweisbar. Keine Entzündung. Oben, rechts und links im Bild unauffällige präexistente Muskulatur.

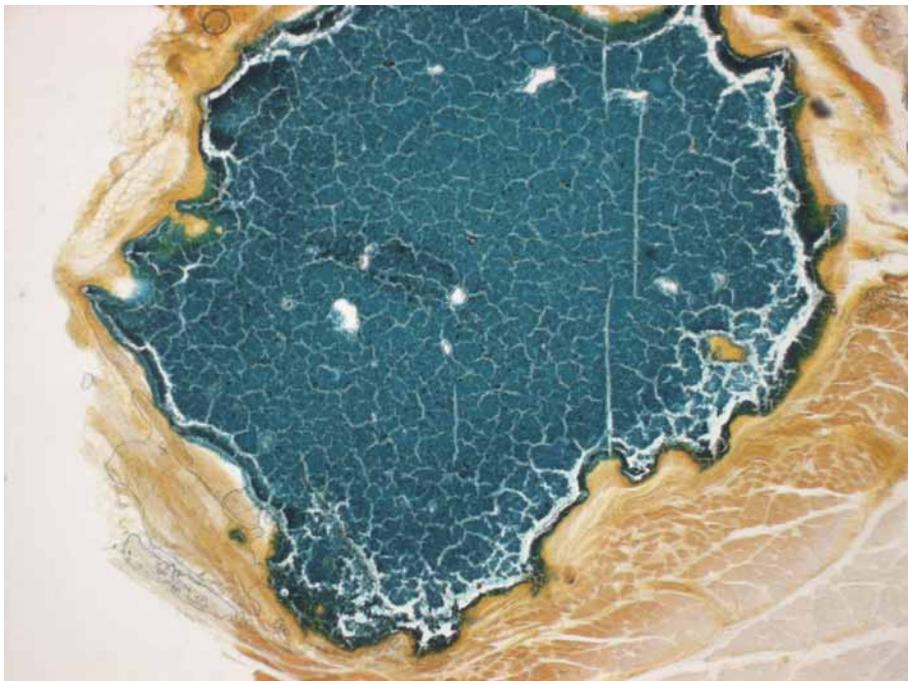


Abb. 54: (Ident.-Nr. 127 mbs 1 TMG x 4)
CPZ im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 21 Monate postop.:
Zu erkennen ist das Implantat (grün), welches von einer bindegewebigen Fibrosezone umschieden wird (schmaler gelbbrauner Saum um das Implantat). Außen Lagergewebe (Muskulatur).

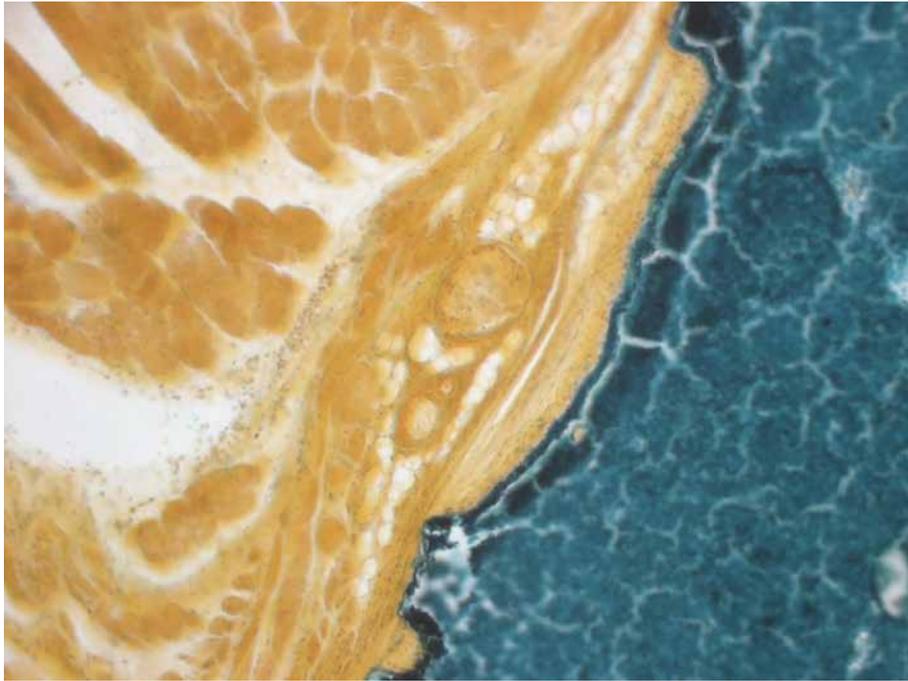


Abb. 55: (Ident.-Nr. 112 mbs 2 TMG x 10)
CPZ im Muskel, Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 22 Monate postop.:
Zu erkennen ist wiederum das Implantat (grün) im Muskel (gelbbraun). Schmale
Fibrosezone am Interface.

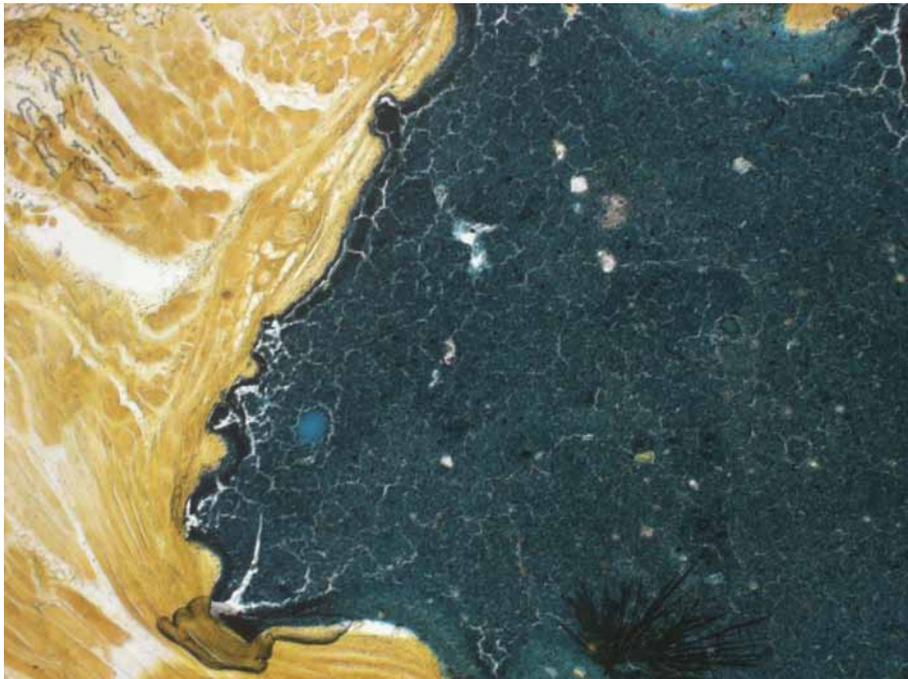


Abb. 56: (Ident.-Nr. 112 mbs 1 MG x 4)
CPZ im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 22 Monate postop.:
Die Grenzfläche (Interface) Implantat (grün) - Muskelgewebe (gelbbraun) weist eine fibröse
Einscheidung des Implantates auf.

3.2.2 Knochenkollagen- (Colloss®-) Gruppe im Muskel

Die Modifikation bestehend aus Calciumphosphatzement (CPZ) mit osteoinduktivem Knochenkollagen (KK; Colloss®) im Verhältnis 1:1 (Versuchsgruppe 2) lässt histologisch bei einigen Versuchstieren fortschreitende, aber unterschiedlich ausgeprägte Resorptions- und Remodellationsvorgänge erkennen. Eine vollständige Resorption des Implantates ist an keinem Präparat nachweisbar. Bereits makroskopisch waren in allen Proben Implantatreste gefunden worden.

Nachfolgend werden einige Beispiele vorgestellt.



Abb. 57: (Ident.-Nr. 152 mko 2 MG x 10)
Kompositimplantat BoneSource® (CPZ) + Colloss® (KK) 1:1 im Muskel, Fbg.: TMG, 100-
fache Vergr., 1 Woche postop.:
Dieses Detailbild zeigt grün gefärbte Bruchstücke von Hydroxylapatit (CPZ) aus dem
Implantatgemisch. Die gelbbraun gefärbten Areale stellen die Bezirke dar, in denen das
osteoinduktive Kollagen gelegen hat und sind im vorliegenden Bild durch zellreiches
Granulationsgewebe mit Beimengung von undifferenzierten Stammzellen und
Osteoprogenitorzellen gekennzeichnet.

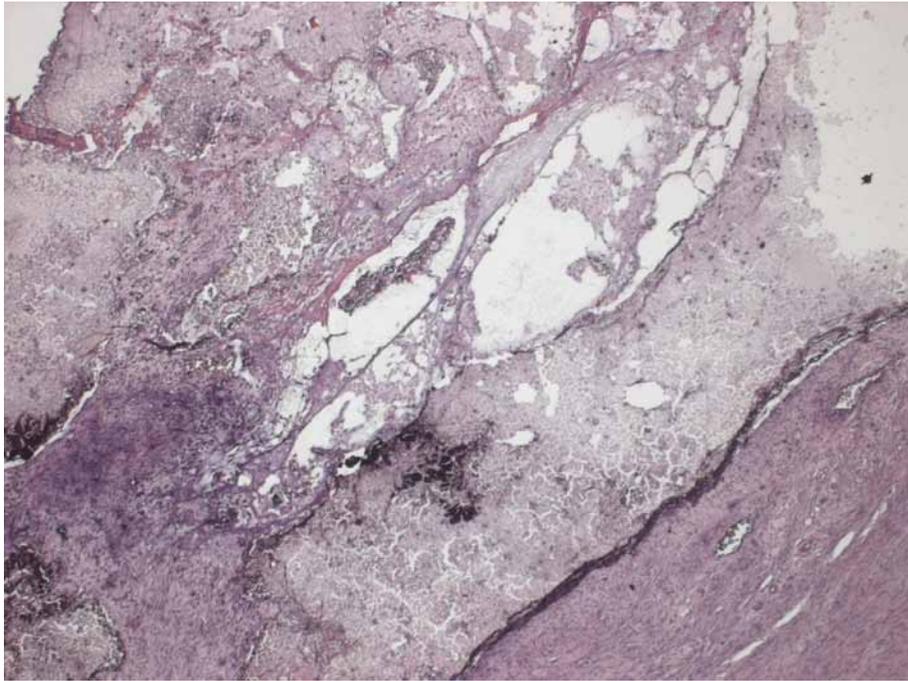


Abb. 58: (Ident.-Nr. 149 mko 1 HE x 4)
Komposit BoneSource® (CPZ) + Colloss® (KK) im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Das Implantat wird aktuell durch zellreiches Granulationsgewebe, Fibrin, Histiozyten und Osteoprogenitorzellen ersetzt. Dazwischen liegen einige CPZ-Anteile (grau).

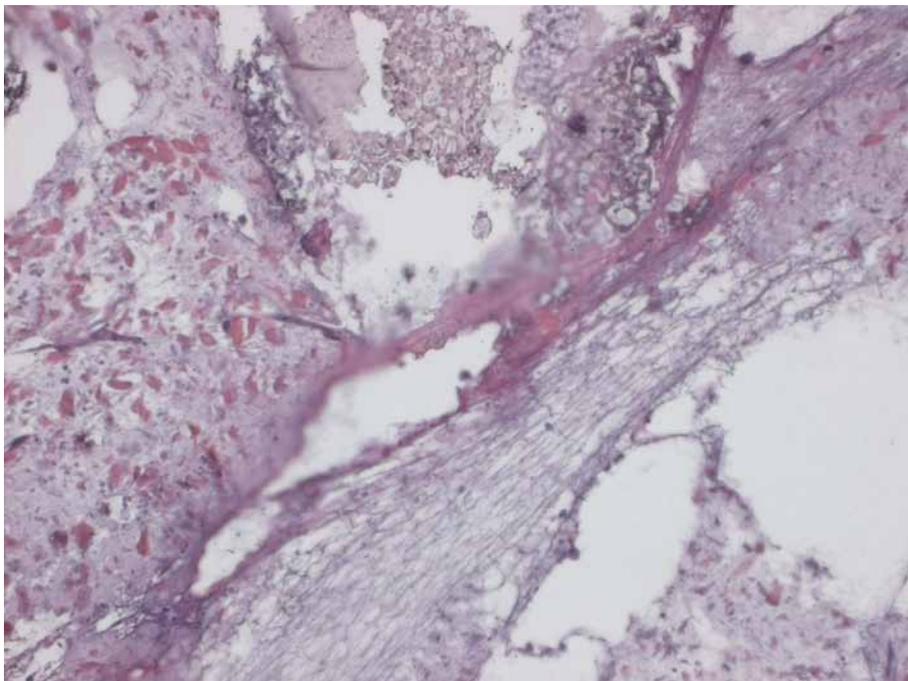


Abb. 59: (Ident.-Nr. 149 mko 3 HE x 20)
Komposit BoneSource® (CPZ) + Colloss® (KK) 1:1 im Muskel, Fbg.: HE, 200-fache Vergr., 1 Woche postop., Ausschnittsvergr. aus der vorherigen Abb.:
In Bildmitte oben Zementreste, in den übrigen Arealen Fibrin, Histiozyten und zellreiches Granulationsgewebe.

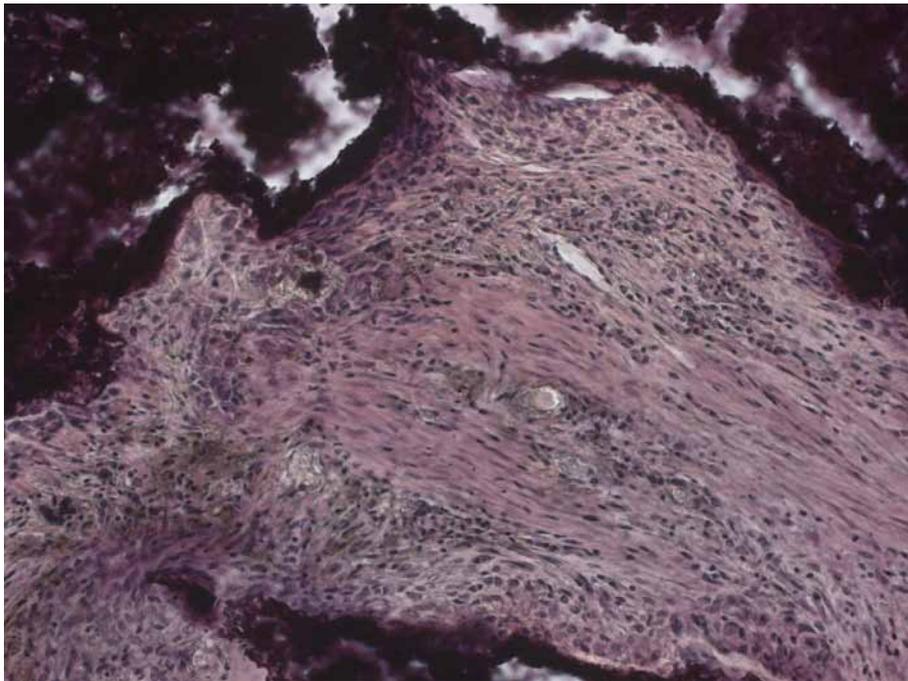


Abb. 60: (Ident.-Nr. 128 mko 2 HE x 20)
Komposit BoneSource® (CPZ) + Colloss® (KK) 1:1 im Muskel, Fbg.: HE, 200-fache Vergr.,
1 Monat postop.:
Im Bild oben und unten Bruchstücke von Hydroxylapatitzement (CPZ, dunkelviolet). In der
Bildmitte (dort hat das osteoinduktive Kollagen gelegen) zellreiches Granulationsgewebe
mit zahlreichen Histiocyten und einigen undifferenzierten Stammzellen und
Osteoprogenitorzellen.

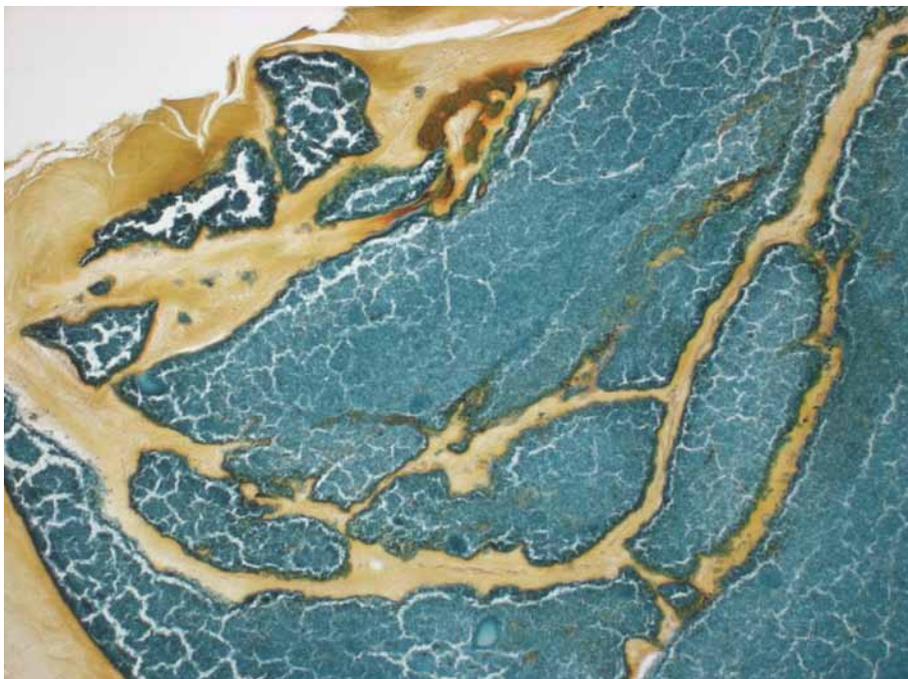


Abb. 61: (Ident.-Nr. 135 mko 1 MG x 4)
Komposit BoneSource® (CPZ) + Colloss® (KK) 1:1 im Muskel, TMG, 40-fache Vergr., 1
Monat postop.:
Im Gemisch aus CPZ und KK bleibt der Calcium-Phosphat-Zement liegen. Dazwischen
Anteile von Knochenkollagen, die sich teils zu fibrösem Bindegewebe (gelbbraun), teils
aber auch fokal zu neuentstandenen Faserknochen umgewandelt haben (grünbraun
gefärbt, Bildmitte oben).

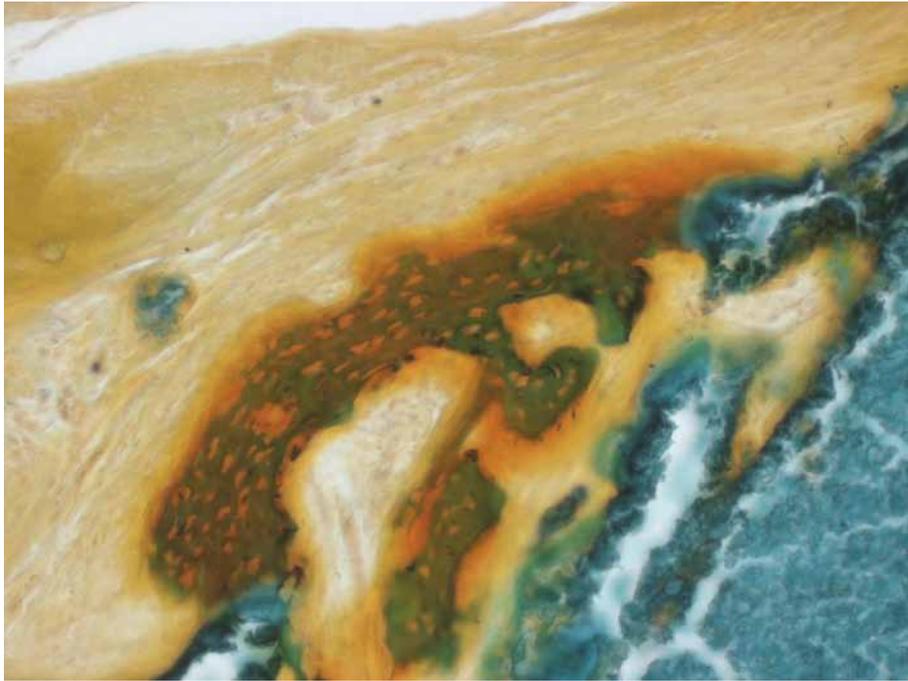


Abb. 62: (Ident.-Nr. 135 mko 3 TMG x 20)
Komposit CPZ + KK 1:1 im Muskel, Fbg.: TMG, 200-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Bildausschnitt aus der vorherigen Abb. mit Fokussierung auf die neugebildete
(metaplastische ?) Knocheninsel.
Im neuentstandenen Faserknochen lassen sich bereits Lakunen von Osteozyten
beobachten, die für eine zunehmende Ausreifung des Gewebes sprechen.



Abb. 63: (Ident.-Nr. 139 mko 1 x 4)
Komposit CPZ + KK 1:1 im Muskel, 40-fache Vergr., HE- Fbg., 1 Monat postop.:
Man erkennt ablaufende Umbauvorgänge mit Ausbildung von Granulationsgewebe und
Ossifizierungskernen inmitten von Osteoprogenitorzellen/Osteoblasten.
Fibrosebildung, fokale Knochenneubildung. Vor allem im Bereich des Interface zahlreiche
Osteoprogenitorzellen in Umwandlung zu Osteoblasten.

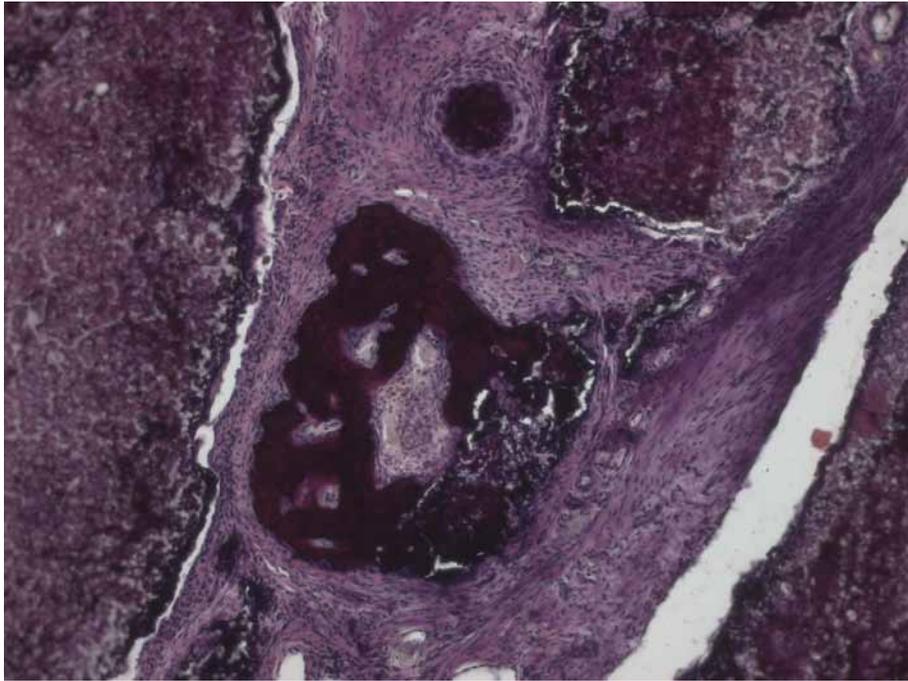


Abb. 64: (Ident.-Nr. 139 mko 2 x 10)
Komposit CPZ + KK 1:1 im Muskel, Bildausschnitt aus der vorherigen Abb., 100-fache Vergr., HE-Fbg., 1 Monat postop.:
Im Bild links, rechts oben und rechts unten Reste vom CPZ (BoneSource®); Bildmitte mit neugebildetem Knochen; Bildmitte oben ein Bezirk mit Osteoblasten, die sich auf dem Wege zur Ossifikation befinden.

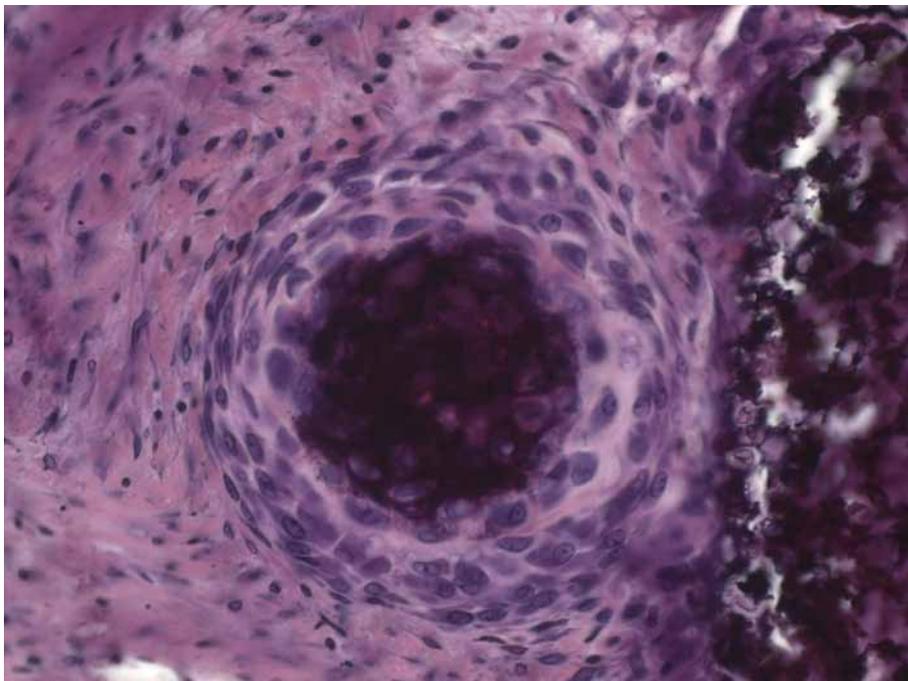


Abb. 65: (Ident.-Nr. 139 mko 4 x 40)
Komposit CPZ + KK 1:1 im Muskel, Bildausschnitt aus der vorherigen Abb., 400-fache Vergr., HE-Fbg., 1 Monat postop.:
Fokussierung auf den Ossifizierungskern vom letzten Bild. Bildrand rechts mit Resten vom Knochenzement (CPZ); Bildmitte mit Kalzifizierung neugebildeten Knochens (Ossifikationszone), umgeben von Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten. Oben, links und unten im Bild Granulations- und zellreiches Bindegewebe.

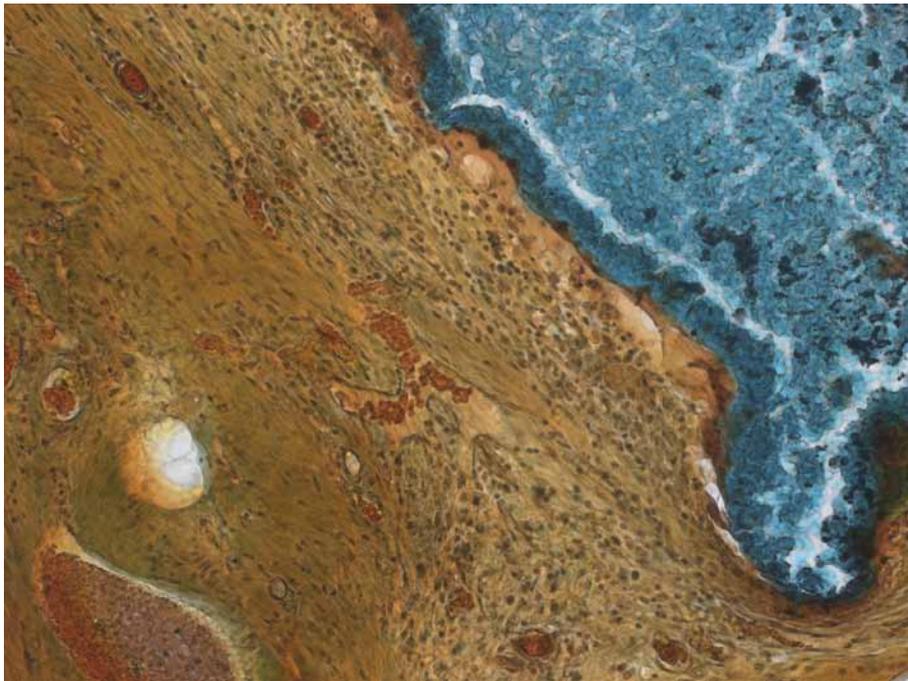


Abb. 66: (Ident.-Nr. 147 mko 2 MG x 20a)
Komposit CPZ und KK im Muskel im Verhältnis 1:1, Fbg.: TMG, 200-fache Vergr., 3 Monate postop.:

Rechts oben im Bild der grün gefärbte Hydroxylapatitzement (CPZ). Links und zentral im Bild (dort hat das osteoinduktive Kollagen gelegen) zellreiches Granulationsgewebe, durchsetzt von undifferenzierten Stammzellen, Osteoprogenitorzellen, Osteoblasten und Histiozyten. Weiterhin erkennt man mehrere von Erythrozyten gefüllte Hohlräume, die neugebildeten Kapillaren entsprechen.

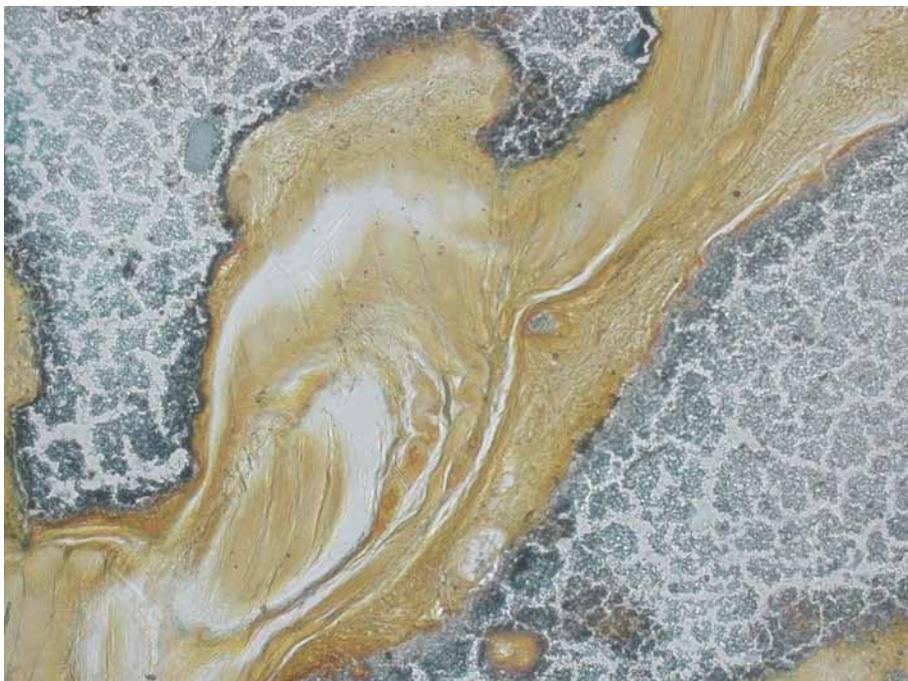


Abb. 67: (Ident.-Nr. 143 mko 1 MG x 10)
Komposit CPZ + KK 1:1 im Muskel, Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Bildmitte (dort hat offenbar das Kollagen vom Implantatgemisch gelegen) mit gelbbraun gefärbtem mäßig zellreichen Bindegewebe. Eine Neubildung von Knochen lässt sich nicht nachweisen. Die grün gefärbten Bezirke sind die Hydroxylapatitzementanteile (CPZ) des Komposits. An ihrer Oberfläche finden sich einige Fremdkörperriesenzellen.



Abb. 68: (Ident.-Nr 134 mko 3)
Komposit CPZ + KK 1:1 im Muskel, 100-fache Vergr., HE-Fbg., 6 Monate postop.:
Neben großen Resten von CPZ (vor allem rechts und links im Bild) reichlich zellreiches
Granulationsgewebe mit Histozyten und Osteoprogenitorzellen (Bildmitte); dazwischen
kleine Areale mit neugebildetem Knochen.

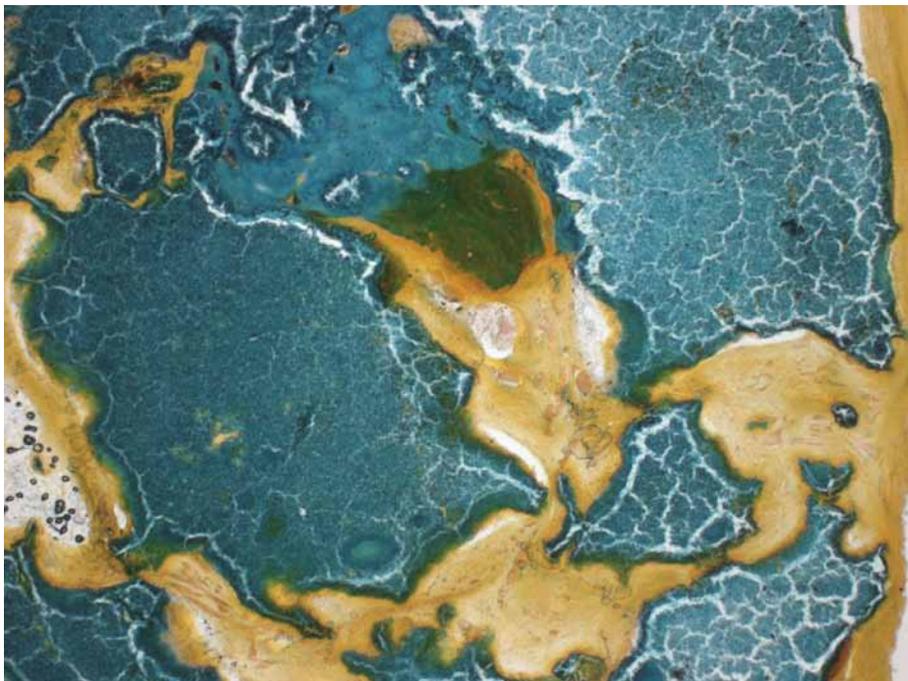


Abb. 69: (Ident.-Nr.157 mko 1 MG x 4)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Implantat degradiert, CPZ (BoneSource®) inert (grün). Knochenkollagenanteile (Colloss®) in
Granulations- und zellreiches Bindegewebe umgewandelt (braun). Kleiner Fokus mit
neugebildetem Faserknochen (dunkelgrün gefärbt, Bildmitte oben).

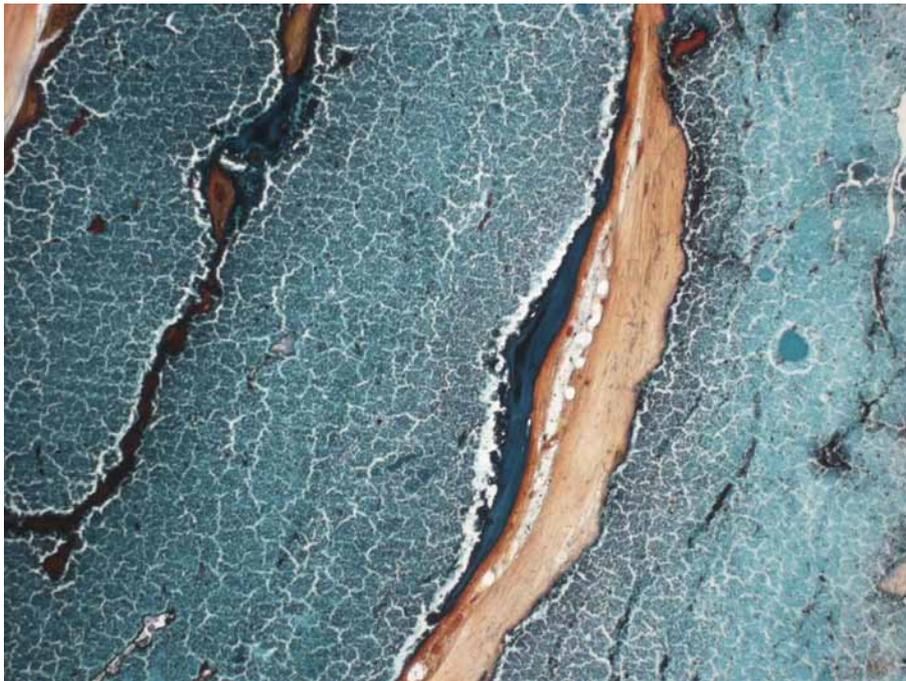


Abb. 70: (Ident.-Nr. 143 mko 1 MG x 4)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Gleicher histologischer Befund wie beim letzten Präparat. Schmäler Streifen (dunkelgrün, Bildmitte) mit neugebildetem Faserknochen. Daneben zellreiches Bindegewebe (braun) und Fettgewebsinseln (weiß). Große Reste von Knochenzement (CPZ; BoneSource®; hellgrün).

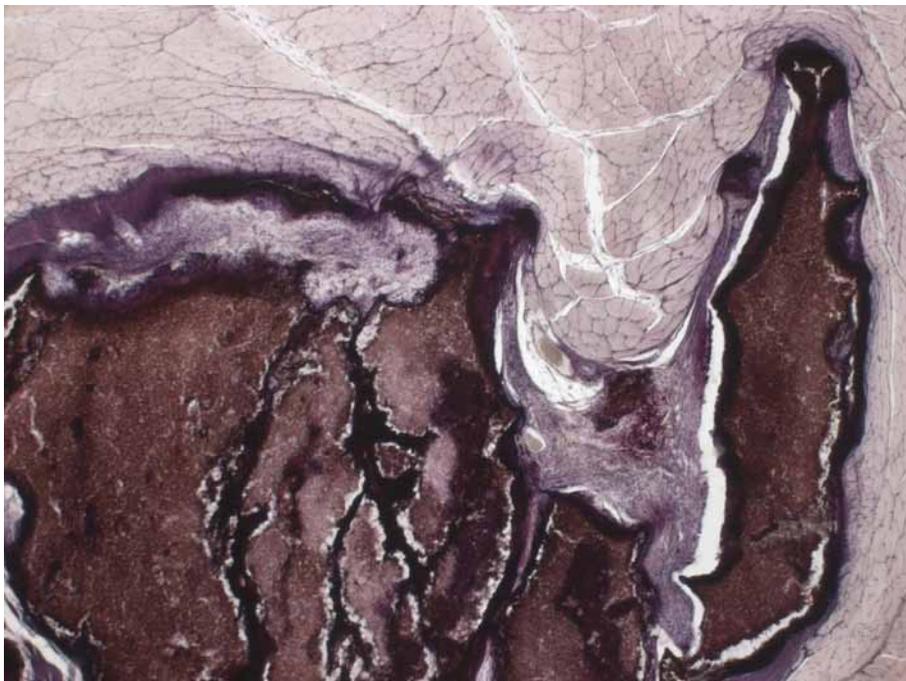


Abb. 71: (Ident.-Nr. 133 mko 1 HE x 4B)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Der Zement verbleibt (graubraun; vor allem unten und links im Bild). Neben zellreichem Bindegewebe um das Implantat (violett) kleine schmale Bezirke mit neugebildetem Knochen nachweisbar (dunkelviolett). Oben und rechts im Bild Skelettmuskulatur (umgebendes vorbestehendes Lagergewebe).

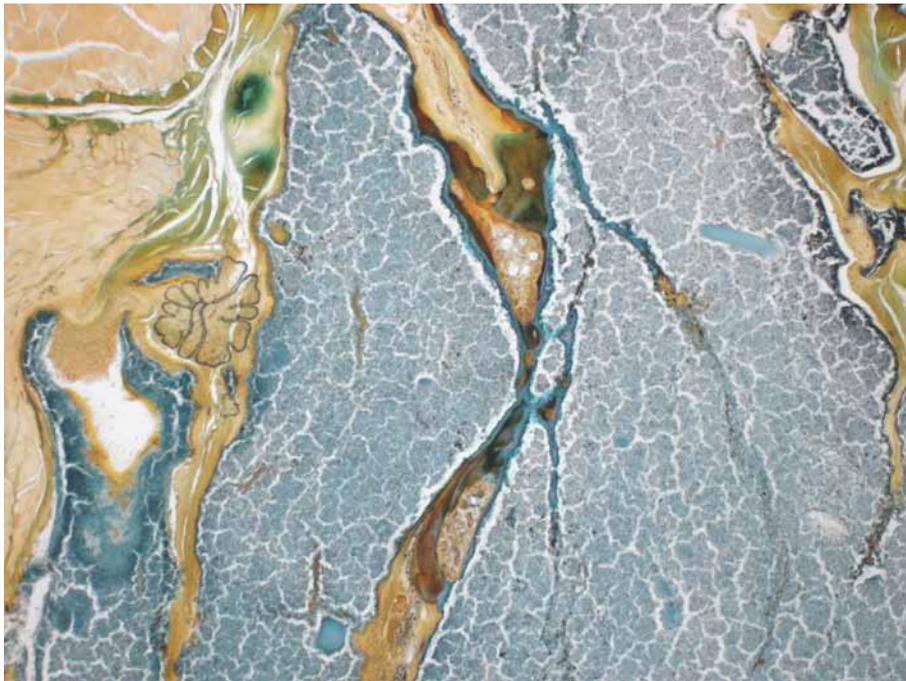


Abb. 72: (Ident.-Nr. 133 mko 3 MG x 4F)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Der Knochenzementanteil (CPZ) verbleibt (hellgrün). Partielle Degradation, vor allem in den Bereichen, in denen das Knochenkollagen gelegen hat. Dort jetzt vorwiegend fibrosiertes Bindegewebe (hellbraun), daneben in Bildmitte oben und unten dunkelgrün bis rehbraun gefärbte Bezirke mit neugebildetem Faserknochen, die wiederum Knochenmark mit Fettgewebe (weiß-braun, „wolkig“) benachbart sind.



Abb. 73: (Ident.-Nr. 133 mko 4 MG x 40F) Ausschnittsvergr. der vorherigen Abb.;
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TMG, 400-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Der Knochenzement verbleibt (hellgrün, rechts und links im Bild). Partielle Degradation, vor allem in den Bereichen, in denen das Knochenkollagen gelegen hat. Dort jetzt vorwiegend fibrosiertes Bindegewebe (hellbraun), daneben in Bildmitte dunkelgrün bis rehbraun gefärbte Bezirke mit neugebildetem Faserknochen. Dieser weist einige Osteozytenlakunen als ein Zeichen der zunehmenden Ausreifung auf.

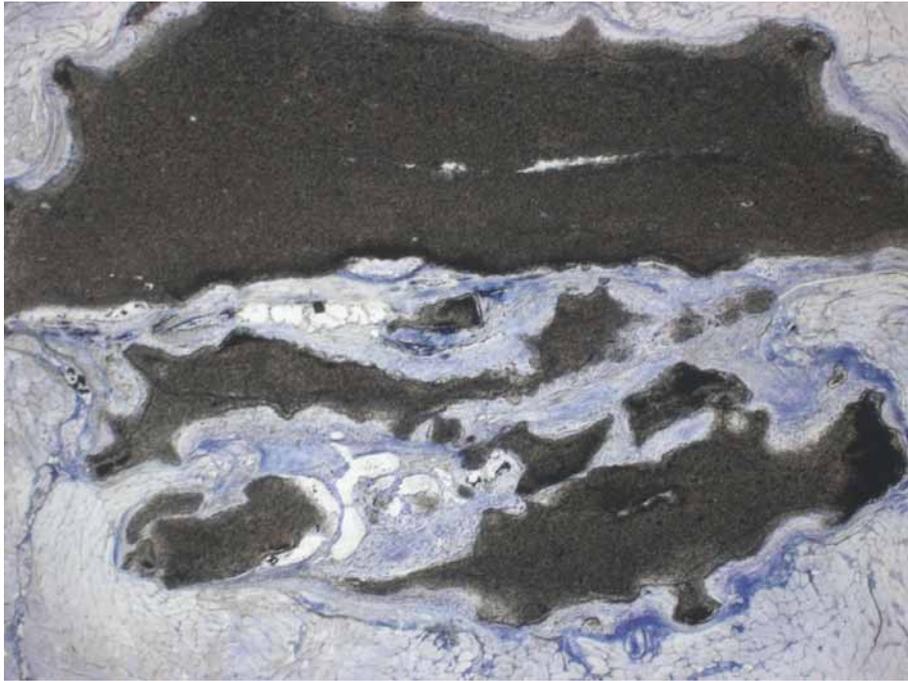


Abb. 74: (Ident.-Nr. 141 mko 2 Tol x 4)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.: Neben großen Bruchstücken von grau gefärbtem Hydroxylapatitzement (CPZ) ohne morphologisch fassbare Veränderungen zeigen sich degradierte Kollagenanteile des Implantatgemisches mit Ausbildung eines mäßig zellreichen und z.T. fibrosierten Bindegewebes (blau angefärbt).

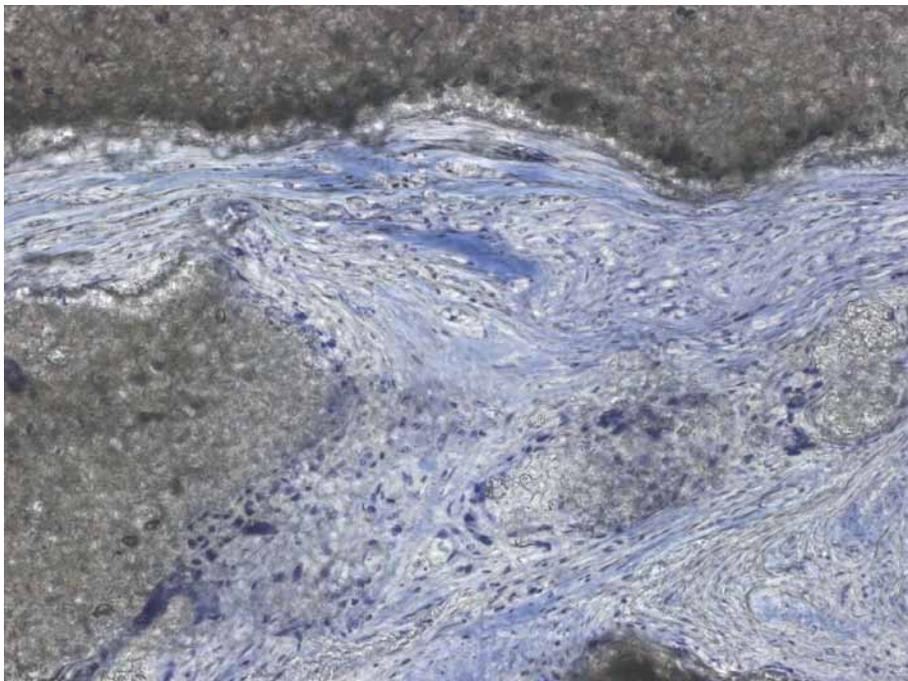


Abb. 75: (Ident.-Nr. 141 mko 3 Tol x 20)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TOL, 200-fache Vergr., 12 Monate postop., Detail aus der vorherigen Abb.: Neben grau gefärbten Hydroxylapatitbruchstücken (CPZ) mäßig zellreiches Bindegewebe (blau) mit mehreren mehrkernigen Fremdkörperriesenzellen an der Oberfläche des Zementes sowie Resten eines Fremdkörpergranuloms im Bild rechts. Die CPZ-Anteile des Implantates unterhalten eine geringe chronische Fremdkörperreaktion.

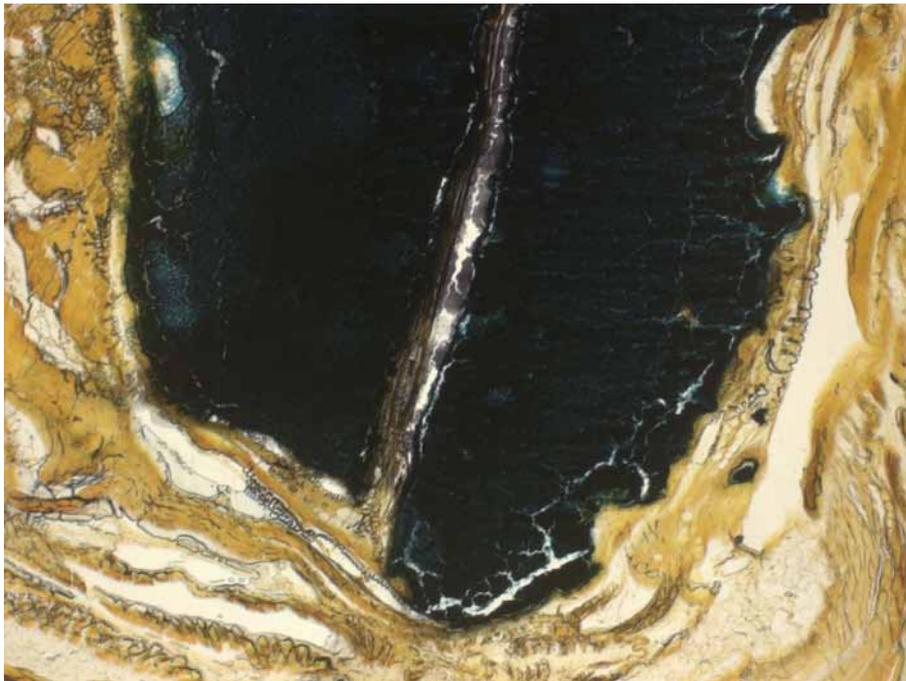


Abb. 76: (Ident.-Nr. 129 mko 1 MG x 4)
Komposit CPZ + KK im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 21 Monate postop.:
Das Implantat ist nur gering degradiert (offenbar viel CPZ und nur wenig osteoinduktives Kollagen in dieser Material- bzw. Schliffebene). Die großen Zementbruchstücke liegen nahezu unverändert im Muskelgewebe und wurden fibrös eingeschleitet. Eine Entzündung oder Abstoßungsreaktion findet sich nicht. Links, rechts und unten im Bild gelbbraun gefärbtes Muskelgewebe. Kein Beweis einer Knochenneubildung am vorliegenden Material.

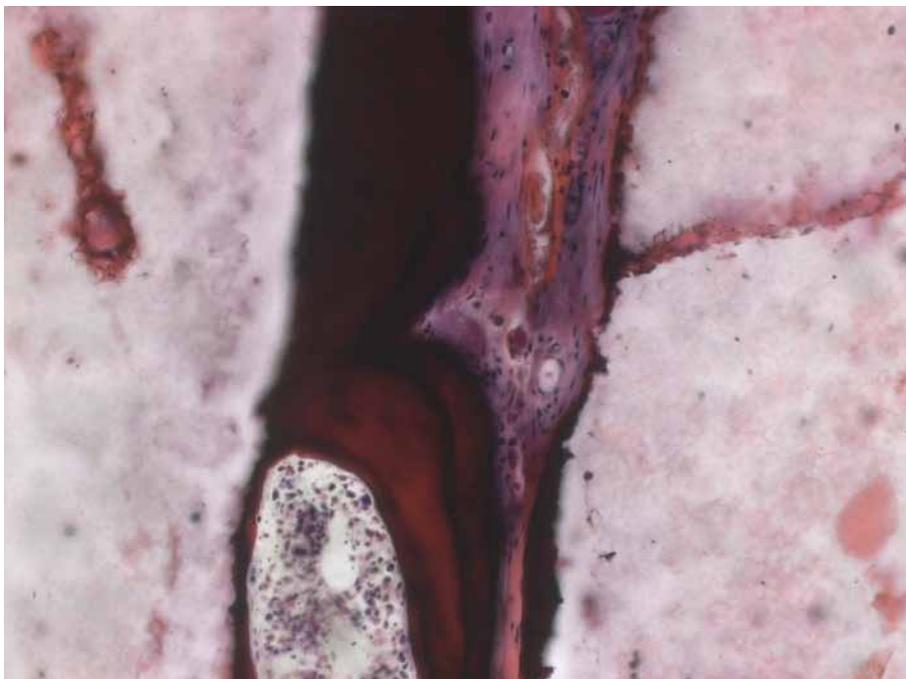


Abb. 77: (Ident.-Nr. 132 mko 3 HE x 20)
Komposit CPZ + KK im Muskel, HE-Fbg., 200-fache Vergr., 21 Monate postop.:
Degradation des Implantates. Die CPZ -Anteile verbleiben nahezu unverändert an der Implantationsstelle (rechts und links im Bild). Große Kollagen-Anteile sind fibrös umgewandelt (Bildmitte oben). Daneben finden sich aber auch rotbraun gefärbte Areale von neugebildetem Knochen und blutbildendem Knochenmark (weißlich-wolkig mit violetten Blutbildungszellen, unten und Bildmitte)

3.2.3 Tricalciumphosphat- (BioBase®-) Gruppe im Muskel

Die Präparate mit einem Gemisch aus Calciumphosphatzement (CPZ; BoneSource®) mit Alpha-Tricalciumphosphat (TCP; BioBase®) im Verhältnis 1:1 (Gruppe 3) weisen im Vergleich zur Gruppe 2 weniger stark ausgeprägte Resorptionsvorgänge auf. Mitunter sind bei einigen Exemplaren auch nur diskrete Bindegewebs- oder Blutgefäßeinsprossungen vom Rande her zu beobachten.

Im Vergleich zur Versuchsgruppe 1 (CPZ ohne Modifikationen als Implantatmaterial verwendet) sind geringfügig gesteigerte Degradations- und Resorptionsvorgänge zu belegen.

Makroskopisch waren die Implantate aus allen postoperativen Zeiträumen relativ gleichförmig und nahezu gleichgroß wie zum Zeitpunkt der Implantation, weshalb bereits bei der makroskopischen Begutachtung bei der Aufbereitung der Proben auf ein geringes Degradations- und Resorptionspotenzial des Implantatmaterials geschlossen werden konnte.

Nachfolgend sind einige Beispiele dokumentiert.

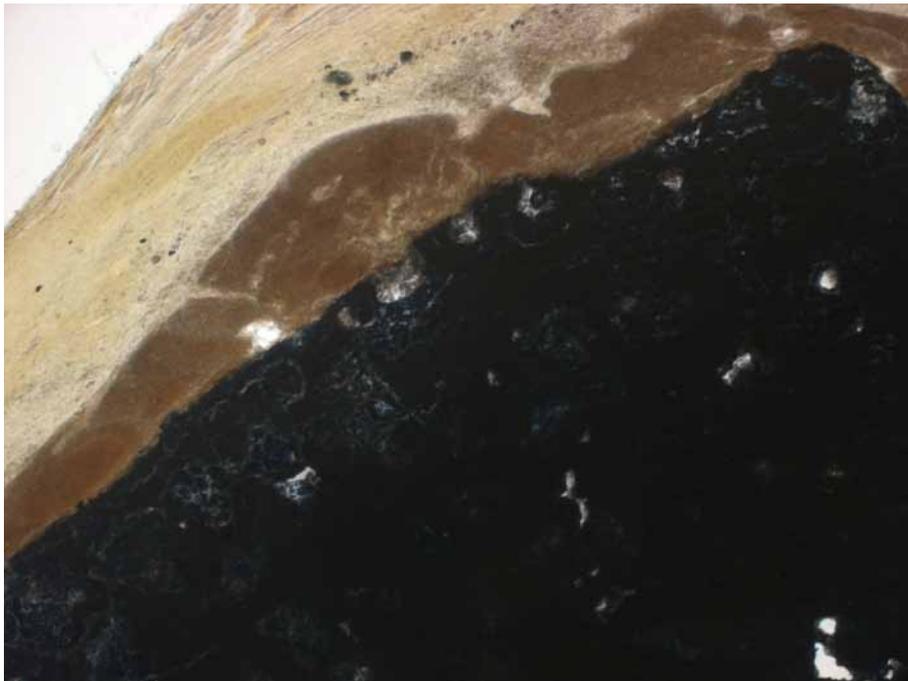


Abb. 78: (Ident.-Nr. 166 mbb 1 MG x 4)
Komposit CPZ + TCP im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
In der rechten unteren Bildhälfte das grün gefärbte marmorierte Implantat. Links oben das gelbbraun gefärbte Muskelgewebe (Implantatlager). Dazwischen bandförmig gelegen braun gefärbter operationstraumatischer Blutsee mit zellreichem Granulationsgewebe (beginnende Resorption des operationstraumatischen Hämatoms).

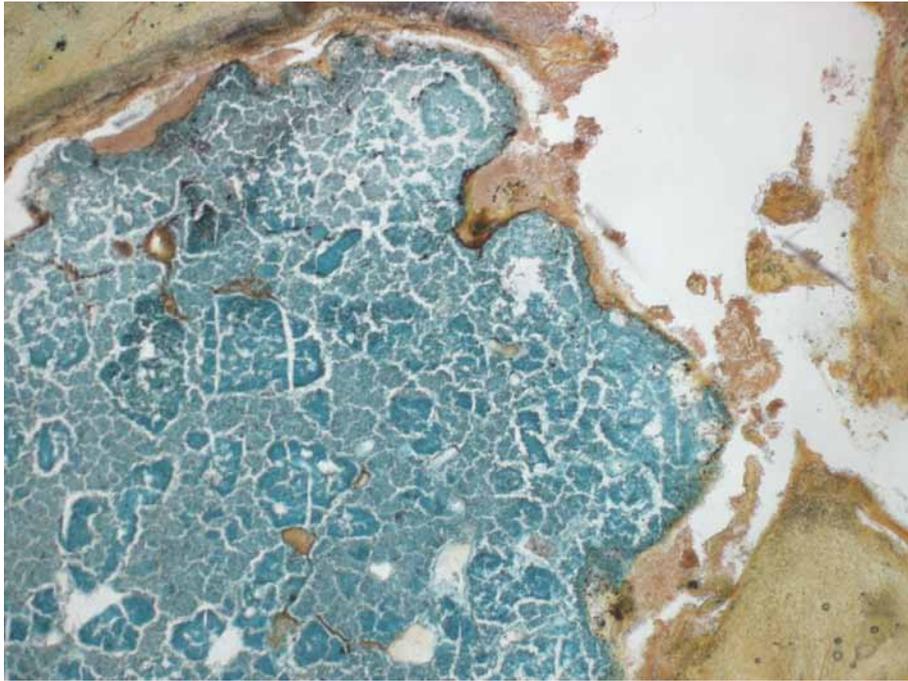


Abb. 79: (Ident.-Nr. 166 mbb 1 MG x 4)
Komposit CPZ + TCP 1:1 im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Implantat (grün) von Blutseen und resorptiv-entzündlichen Infiltraten umgeben (oben und
rechts im Bild rotbraune Areale). Beginnende Bildung von Granulationsgewebe, vor allem
am Interface.

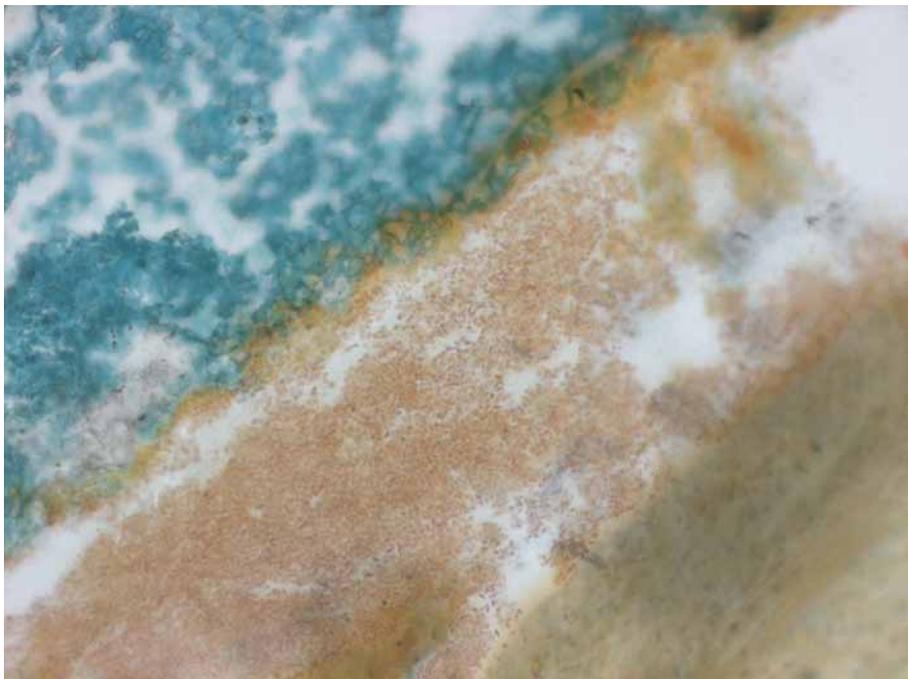


Abb. 80: (Ident.-Nr. 166 mbb 2 MG x 20)
Komposit CPZ + TCP 1:1 im Muskel, Bildausschnitt aus der vorherigen Abb., Fbg.: TMG,
200-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Implantat (grün) von Blut und resorptiv-entzündlichen Infiltraten (rotbraun) umgeben.
Beginnende Bildung von Granulationsgewebe.

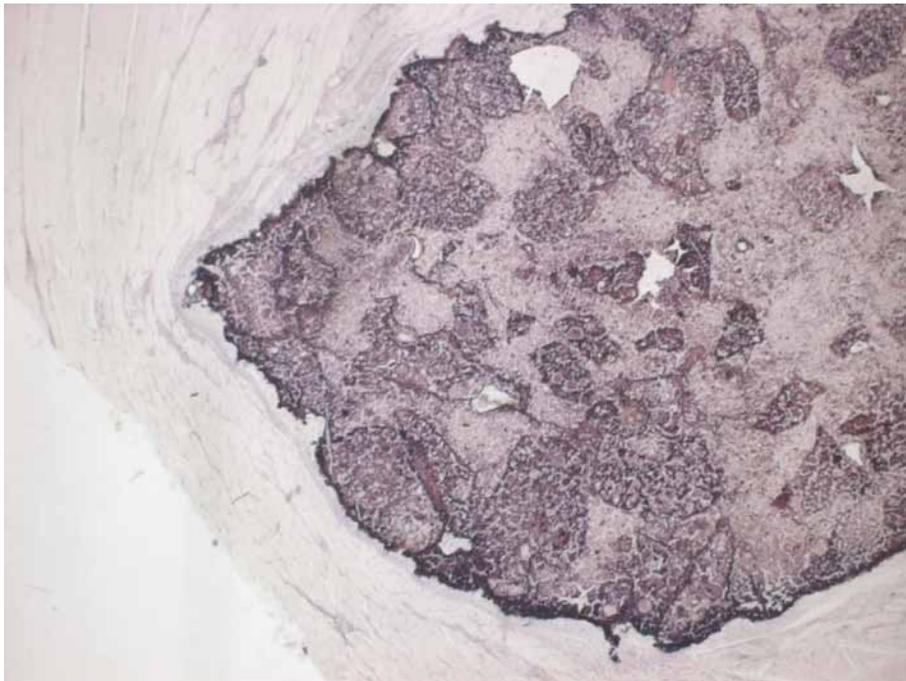


Abb. 81: (Ident.-Nr. 178 mbb 1 HE x 4)
Komposit CPZ + TCP im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Das marmorierte violette Implantat wird von einem schmalen Saum zellreichen
Bindegewebes (hellviolett) umgeben. Außen (unten und links) erkennt man das
vorbestehende Muskelgewebe (Implantatlager). Geringfügige oberflächliche Degradation
des Implantates mit unregelmäßig gestalteter Oberfläche.

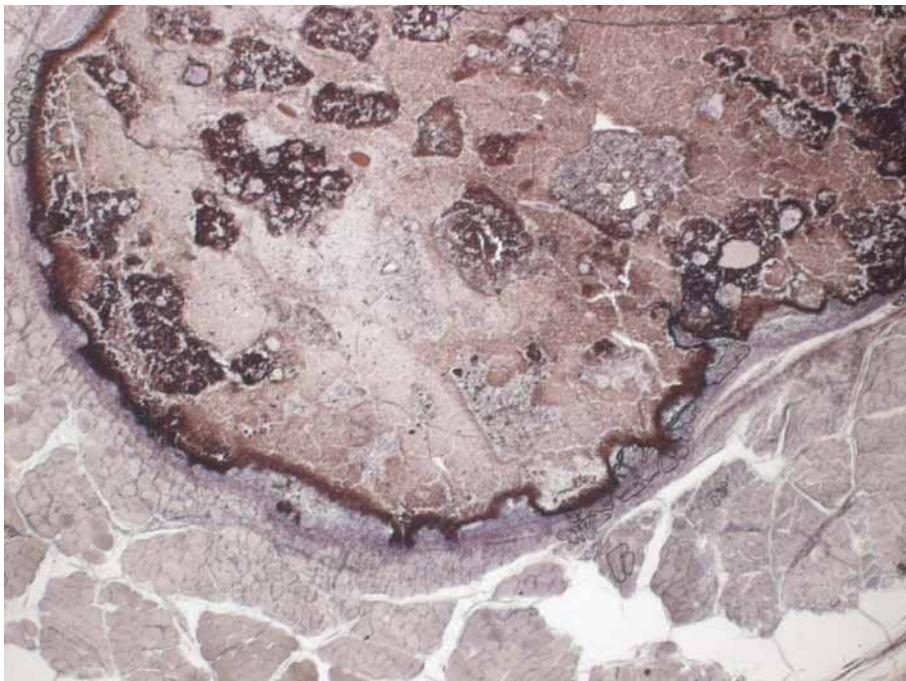


Abb. 82: (Ident.-Nr. 160 mbb 1 HE x 4)
Komposit CPZ + TCP im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Das rosafarbene marmorierte Implantat (oben und zentral im Bild) wird am Interface von
mäßig zellreichem Granulationsgewebe, welches sich auf dem Weg der Umwandlung zu
fibrosiertem Bindegewebe befindet, umscheidet. An der Oberfläche des Implantates
geringe Degradationszeichen sowie einige mehrkernige Fremdkörperriesenzellen. Unten
im Bild die vorbestehende Skelettmuskulatur.

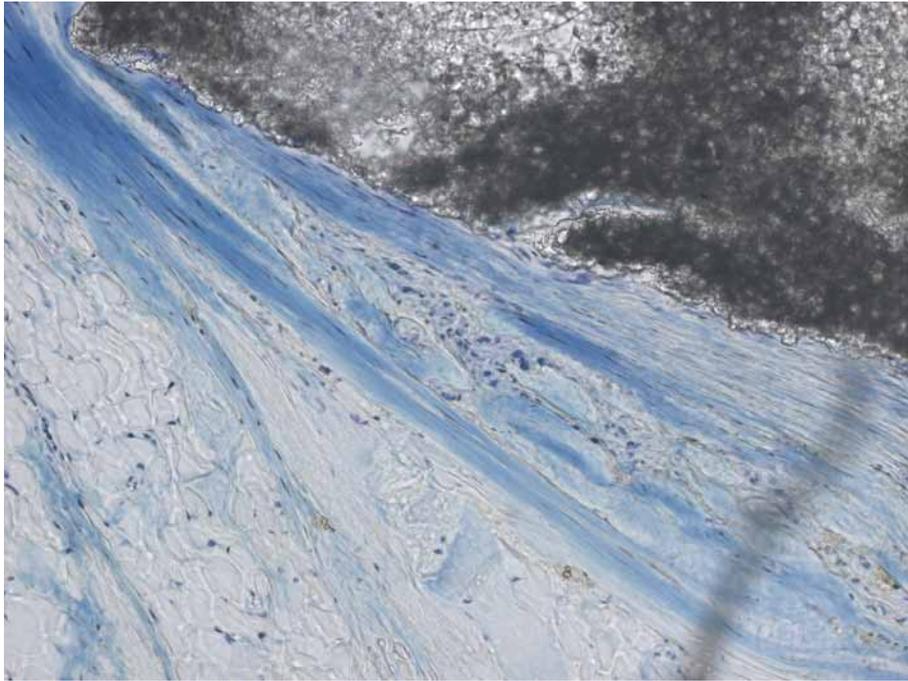


Abb. 83: (Ident.-Nr. 183 mbb 2 Tol x 10)
Komposit CPZ + TCP im Muskel, Fbg.: TOL, 100-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Oben rechts im Bild das graue Implantat. Links unten die vorbestehende Muskulatur
(hellblau). Am Interface (blau) fibrosiertes Bindegewebe mit einzelnen
Fremdkörperriesenzellen (Reste eines Fremdkörpergranuloms in Bildmitte?). Nur geringe
Degradationszeichen.

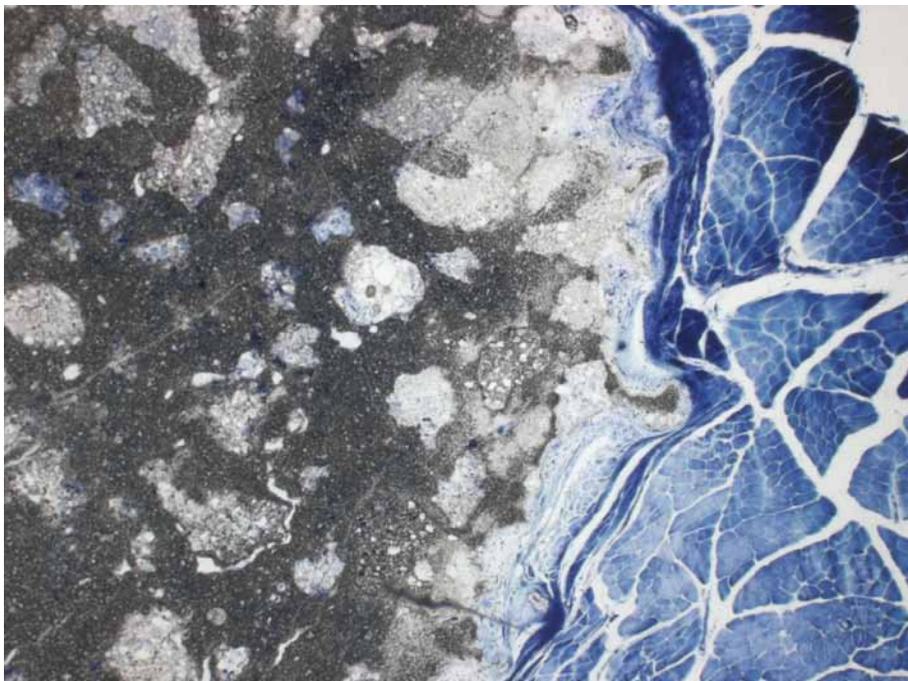


Abb. 84: (Ident.-Nr.171 mbb 1 Tol x 4)
Komposit CPZ + TCP 1:1, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Implantat (grau) im Muskel (blau; rechts im Bild) fibrös eingeeilt (hellblaue Fibrosezone im
Bereich des Interface).

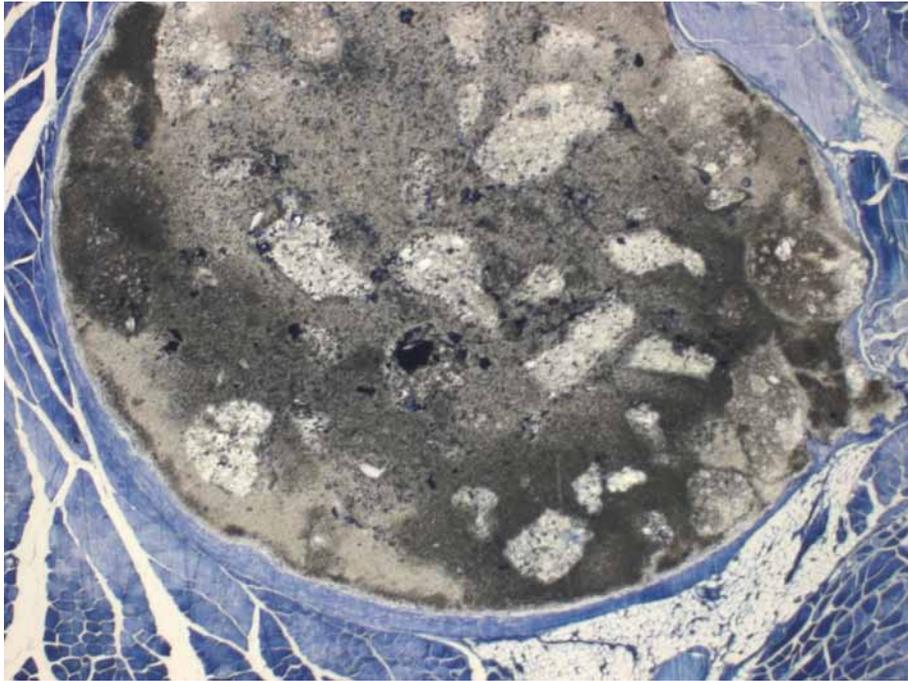


Abb. 85: (Ident.-Nr. 188 mbb 1 Tol x 4)
Komposit CPZ + TCP 1:1, Fbg.:TOL, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Implantat (grau) im Muskel (blau) fibrös eingeeilt (hellblauer Fibrosesaum).

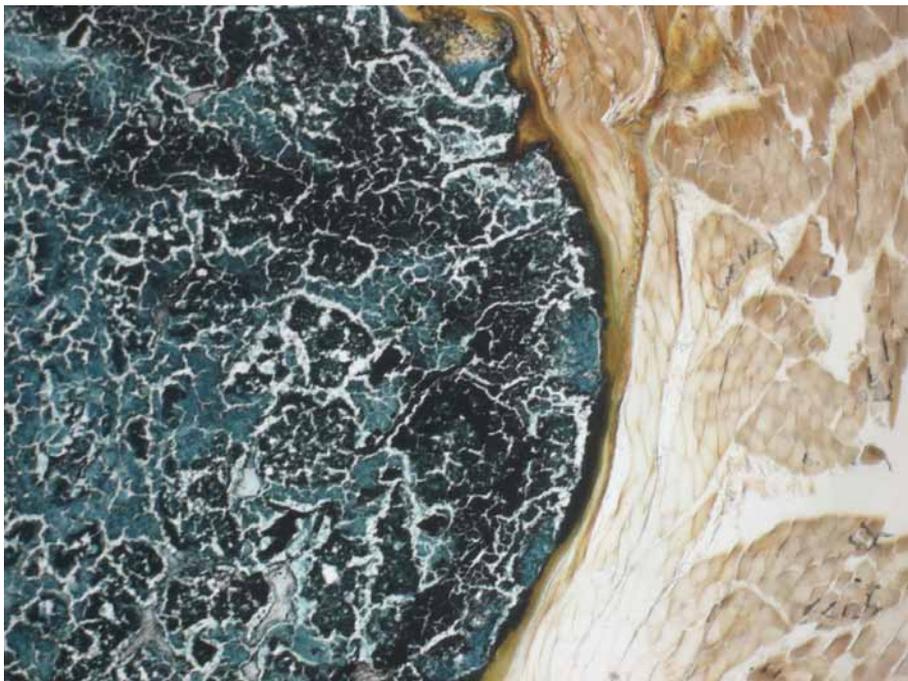


Abb. 86: (Ident.-Nr. 177 mbb 1 MG x 4)
Komposit CPZ + TCP im Muskel 1:1, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Links im Bild das grün gefärbte Implantat. Rechts die vorbestehende Muskulatur. Am
Interface (braun gefärbt) ein schmaler Saum von fibrosiertem Bindegewebe.

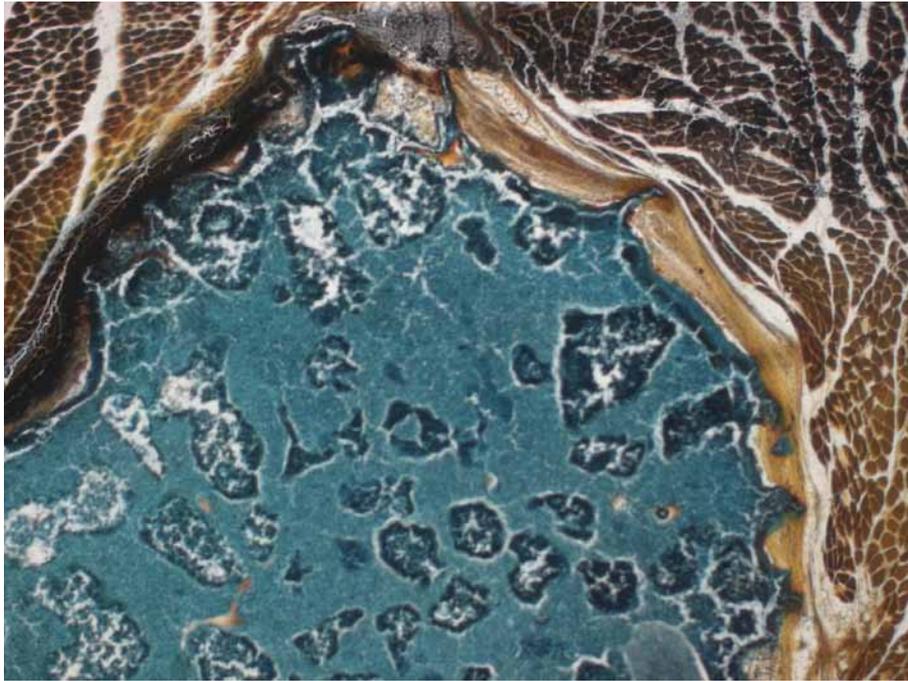


Abb. 87: (Ident.-Nr. 190 mbb 1 MG x 4)
Komposit CPZ + TCP 1:1, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 20 Monate postop.:
Implantat (grün) im Muskelgewebe (braun) fibrös eingeeilt. Im Bereich des Interface
schmaler gelbbraunlicher Fibrosesaum.

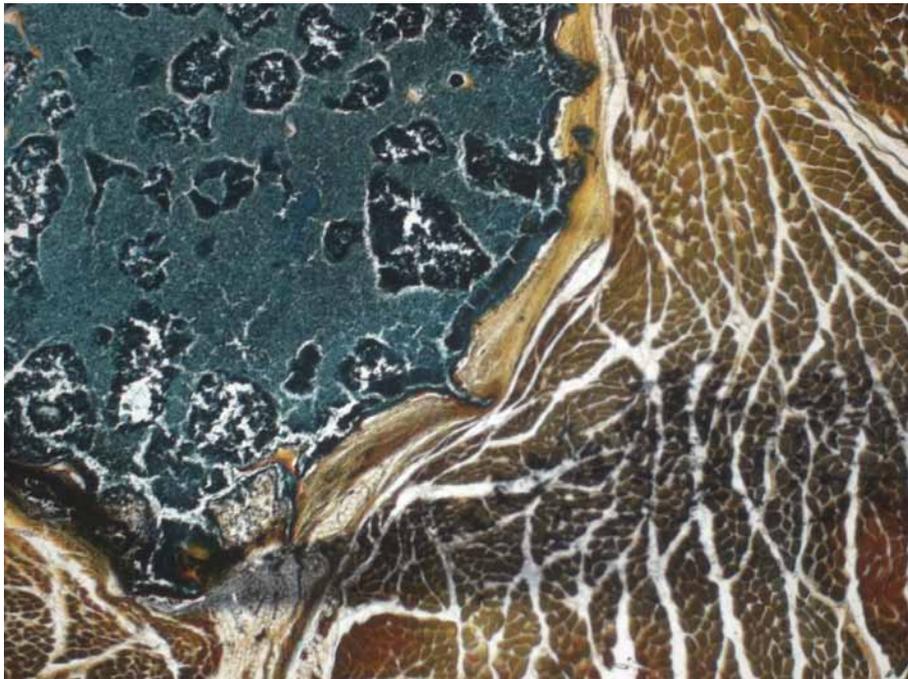


Abb. 88: (Ident.-Nr. 190 mbb 1 MG x 4)
Komposit CPZ + TCP im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 20 Monate postop.:
Links oben im Bild das grün gefärbte marmorierte Implantat. Es wird von einem schmalen
Saum gelbbraun angefärbten fibrosierten Bindegewebes umgeben. Rechts und unten im
Bild die vorbestehende Muskulatur.

3.2.4 Polymethylmethacrylat- (Palacos®-) Gruppe im Muskel

Bereits makroskopisch waren bei der Aufarbeitung des Materials keine Veränderungen von Implantatgröße und -form auffällig.

Nachfolgend werden einige Beispiele vorgestellt.

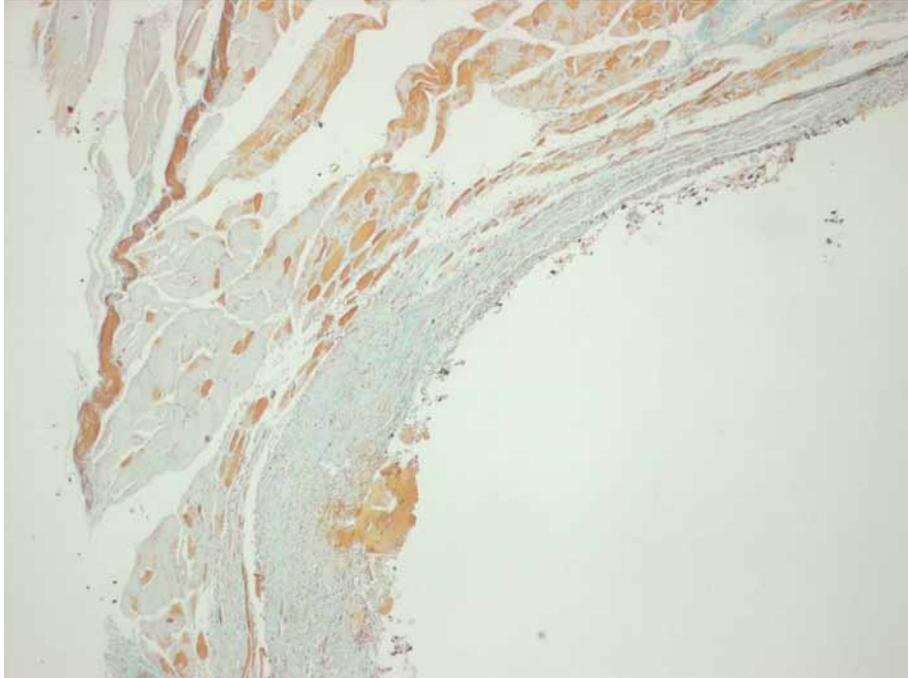


Abb. 89: (Ident.-Nr. 65 mpm 1 MG x 4)
PMMA im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Im Bild rechts unten das farblose Implantat. Oben und links die vorbestehende Skelettmuskulatur (Implantatlager; braun). Von rechts oben nach Bildmitte unten verlaufend ein schmaler Saum hellgrün gefärbten zellreichen Granulationsgewebes im Rahmen der initialen Wundheilung.

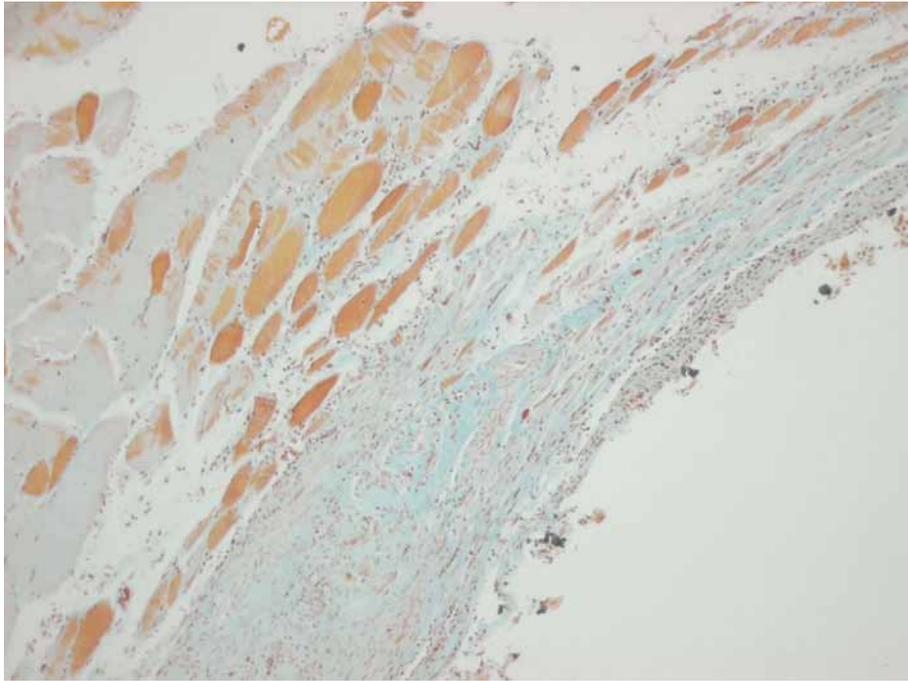


Abb. 90: (Ident.-Nr. 65 mpm 2 MG x 10)
PMMA im Muskel, Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Ausschnittsvergr. der vorherigen Abb.:
Fokussierung auf die Grenzfläche zwischen Implantat und Lagergewebe (Interface). Rechts unten wiederum das farblose Implantat, links oben die vorbestehende Skelettmuskulatur (braun). In der Bildmitte das hellgrün gefärbte zellreiche Granulationsgewebe.

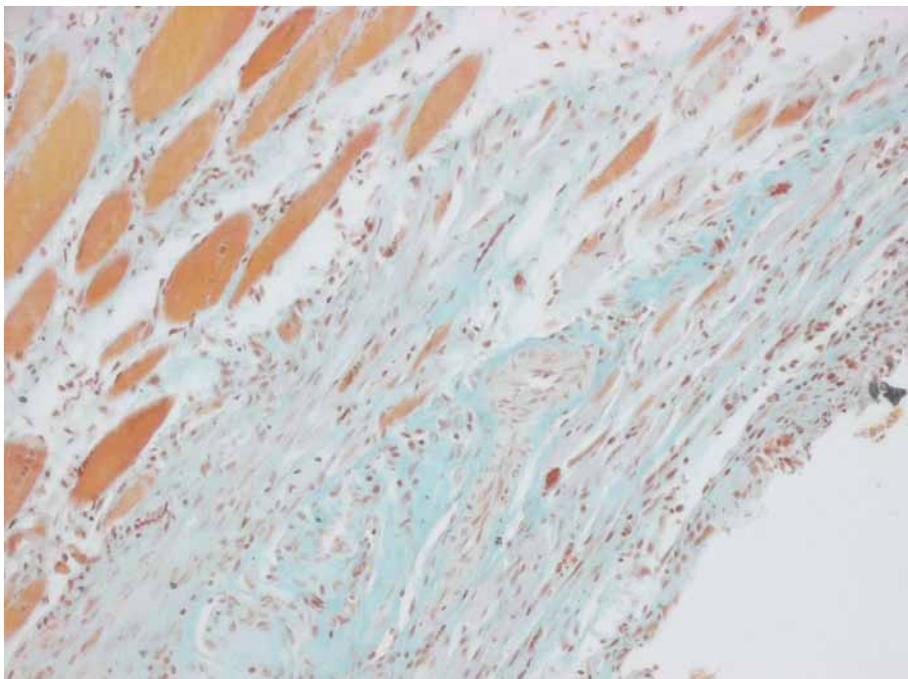


Abb. 91: (Ident.-Nr. 65 mpm 3 MG x 20)
PMMA im Muskel, Fbg.: TMG, 200-fache Vergr., weitere Ausschnittsvergr. aus der vorherigen Abb., 1 Woche postop.:
Man erkennt in dieser Vergrößerung jetzt deutlich die zahlreichen Fibroblasten und Histiocyten im zellreichen Granulationsgewebe. Links oben vorbestehende Skelettmuskulatur (braun), rechts unten ein Anschnitt vom farblosen Implantat.

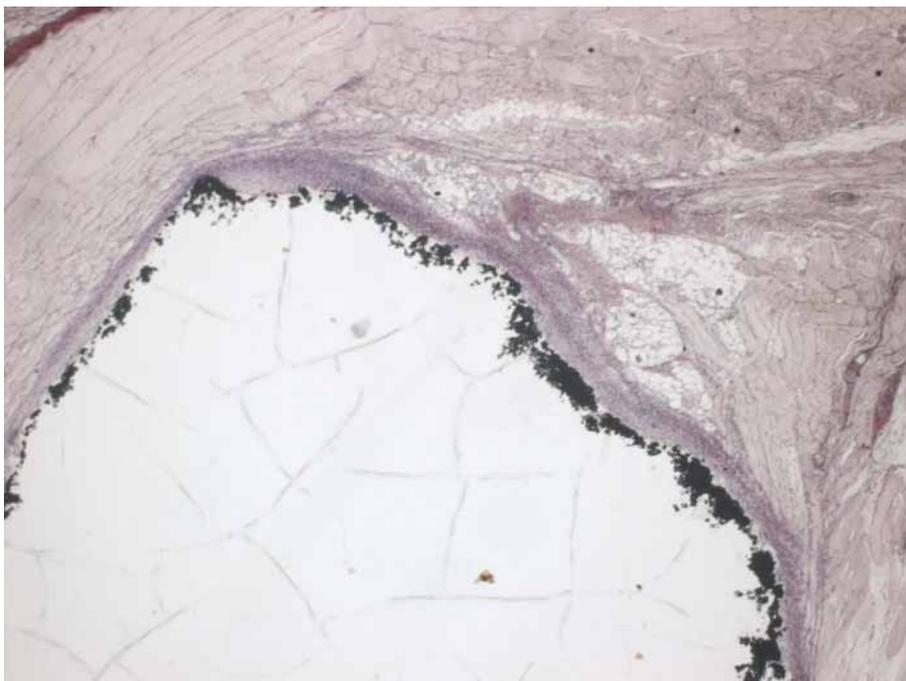


Abb. 92: (Ident.-Nr. 75 mpm 1 HE x 10)
PMMA im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Zentral und unten im Bild das hier farblose Implantat mit schwarzen Kontrastmittelkörnchen (Bariumsulfat). Das Implantat wird von zellreichem Granulationsgewebe, welches sich gerade in fibrosiertes Bindegewebe umwandelt, umgeben (violetter Saum). Links, oben und rechts das Lagergewebe (Muskulatur und Fettgewebe). Keine Degradation des Implantates.



Abb. 93: (Ident.-Nr. 91 mpm 1 HE x 10)
PMMA im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Unten rechts im Bild das farblose Implantat mit schwarzen Kontrastmittelkörnchen.
Angrenzend ein schmaler Saum hellviolett gefärbten mäßig zellreichen Bindegewebes.
Außen anschließend die vorbestehende Skelettmuskulatur.

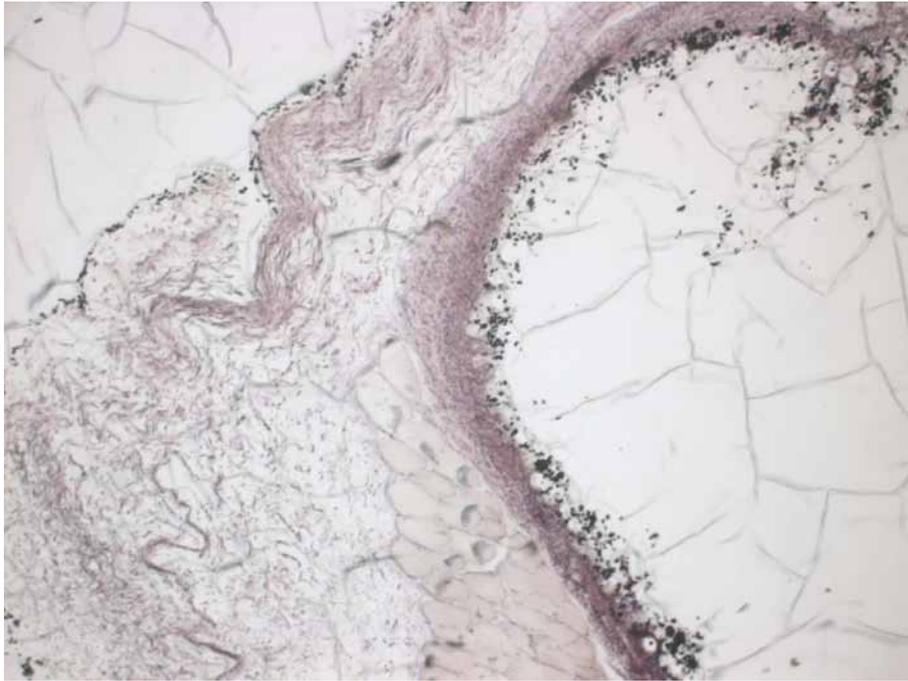


Abb. 94: (Ident.-Nr. 80 mpm 1 HE x 4)
PMMA im Muskel, Fbg.: HE, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Rechts im Bild das farblose Implantat mit peripher gelegenen schwarzen
Kontrastmittelkörnchen. Das Implantat wird von einem schmalen Saum violetten mäßig
zellreichen fibrosierten Bindegewebes umgeben. Links vorbestehende Skelettmuskulatur.

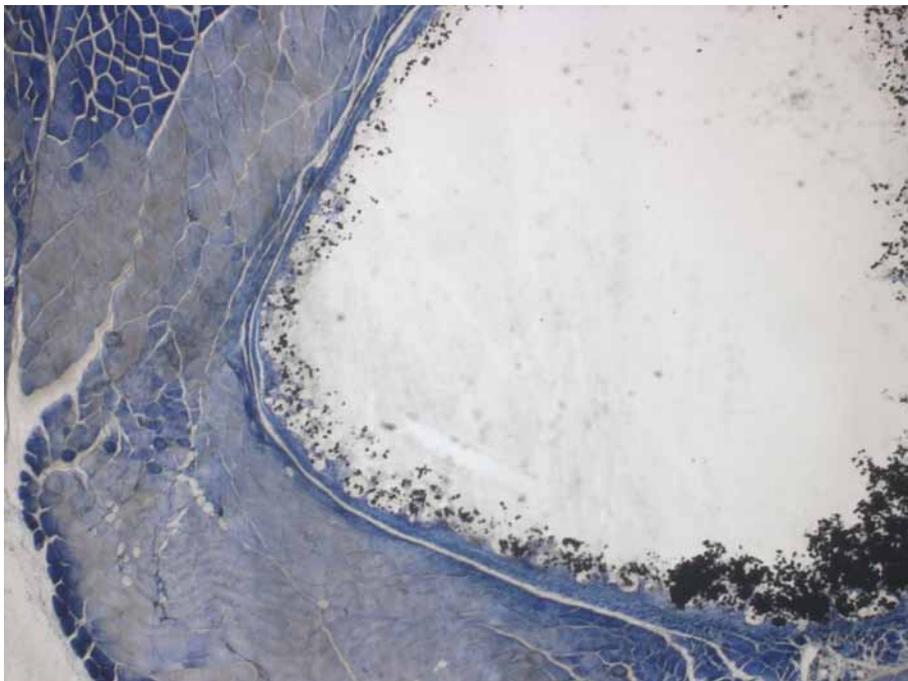


Abb. 95: (Ident.-Nr. 69 mpm 1 Tol x 4)
PMMA im Muskel, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Das farblose Implantat mit den peripher gelegenen schwarzen Kontrastmittelkörnchen wird
von einem schmalen Saum mäßig zellreichen fibrosierten blau angefärbten Bindegewebes
umgeben. Integration des Implantates in das Lagergewebe (außen; hellblau angefärbte
Muskulatur).

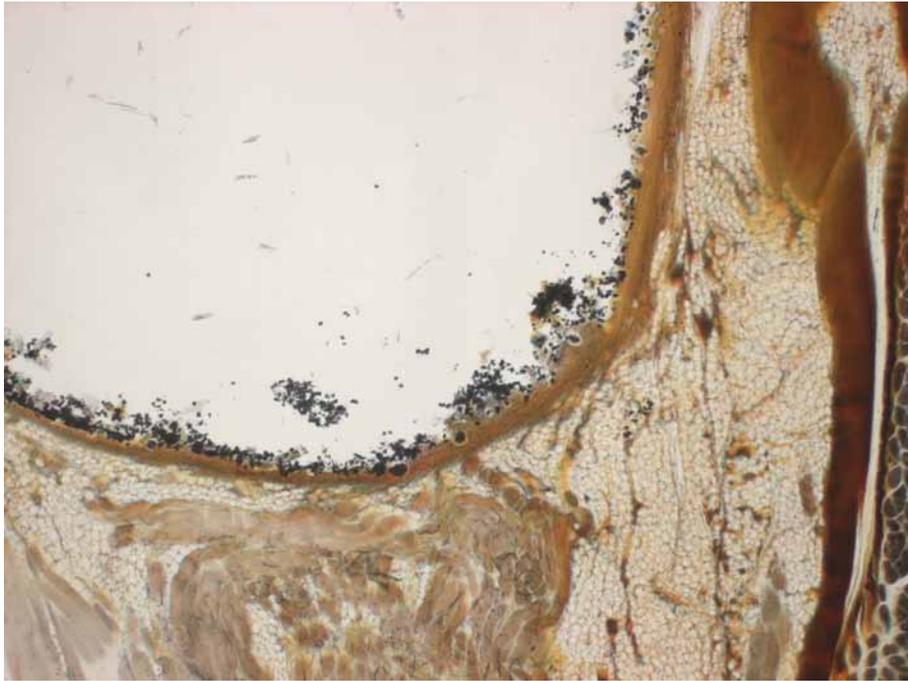


Abb. 96: (Ident.-Nr. 82 mpm 1 MG x 4)
Muskelpräp., PMMA, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 22 Monate postop.:
Zu erkennen ist der Gewebsdefekt mit dem Implantat in der Muskulatur (oben links)
sowie einer schmalen Fibrosezone (braun). Nebenbefund: Degenerativ veränderte
Skelettmuskulatur mit lipomatöser Atrophie (alters- und/oder inaktivitätsbedingte
Umwandlung von Muskulatur in Fettgewebe).

3.2.5 Leerdefekt- (Gelatine-) Gruppe im Muskel

Die Leerdefektreihe (Gruppe 5) zeigt bei bekannter Resorbierbarkeit von Gelatine einen Umbau des Leerdefektes durch einwachsendes Gewebe mit einer milden resorptiven Entzündungsreaktion, eine vollständige Rückbildung derselben und schließlich eine Vernarbung im Bereich des ehemaligen jetzt aufgefüllten Gewebedefektes in den Muskelpräparaten. Gelegentlich war der ehemalige Implantationsort nicht mehr sicher auffindbar.

Nachfolgend seien einige Beispiele vorgestellt.



Abb. 97: (Ident.-Nr. 62 mge 1 MG x 4)
Gelatine im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Rechts unten im Bild Faszienewebe (grau), an den übrigen Bildrändern vorbestehende Skelettmuskulatur (dunkelbraun). In der Bildmitte zellreiches Granulationsgewebe im Rahmen der initialen Wundheilung.

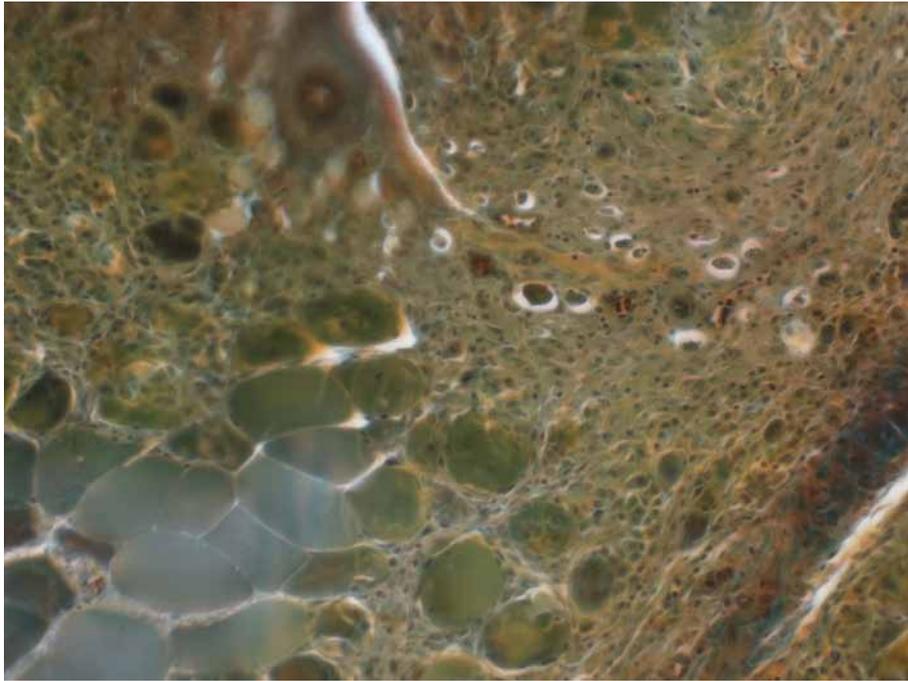


Abb. 98: (Ident.-Nr. 62 mge 2 MG x 20)
Gelatine im Muskel, Fbg.: TMG, 200-fache Vergr., 1 Woche postop.:
Zell- und gefäßreiches Granulationsgewebe lassen sich bei der Resorption des Gelatine-
Implantates abgrenzen. Links unten im Bild vorbestehendes Muskelgewebe.

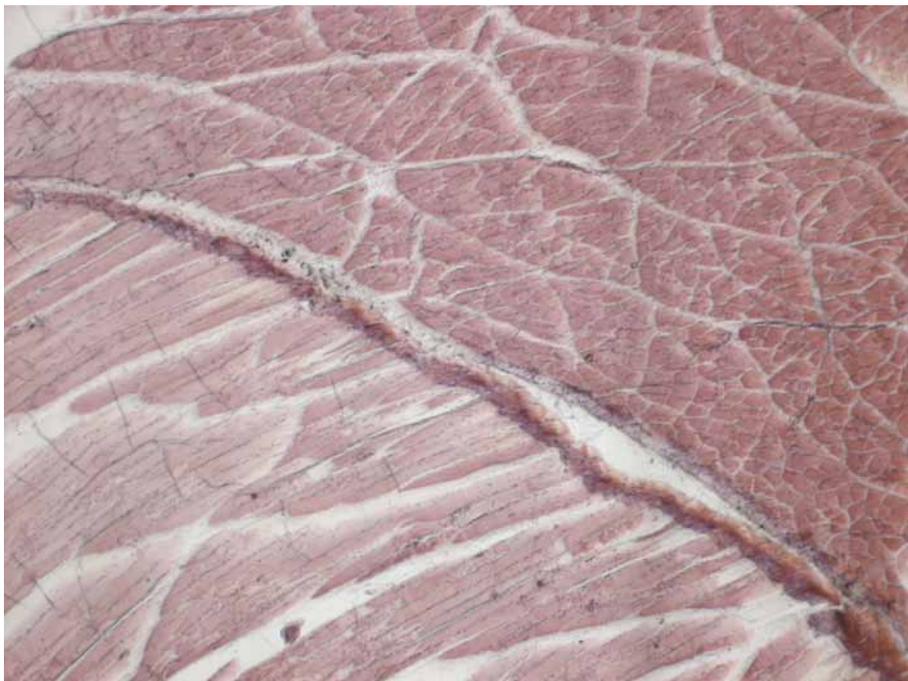


Abb. 99: (Ident.-Nr. 56 mge 1 HE x 10)
Gelatine im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 1 Monat postop.:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund. Faszienngewebe zwischen zwei Muskeln
von links oben nach rechts unten verlaufend. Kein sicherer Nachweis des ehemaligen
„Implantates“. Leerdefekt offenbar aufgefüllt.

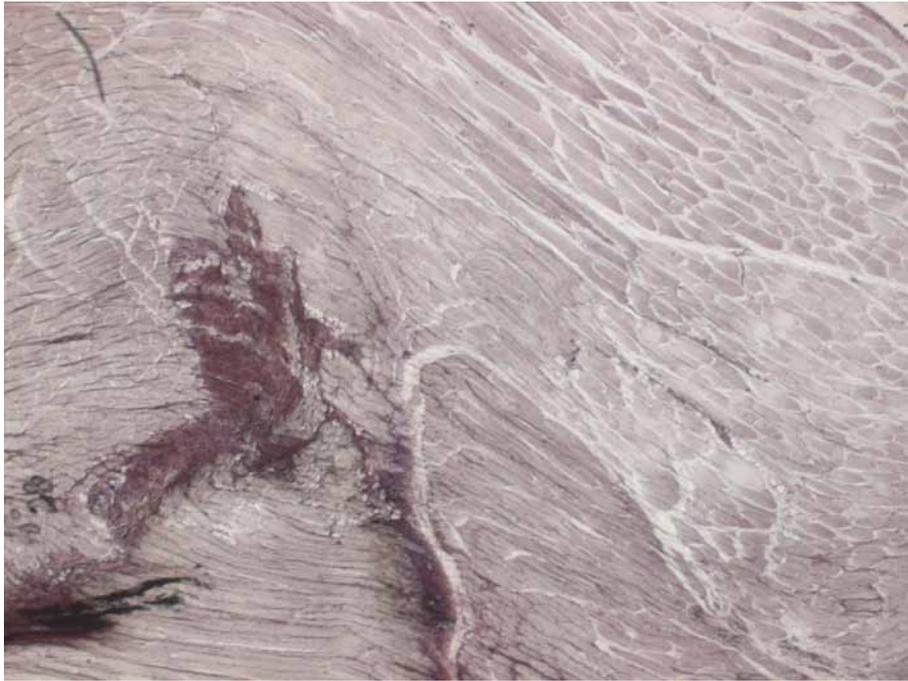


Abb. 100: (Ident.-Nr. 35 mge 1 HE x 10)
Gelatine im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 3 Monate postop.:
Skelettmuskulatur mit einer links im Bild gelegenen kleinen Fibrosezone, möglicherweise dem Ort des resorbierten Gelatine-Implantates.



Abb. 101: (Ident.-Nr. 25 mge 1 MG x 4)
Gelatine im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate postop.:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund. In der Bildmitte vertikal verlaufend eine Faszie. Kein sicherer Nachweis der ehemaligen Leerdefektstelle.



Abb. 102: (Ident.-Nr. 37 mge 1 HE x 10)
Gelatine im Muskel, Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 12 Monate postop.:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund. Kein sicherer Nachweis der ehemaligen
Leerdefektstelle.



Abb. 103: (Ident.-Nr. 36 mge 1 MG x 4)
Gelatine im Muskel, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 24 Monate postop.:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund. Im Bild unten links sowie schräg von links
Mitte nach rechts oben verlaufend Faszienewebe. Kein sicherer Nachweis der
ehemaligen Leerdefektstelle.

3.2.6 Kontrollgruppe im Muskel

Die Kontrollgruppe ohne Operation (Gruppe 6) zeigt altersentsprechend unauffällige Muskelstrukturen. Sie dient insbesondere dazu, diät- und haltungsbedingte Organ- und Gewebeveränderungen ohne Bezug zu den Operationen und Implantaten zu erkennen bzw. zu differenzieren sowie Vergleichsmöglichkeiten mit den operativ behandelten Versuchsgruppen zur Verfügung zu haben.

Nachfolgend seien einige Beispiele genannt.

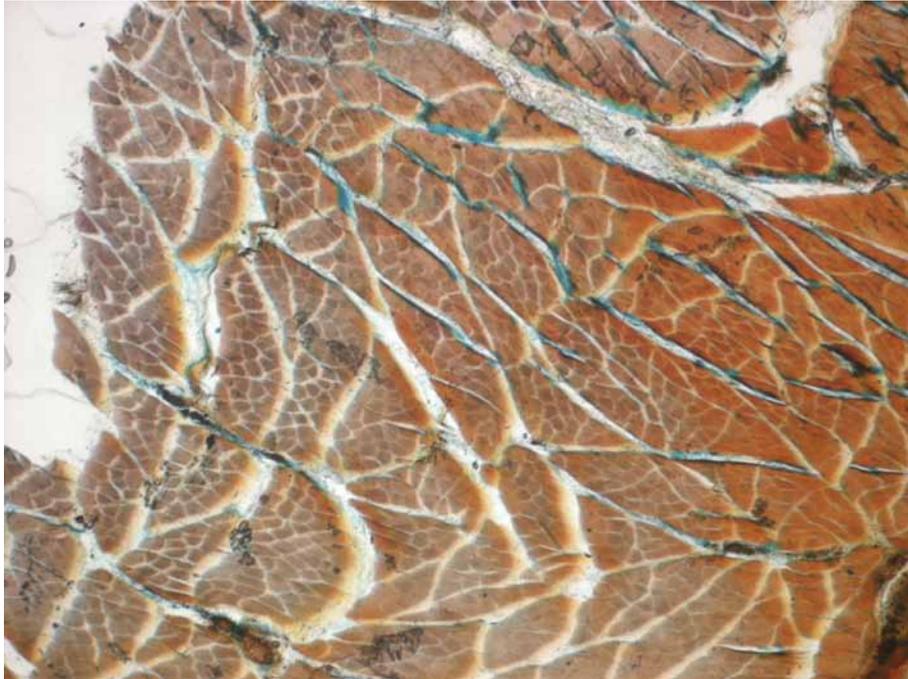


Abb. 104: (Ident.-Nr. 22 mkg 1 MG x 4)
Nichtoperierte Kontrollgruppe, Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund.



Abb. 105: (Ident.-Nr. 16 mkg 1 Tol x 4)
Kontrollgruppe, Muskel, Fbg.: TOL, 40-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund.

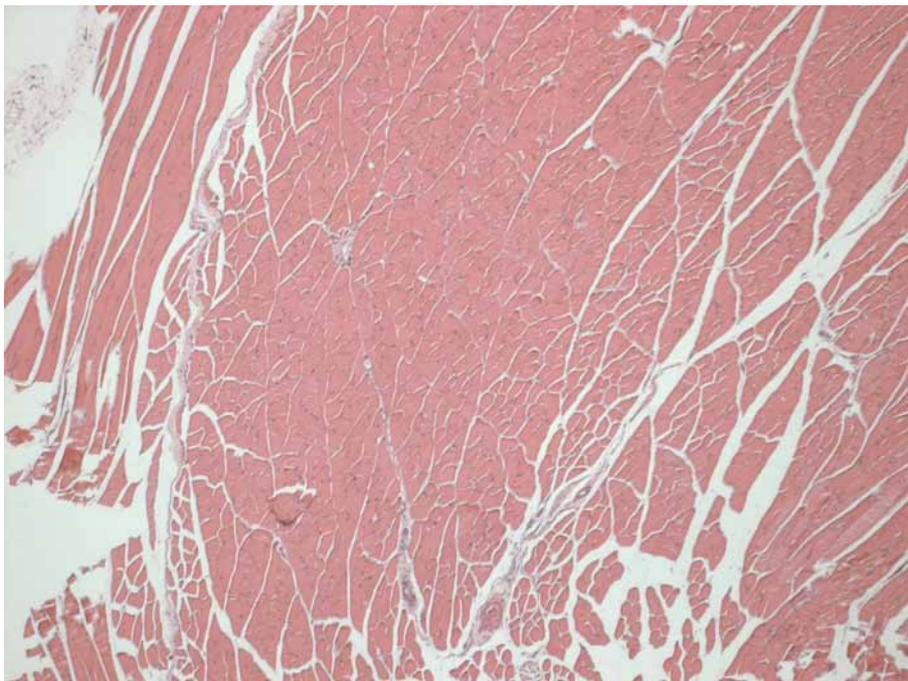


Abb. 106: (Ident.-Nr. 11 mkg 1 HE x 4)
Muskelpräp., Kontrollgruppe, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige quergestreifte Skelettmuskulatur.

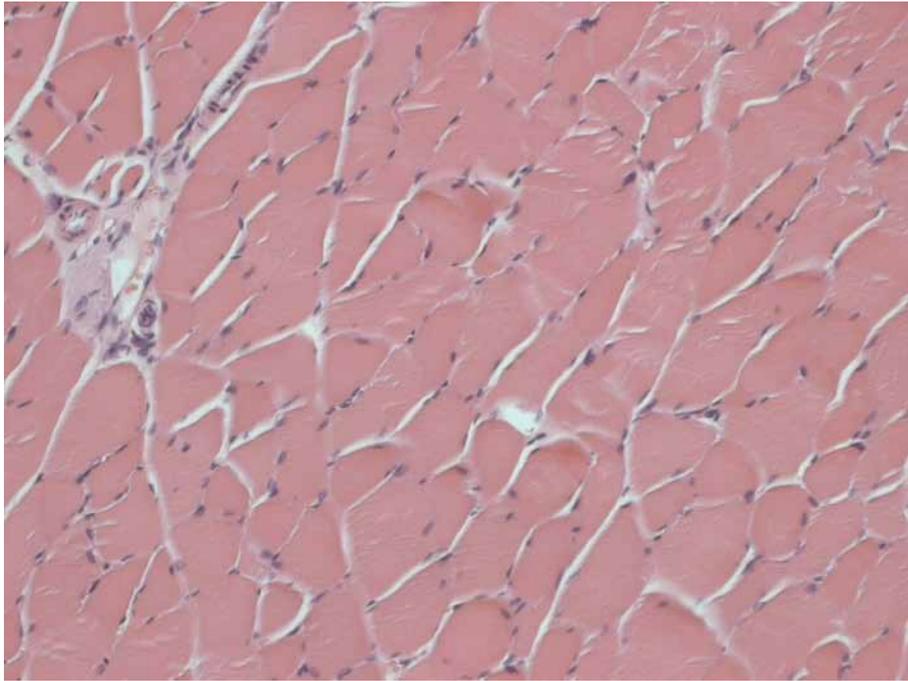


Abb. 107: (Ident.-Nr. 11 mkg 3 HE x 20)
Muskelpräp., Kontrollgruppe, HE-Fbg., 200-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige quergestreifte Skelettmuskulatur.



Abb. 108: (Ident.-Nr. 32 mkg 1 MG x 4)
Kontrollgruppe, Muskelpräp., Fbg.: TMG, 40-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund.



Abb. 109: (Ident.-Nr. 31 mkg 1 HE x 10)
Kontrollgruppe, Muskelpräp., Fbg.: HE, 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige Skelettmuskulatur. Von links oben nach rechts unten verlaufend eine Faszie
zwischen zwei Muskeln.



Abb. 110: (Ident.-Nr. 18 mkg 1 MG x 10)
Kontrollgruppe, Muskelpräp., Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund.

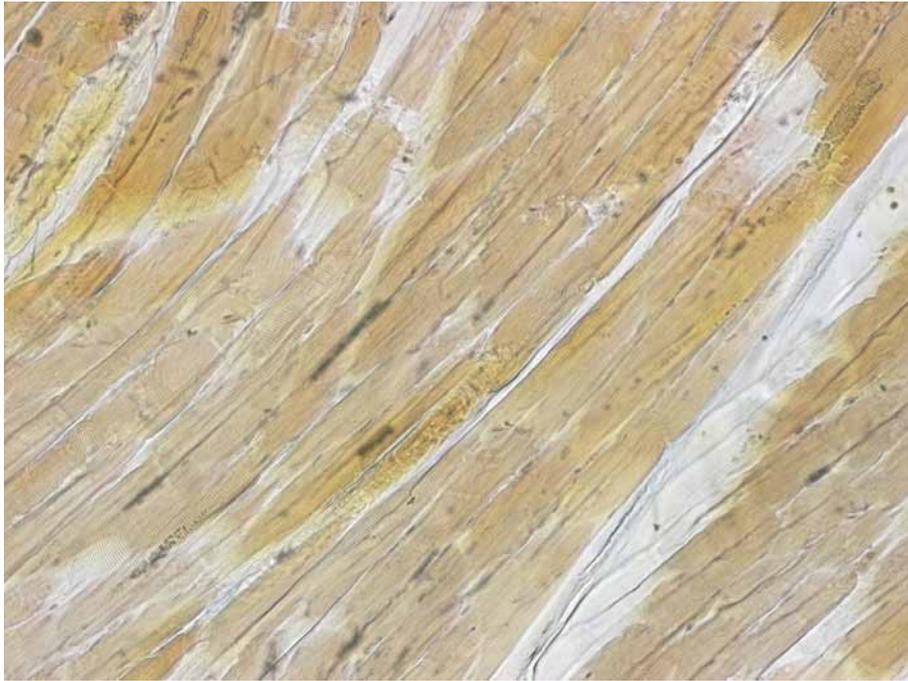


Abb. 111: (Ident.-Nr. 18 mkg 1 MG x 20)
Kontrollgruppe im Muskel, Fbg.: TMG, 200-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund.



Abb. 112: (Ident.-Nr. 2 mkg 1 MG x 10)
Kontrollgruppe, Muskelpräp., Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit:
Unauffällige Skelettmuskulatur.

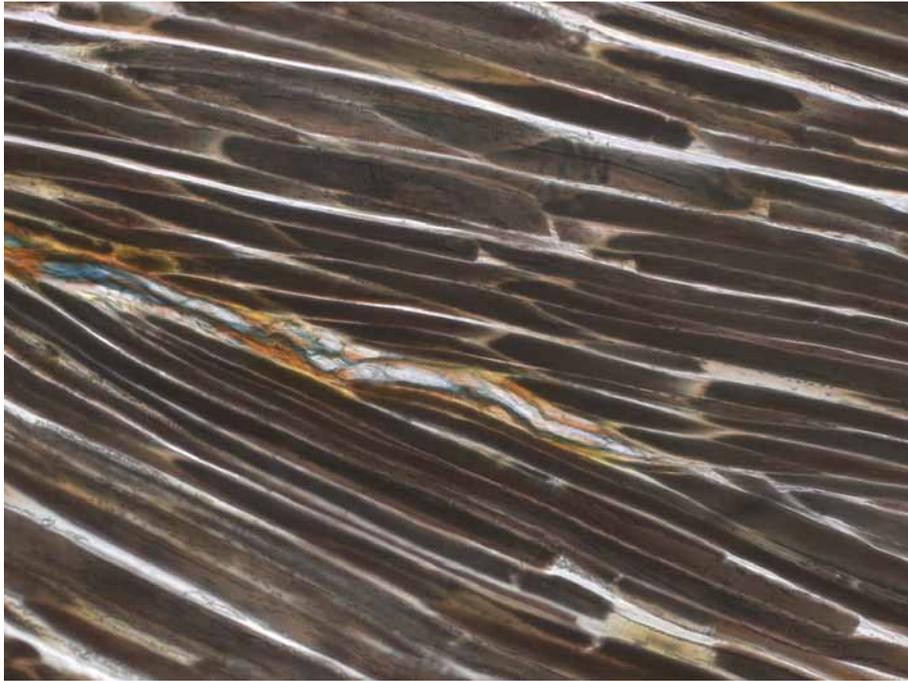


Abb. 113: (Ident.-Nr. 3 mkg 1 MG x 10)
Kontrollgruppe, Muskelpräp., Fbg.: TMG, 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit:
Skelettmuskulatur ohne pathologischen Befund. Von links Bildmitte nach rechts unten
verlaufend eine Muskelfaszie.

3.3 Systemische Kontrollen (Innere Organe)

Die histomorphologische Auswertung der inneren Organe ergibt keine schwerwiegenden Veränderungen, die auf die Implantation der Knochenersatzmaterialien hätten zurückgeführt werden können. Insbesondere werden weder extraossäre Knochenneubildungen noch generalisierte Entzündungen vorgefunden.

Auf Grund des Abtötungsmodus der Versuchstiere liegt in allen inneren Organen eine akute Blutstauung vor. Einige Versuchstiere lassen Zeichen einer altersbedingten Herzinsuffizienz mit einem Lungenödem oder ein Lungenemphysem erkennen.

Mehrfach gesehene Durchblutungsstörungen in der Leber sind eher der speziellen Diät oder dem Alter der Tiere als den Calcium-Phosphat-Zement- (CPZ-; BoneSource®-) Modifikationen geschuldet, da diese Veränderungen auch bei der Kontrollgruppe auftraten.

3.3.1 Calcium-Phosphat-Zement-Gruppe (BoneSource®)

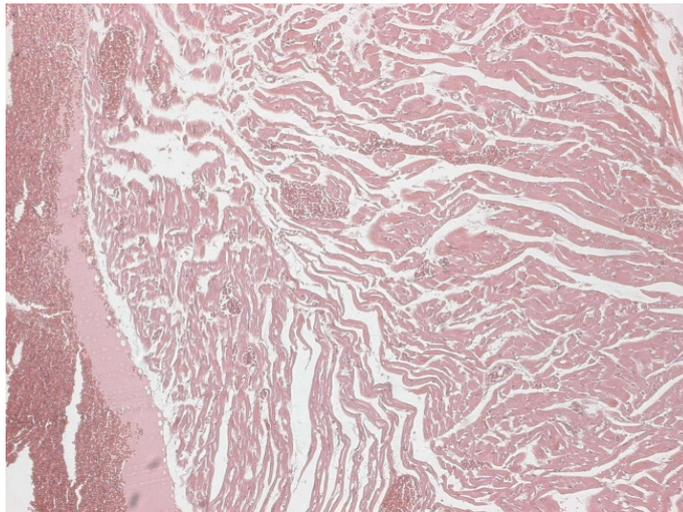


Abb. 114: Nr. 123, 1 Woche postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne Besonderheiten. Kein pathologischer Befund.

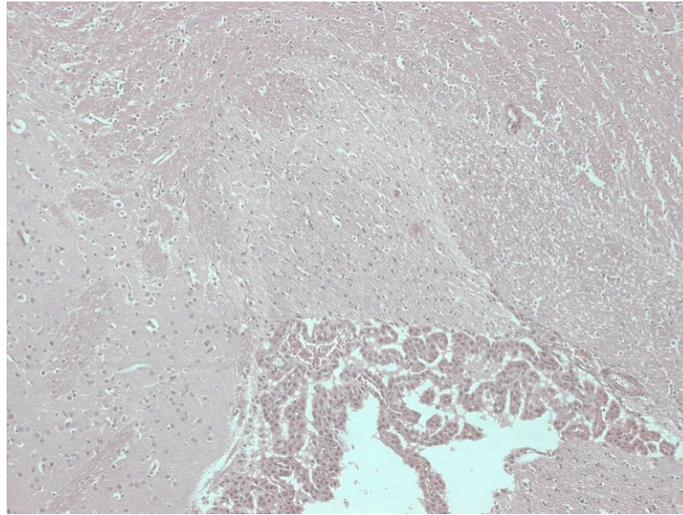


Abb. 115: Nr. 123, 1 Woche postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Hirn.
Hirnstrukturen einschließlich Plexus chorioideus ohne pathologische Veränderungen.

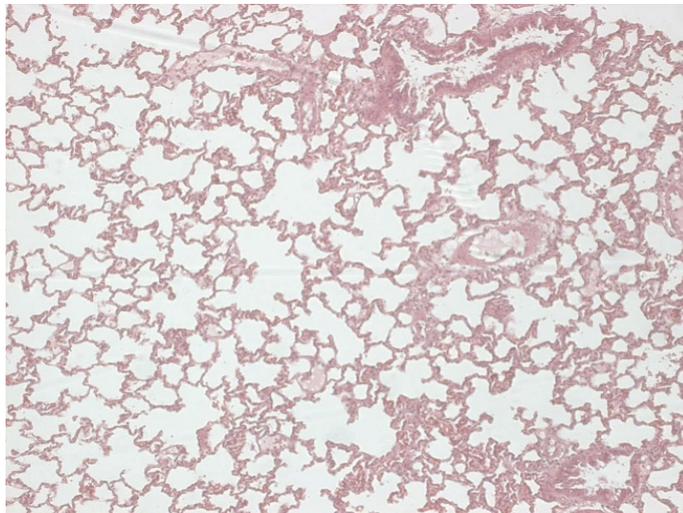


Abb. 116: Nr. 123, 1 Woche postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Lunge.
Lungenparenchym einschließlich kleinen Gefäßen und Bronchioli ohne pathologische
Veränderungen.

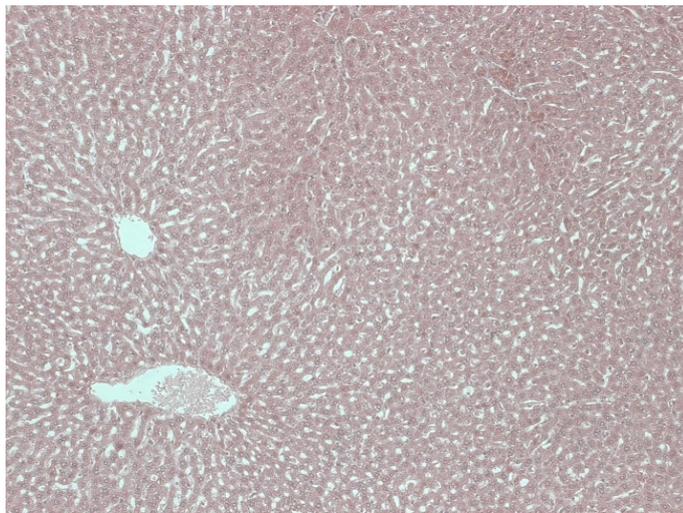


Abb. 117: Nr. 123, 1 Woche postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Leber.
Leberparenchym einschließlich kleiner intrahepatischer Gallengänge in den Portalfeldern
sowie Sinusoide ohne pathologischen Befund.



Abb. 118: Nr.123, 1 Woche postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Milz.
Milzparenchym mit weißer und roter Pulpa und ohne einen pathologischen Befund.

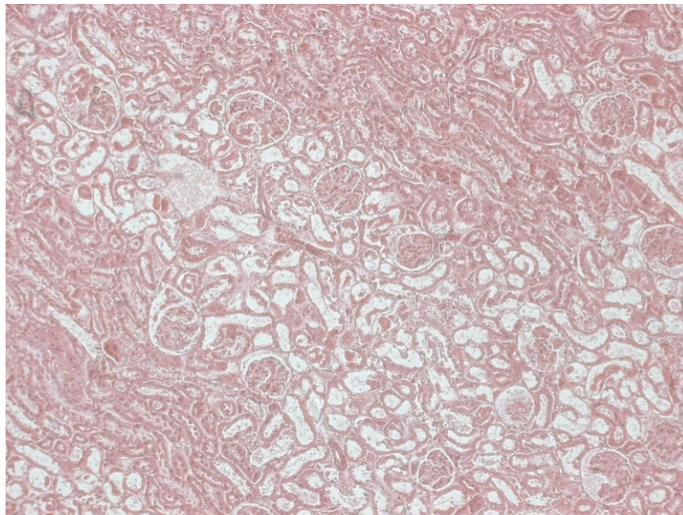


Abb. 119: Nr. 123, 1 Woche postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Niere.
Nierenparenchym mit Glomerula und Tubuli ohne pathologischen Befund.

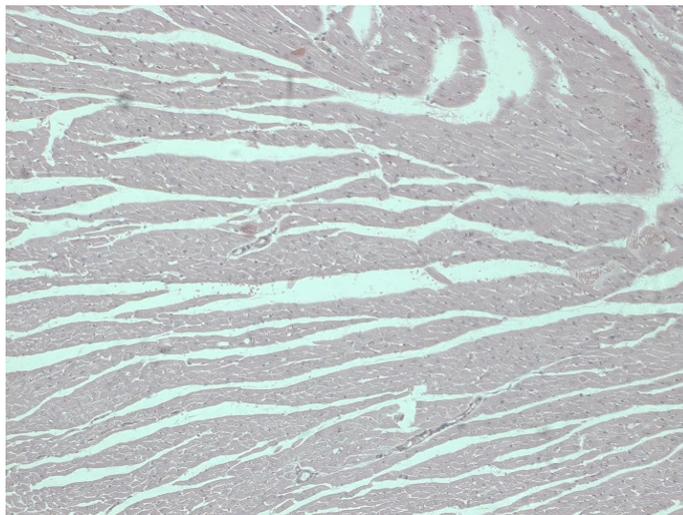


Abb. 120: Nr.103, 1 Monat postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr, Herzmuskel.
Herzmuskulatur ohne pathologische Veränderungen.

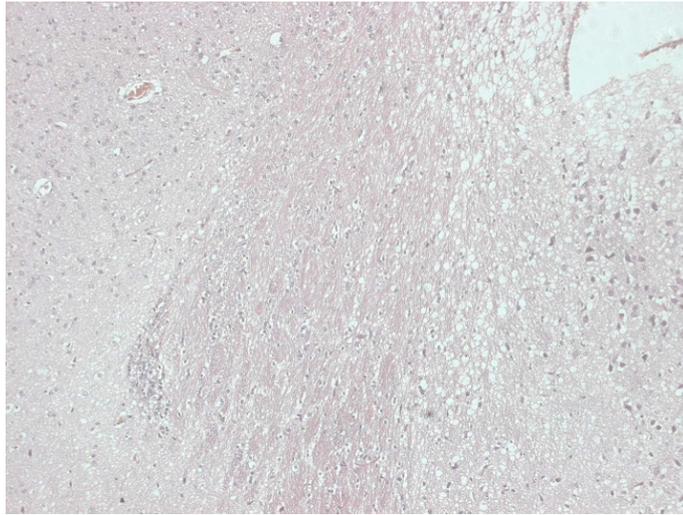


Abb. 121: Nr. 103, 1 Monat postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Hirn.
Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

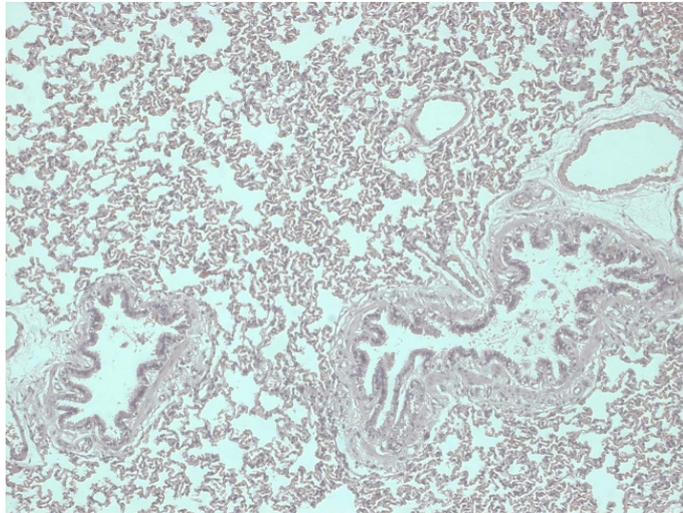


Abb. 122: Nr.103, 1 Monat postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Lunge.
Lungenparenchym mit zahlreichen Alveolen, einigen Gefäßen und Bronchioli.
Kein pathologischer Befund.

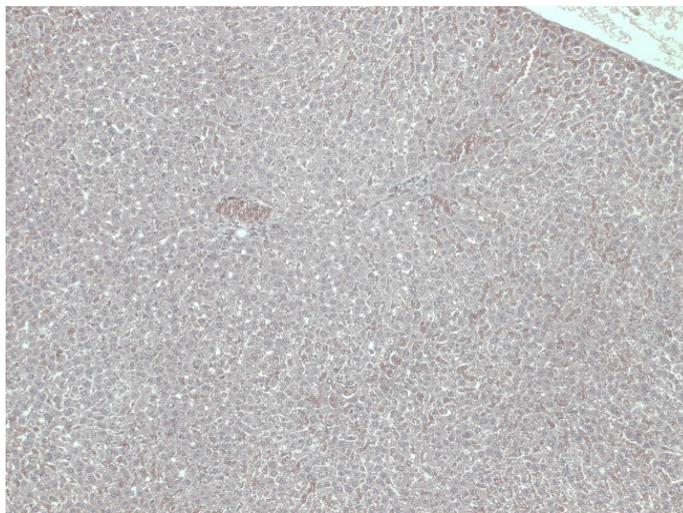


Abb. 123: Nr. 103, 1 Monat postop., He-Fbg., 100-fache Vergr., Leber.
Leberparenchym mit akuter Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

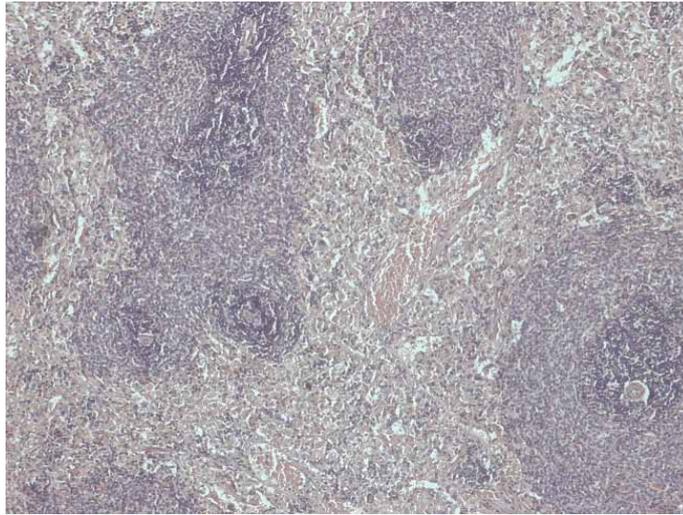


Abb. 124: Nr. 103, 1 Monat postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Milz. Milzparenchym mit roter und weißer Pulpa. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

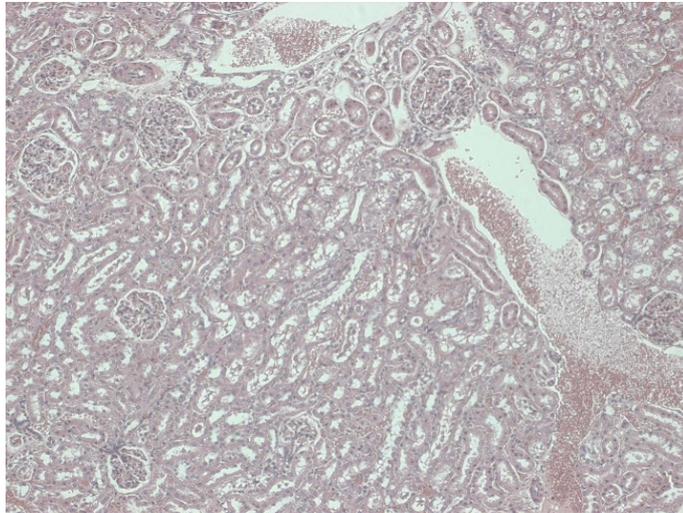


Abb. 125: Nr. 103, 1 Monat postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Niere. Akute Blutstauung in den Gefäßen. Kein weiterer pathologischer Befund.

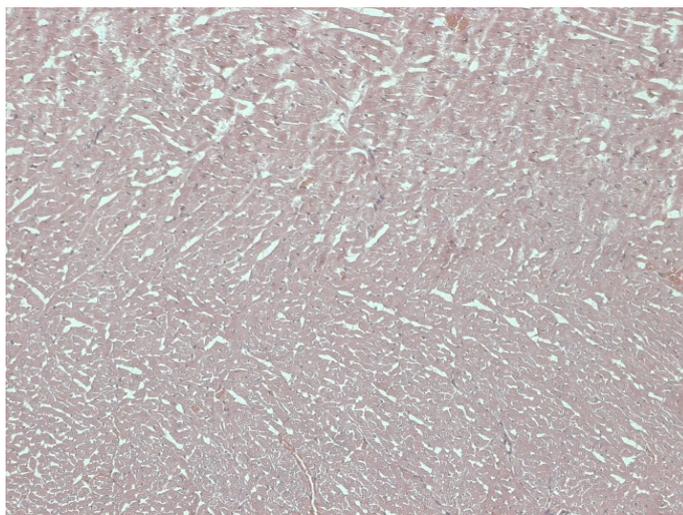


Abb. 126: Nr. 115, 3 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Herzmuskel. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

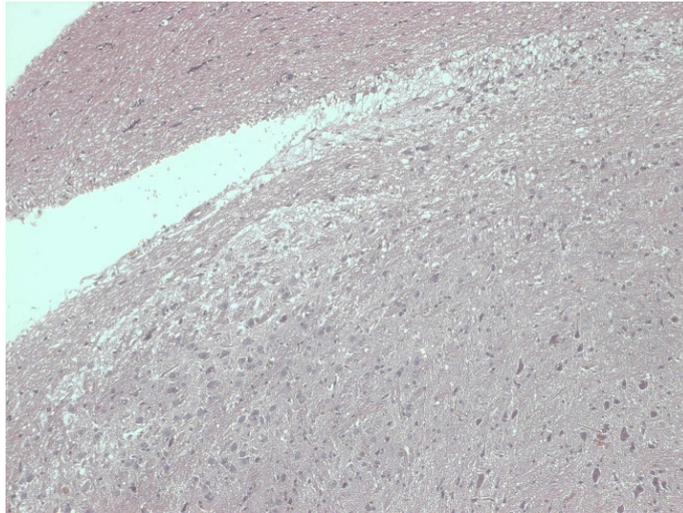


Abb. 127: Nr. 115, 3 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

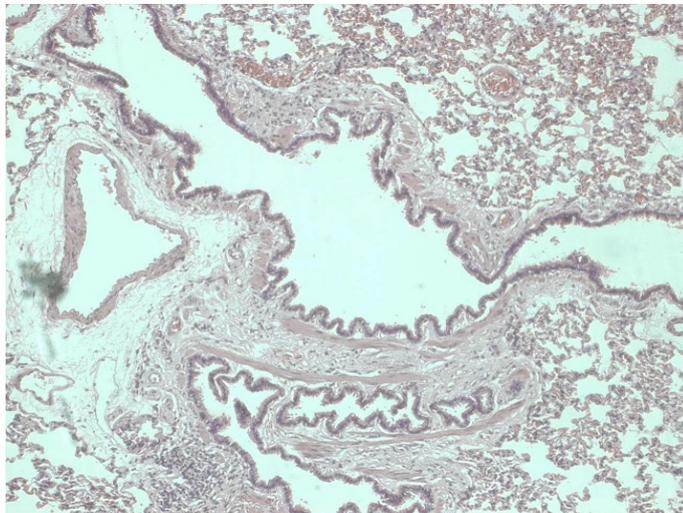


Abb. 128: Nr. 115, 3 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Lunge. Lungenparenchym mit Bronchien und Alveolen ohne pathologische Veränderungen. Akute Blutstauung in den Gefäßen.

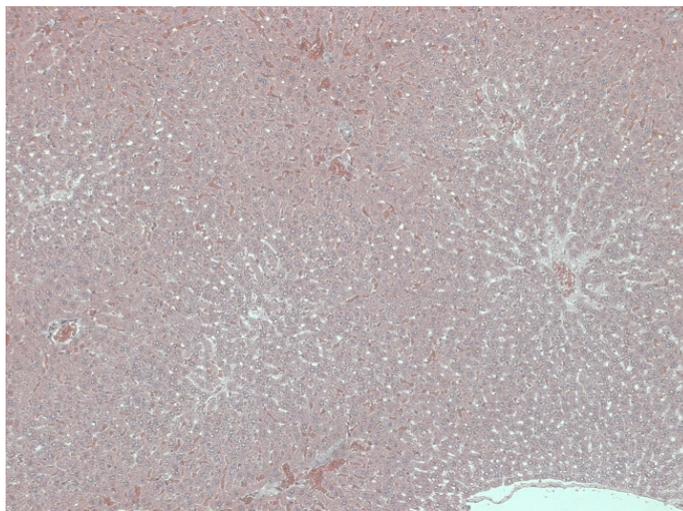


Abb. 129: Nr. 115, 3 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Leber. Akute Blutstauung, vor allem in den Sinusoiden. Kein weiterer pathologischer Befund.

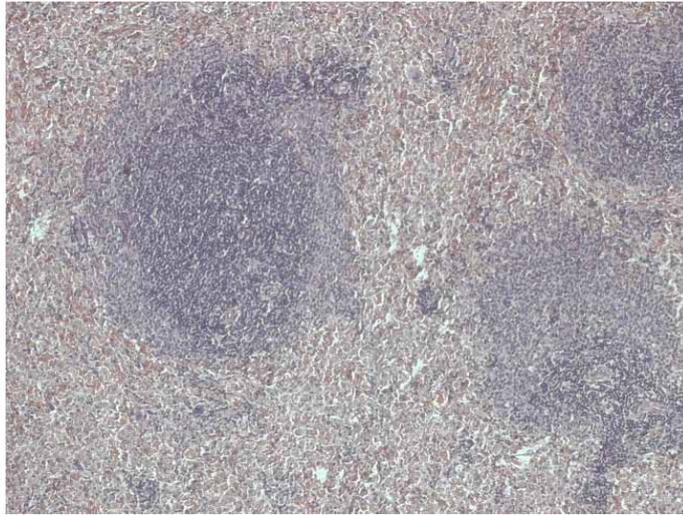


Abb. 130: Nr. 115, 3 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Milz.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund des Milzparenchyms, welches im vorliegenden Bild typische rote und weiße Pulpa erkennen lässt.

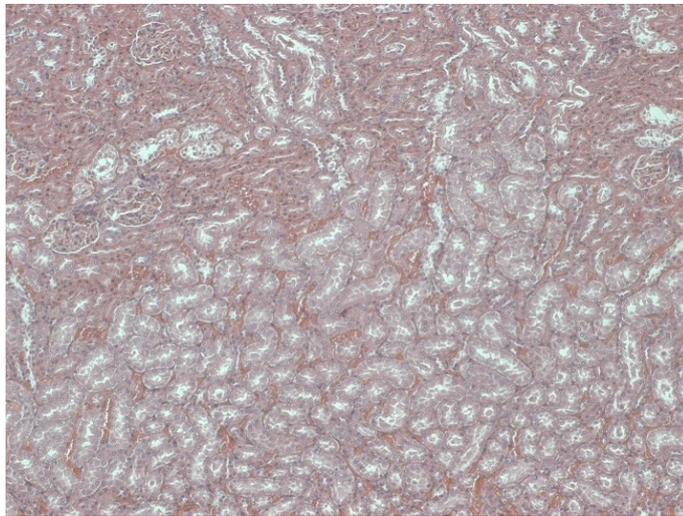


Abb. 131: Nr. 115, 3 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Niere.
Nierenparenchym mit akuter Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

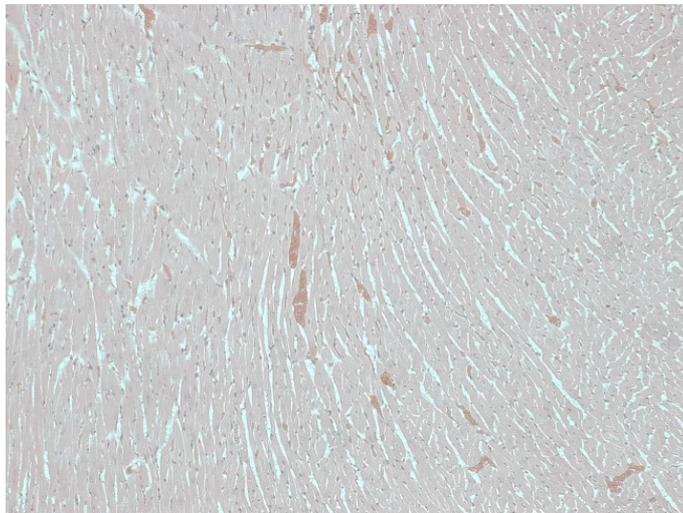


Abb. 132: Nr. 97, 6 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Herzmuskel.
Akute Blutstauung in kleinen Gefäßen. Kein weiterer pathologischer Befund.

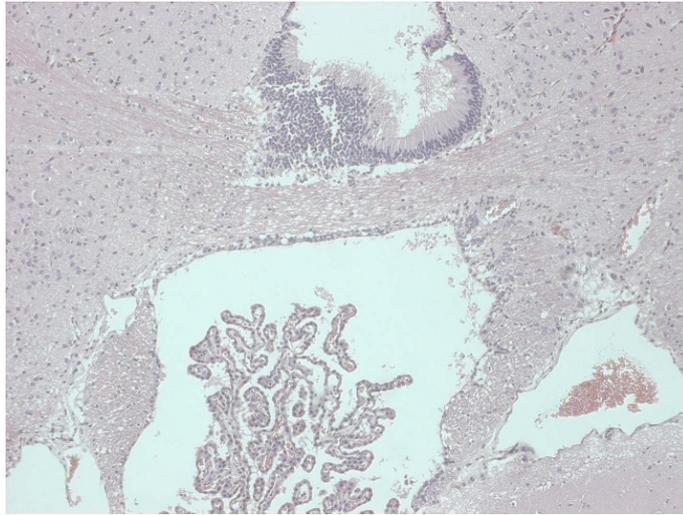


Abb. 133: Nr. 97, 6 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Hirn. Hirngewebe einschließlich Ependym und Plexus chorioideus ohne pathologische Veränderungen. Akute Blutstauung in den Gefäßen.

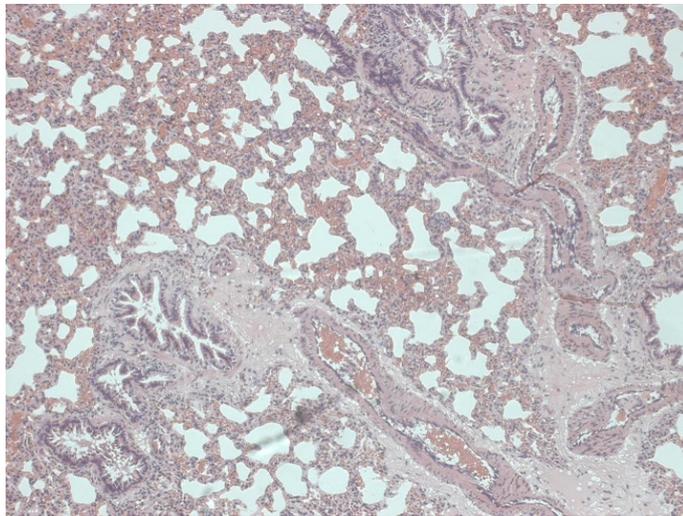


Abb. 134: Nr. 97, 6 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Lunge. Akute Blutstauung in den Gefäßen und in den Alveolarlichtungen. Keine weiteren pathologischen Veränderungen im Lungenparenchym. Unauffällige Bronchioli.

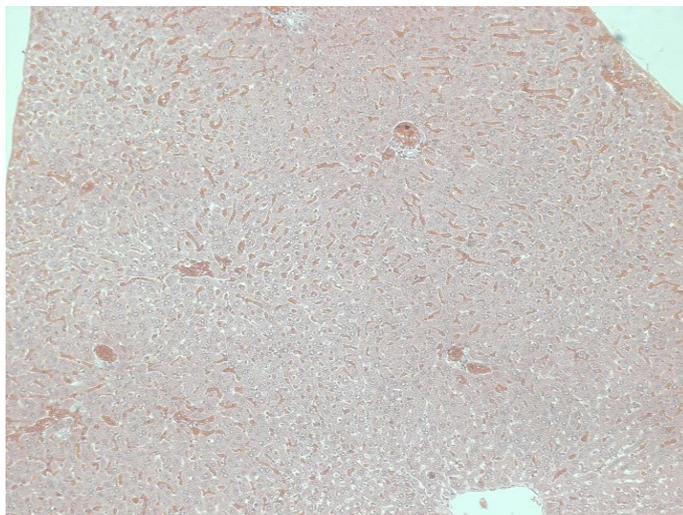


Abb. 135: Nr. 97, 6 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Leber. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

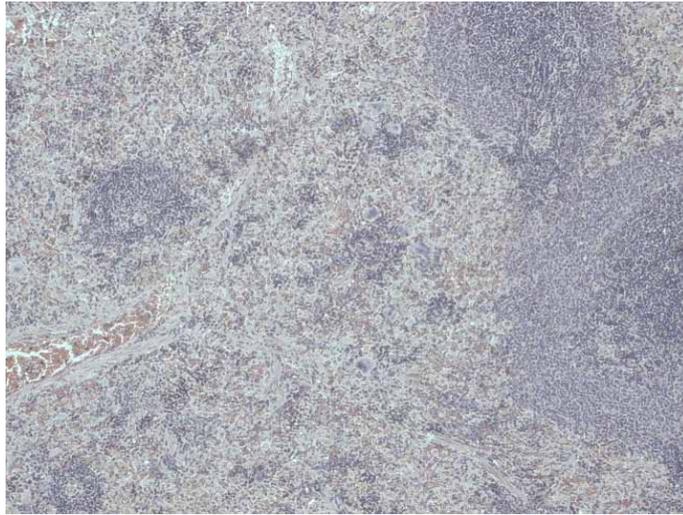


Abb. 136: Nr. 97, 6 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Milz.
Akute Blutstauung im Milzparenchym. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

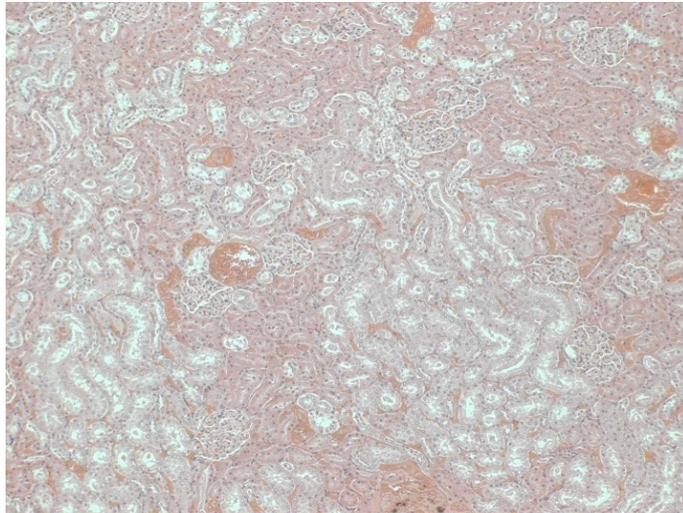


Abb. 137: Nr. 97, 6 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Niere.
Akute Blutstauung des Nierenparenchyms. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

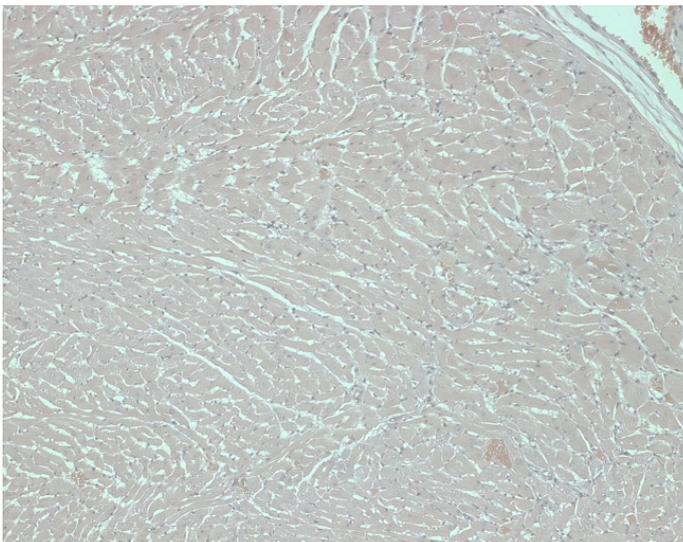


Abb. 138: Nr. 101, 12 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

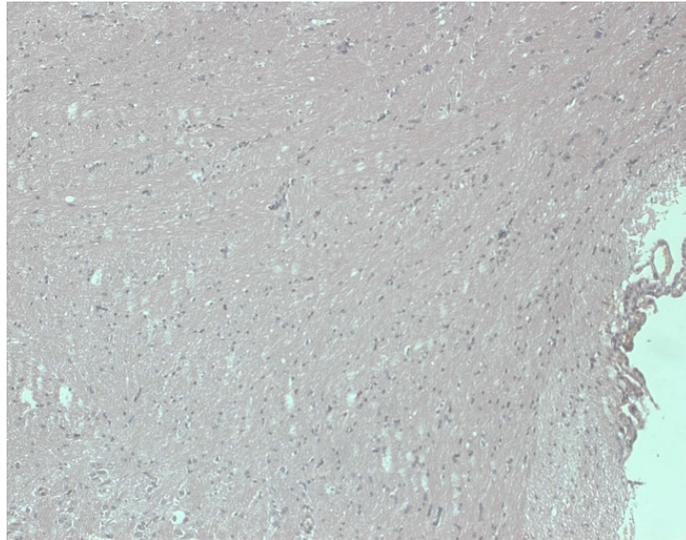


Abb. 139: Nr. 101, 12 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Hirn. Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus (rechts) ohne einen pathologischen Befund.

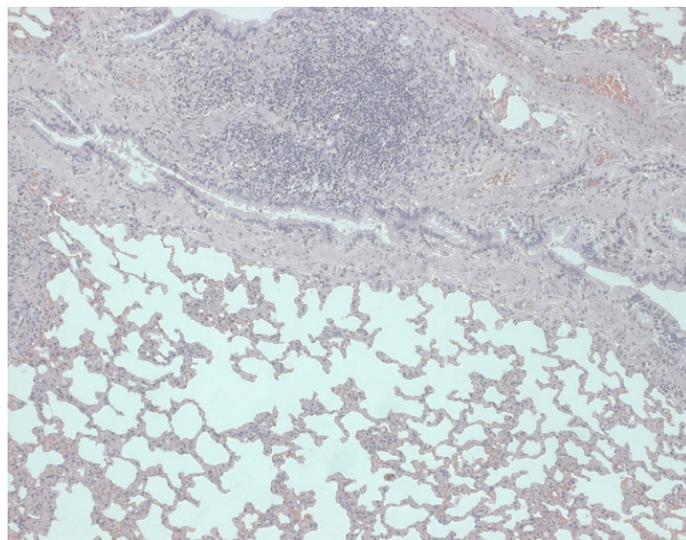


Abb. 140: Nr. 101, 12 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Lunge. Im subbronchialen Weichgewebe (oben) eine geringe chronische Bronchitis.

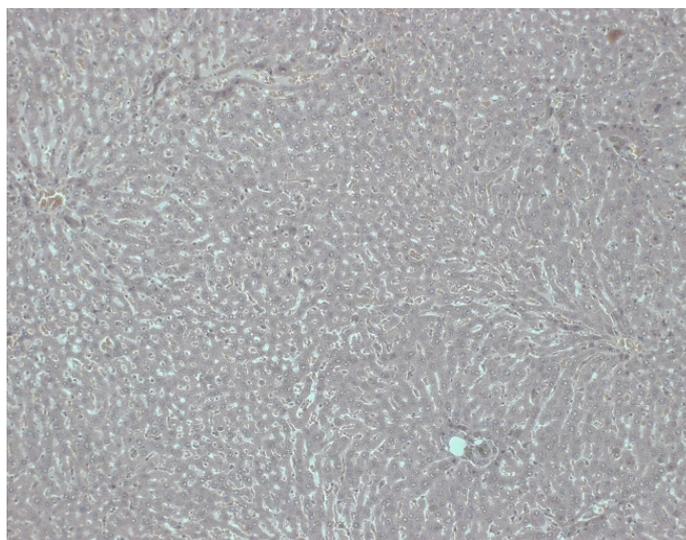


Abb. 141: Nr. 101, 12 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Leber. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 142: Nr. 101, 12 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Milz. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

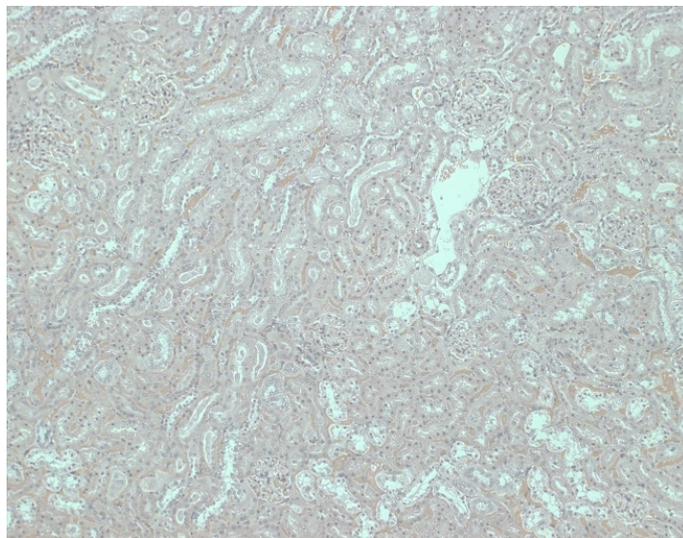


Abb. 143: Nr. 101, 12 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Niere. Geringe akute Blutstauung der kleinen renalen Gefäße. Kein weiterer patholog. Befund.

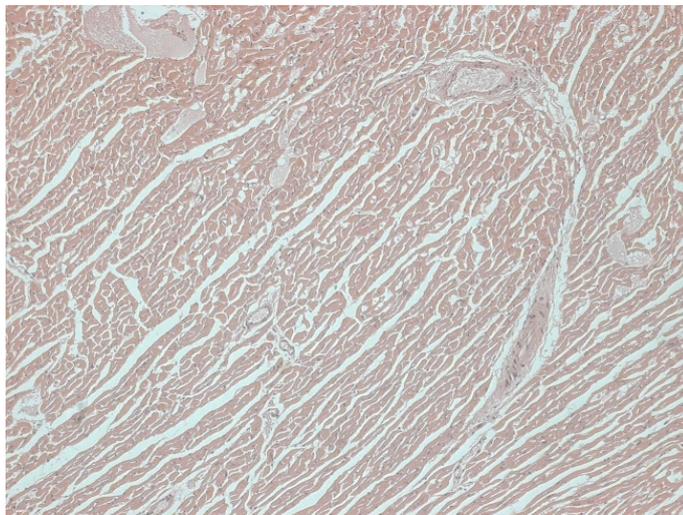


Abb. 144: Nr. 112, 22 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringen degenerativen Veränderungen. Kein weiterer pathologischer Befund.

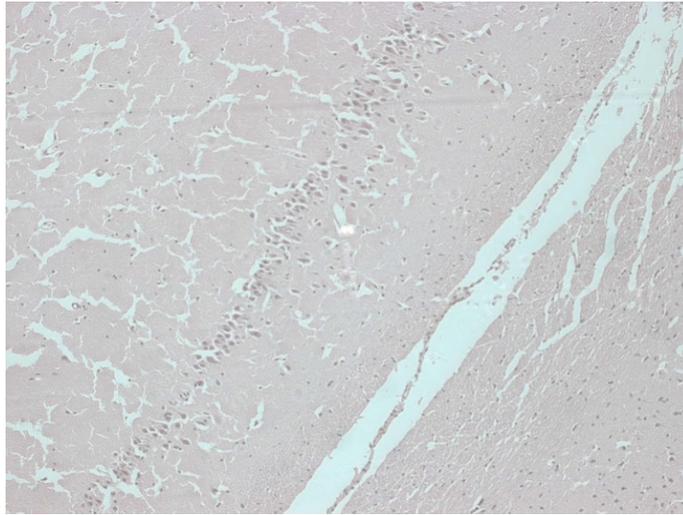


Abb. 145: Nr. 112, 22 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

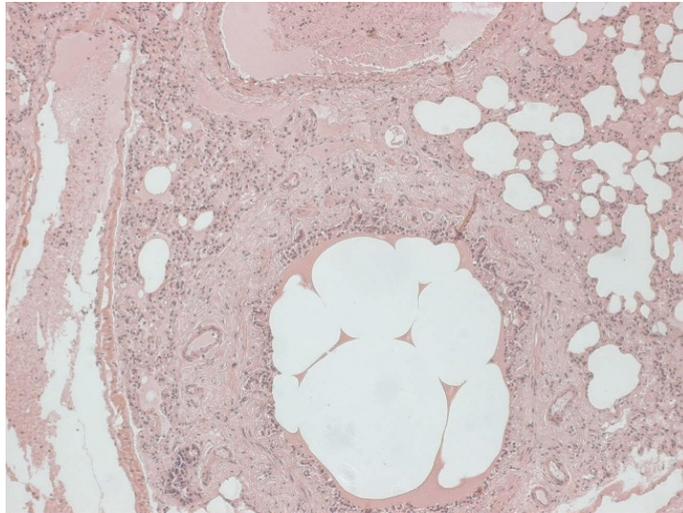


Abb. 146: Nr. 112, 22 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Lunge. Akute Blutstauung. Mäßiges Lungenödem mit Flüssigkeitseinlagerung in das Interstitium und in Alveolen; dadurch Reduzierung des Luftgehaltes der Lunge und der Gasaustauschfläche. Der Befund weist auf eine chronische Herzinsuffizienz hin.



Abb. 147: Nr. 112, 22 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Milz. Geringe akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

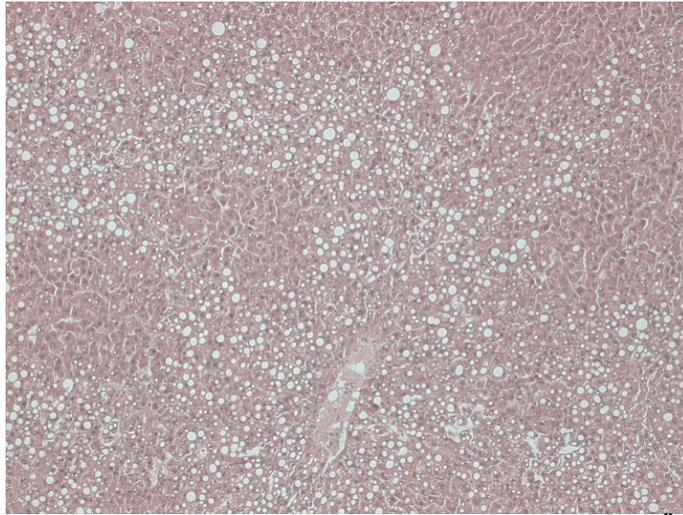


Abb. 148: (Ident.- Nr. 112 hep), CPZ-Gruppe-Versuchstier, 22 Monate Überlebenszeit postop., 100-fache Vergr., HE-Fbg., Leberpräp.: Neben einer akuten Blutstauung erkennt man etliche fixationsbedingt leere Vakuolen in Hepatozyten, die einer mittel- bis hochgradigen Leberverfettung (Steatosis hepatis) zuzuordnen sind. Diese wiederum ist ein morphologisches Korrelat für eine mindestens mittelgradige degenerative Lebererkrankung z.B. im Rahmen einer chronischen Blutstauung, die wiederum durch die bereits am Lungengewebe abgelesene Herzinsuffizienz verursacht sein kann. Als Ursache kommen aber auch alimentäre oder schlicht Alterungsgründe in Betracht. Keine implantationsbedingten Veränderungen nachweisbar.

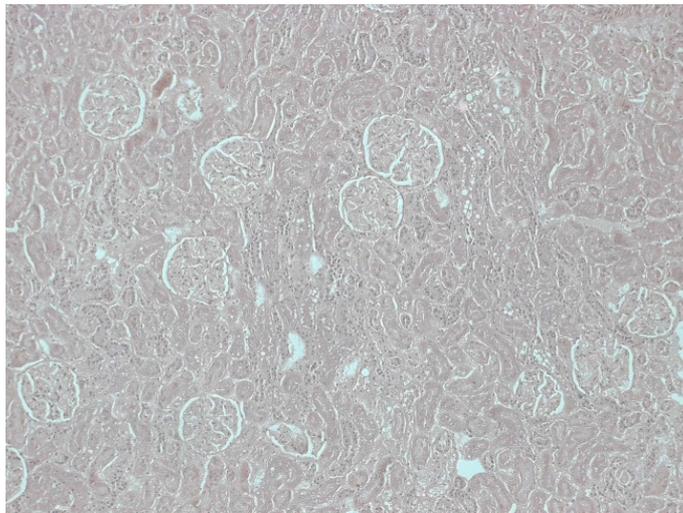


Abb. 149: Nr. 112, 22 Monate postop., HE-Fbg., 100-fache Vergr., Niere. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

3.3.2 Knochenkollagen-Gruppe (Colloss[®])

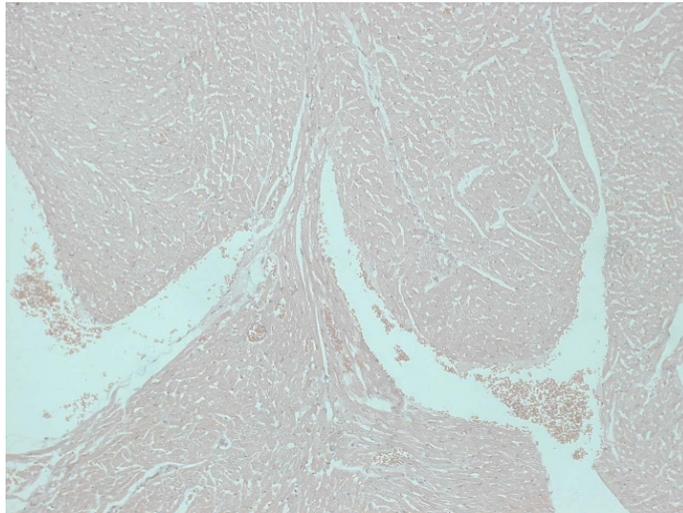


Abb. 150: Nr. 156, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

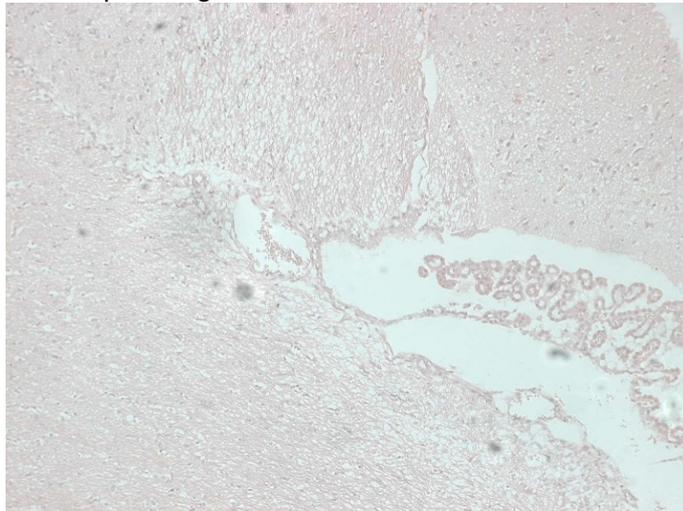


Abb. 151: Nr. 156, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Hirn. Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus ohne pathologische Veränderungen.

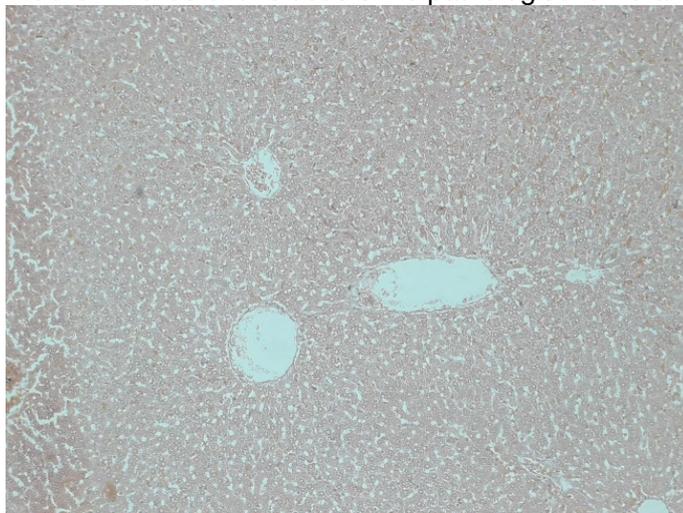


Abb. 152: Nr. 156, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

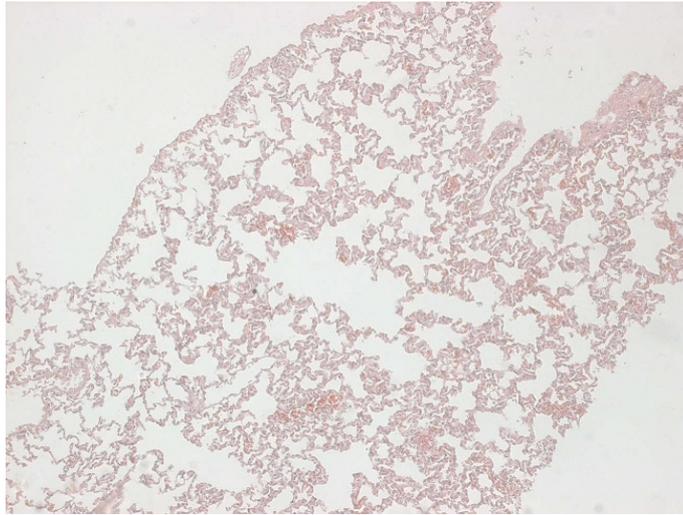


Abb. 153: Nr. 156, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Lunge.
Lungengewebe mit akuter Blutstauung und ohne weiteren pathologischen Befund.

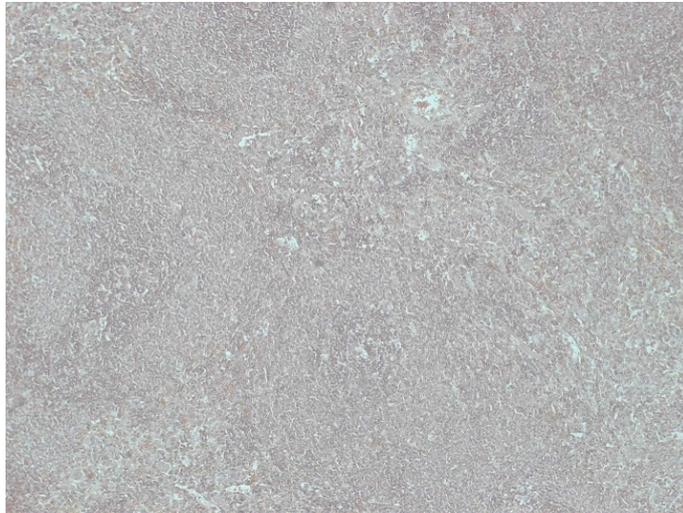


Abb. 154: Nr. 156, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Milz.
Geringe akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Befunde.

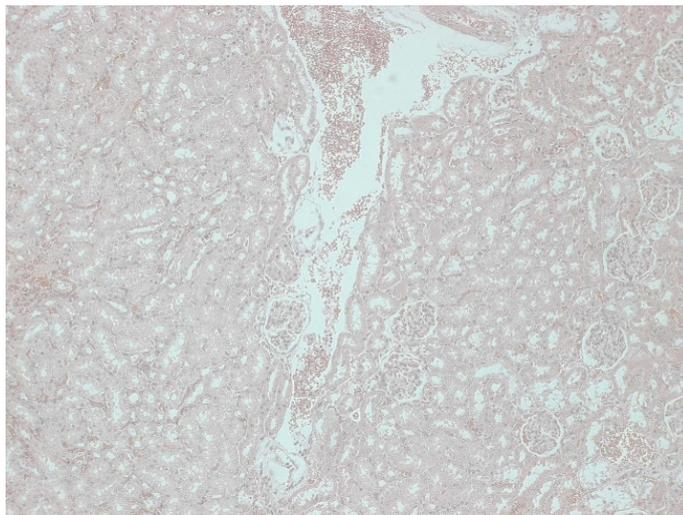


Abb. 155: Nr. 156, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Niere.
Akute Blutstauung in den renalen Gefäßen. Kein weiterer pathologischer Befund.

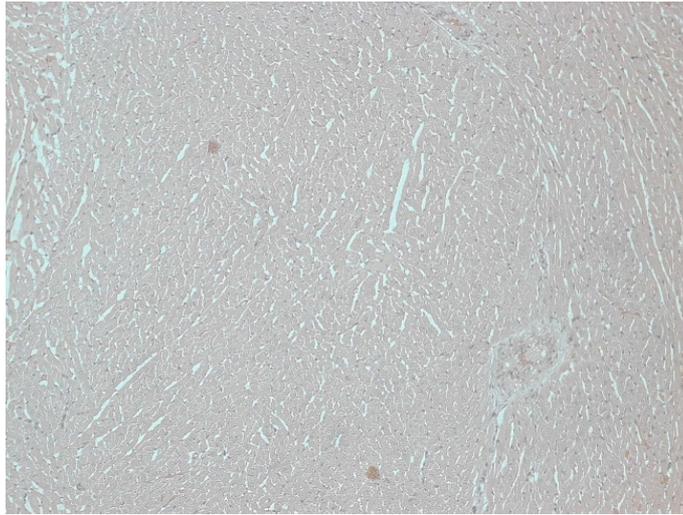


Abb. 156: Nr. 139, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

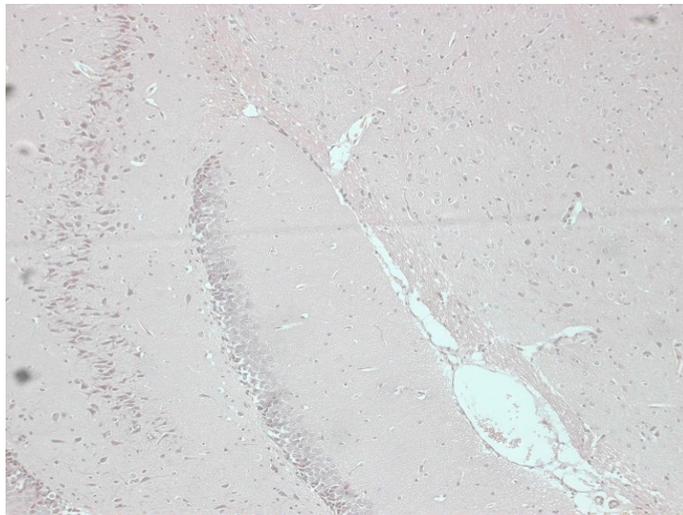


Abb. 157: Nr. 139, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

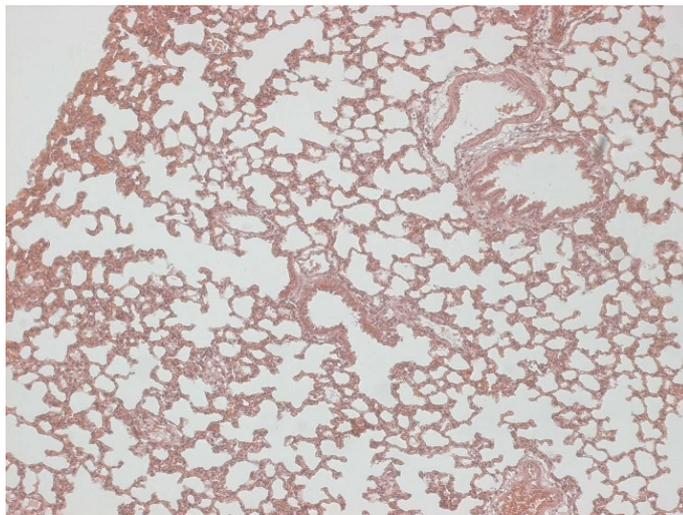


Abb. 158: Nr. 139, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Lunge. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

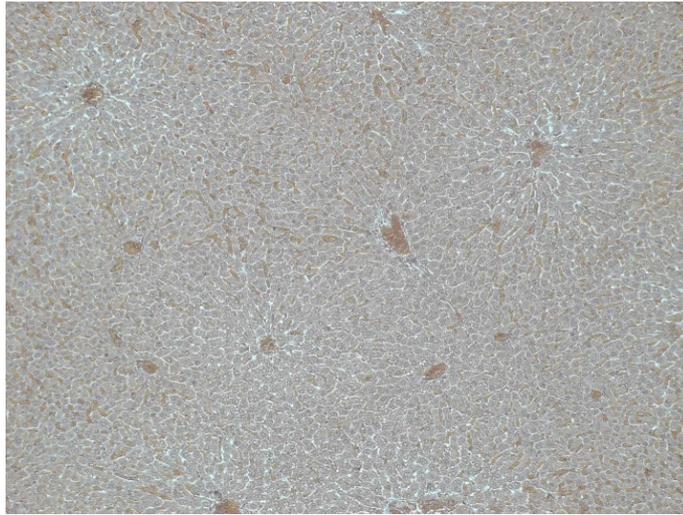


Abb. 159: Nr. 139, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Leber.
Akute Blutstauung, vor allem in den Sinusoiden. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 160: Nr. 139, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Milz.
Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

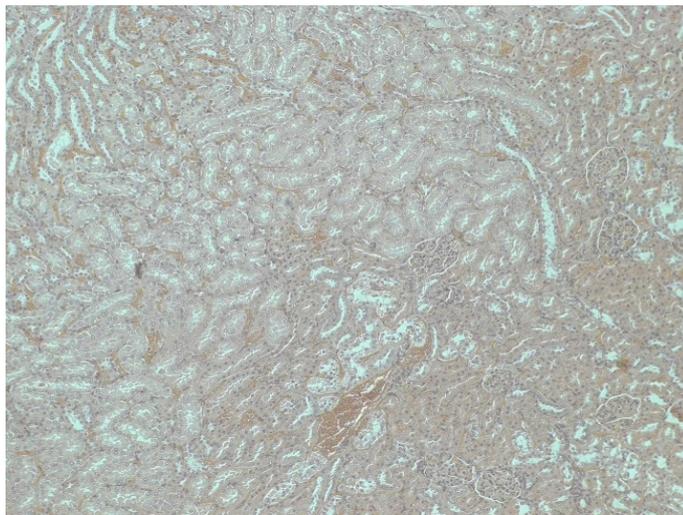


Abb. 161: Nr. 139, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Niere.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

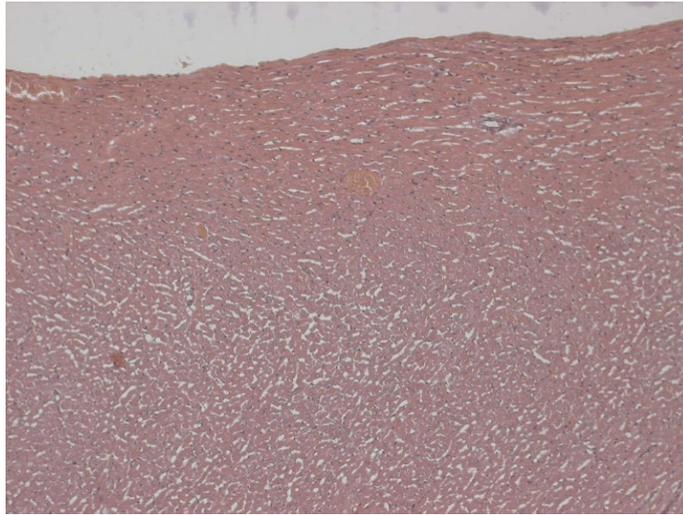


Abb. 162: Nr. 131, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

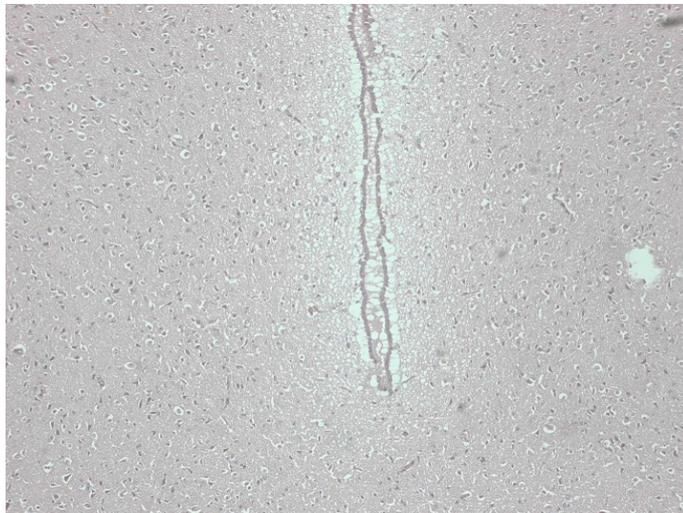


Abb. 163: Nr. 131, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Hirn.
Hirngewebe einschließlich Ependym ohne pathologische Veränderungen.

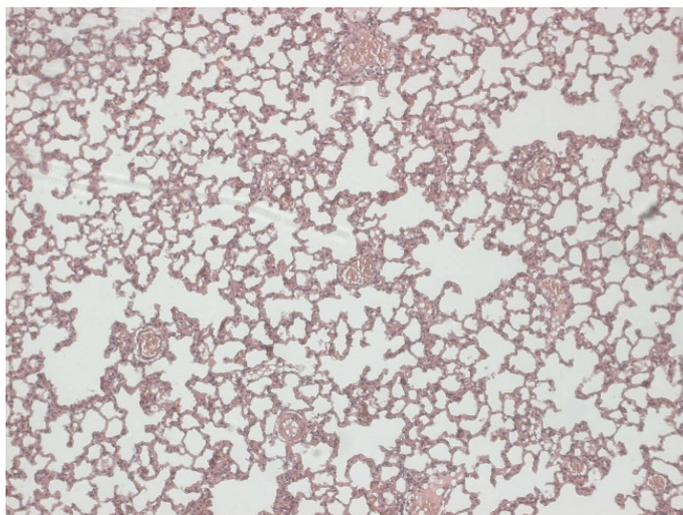


Abb. 164: Nr. 131, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Lunge.
Akute Blutstauung in kleinen pulmonalen Gefäßen. Kein weiterer pathologischer Befund.

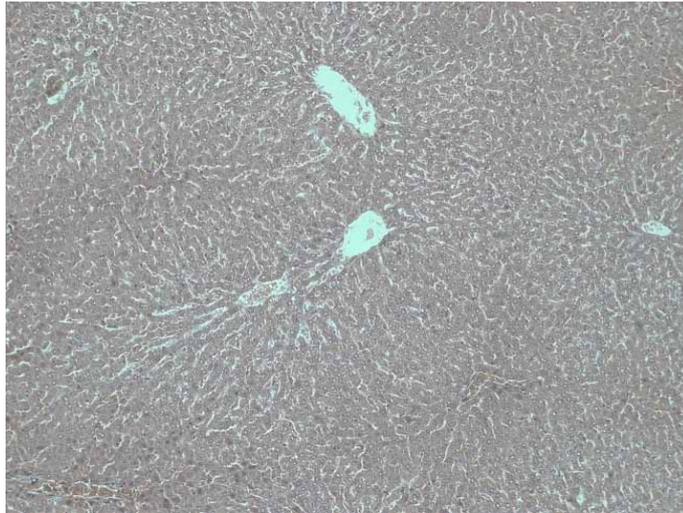


Abb. 165: Nr. 131, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Leber. Leberparenchym ohne pathologischen Befund.

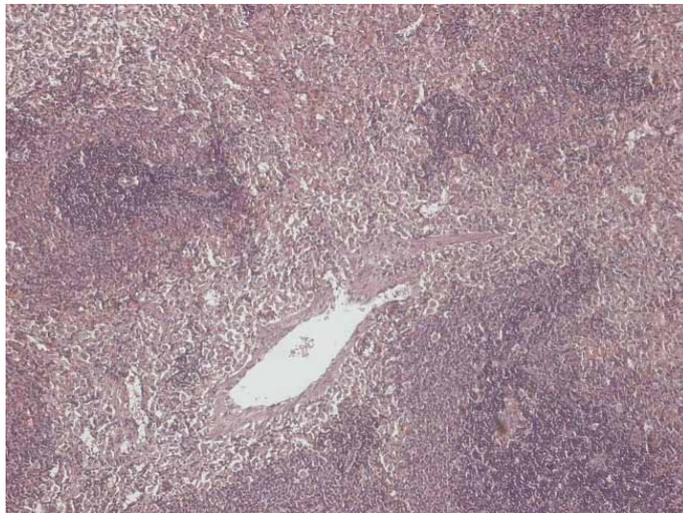


Abb. 166: Nr. 131, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Milz. Geringe akute Blutstauung. Rote und weiße Pulpa ohne weitere pathologische Veränderungen.

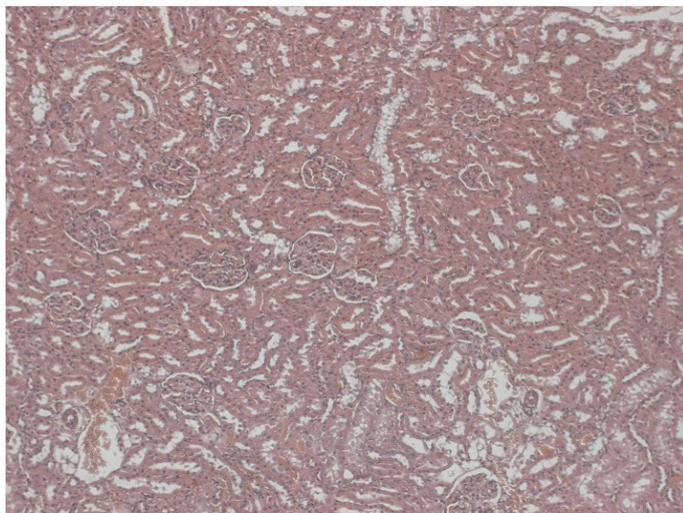


Abb. 167: Nr. 131, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Niere. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

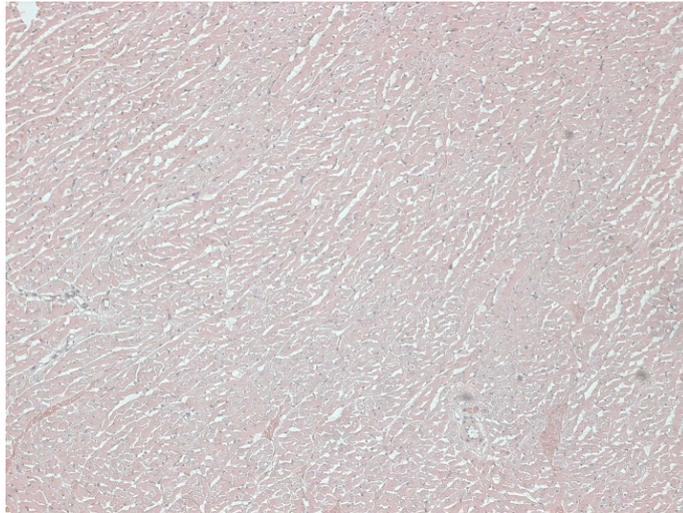


Abb. 168: Nr. 130, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

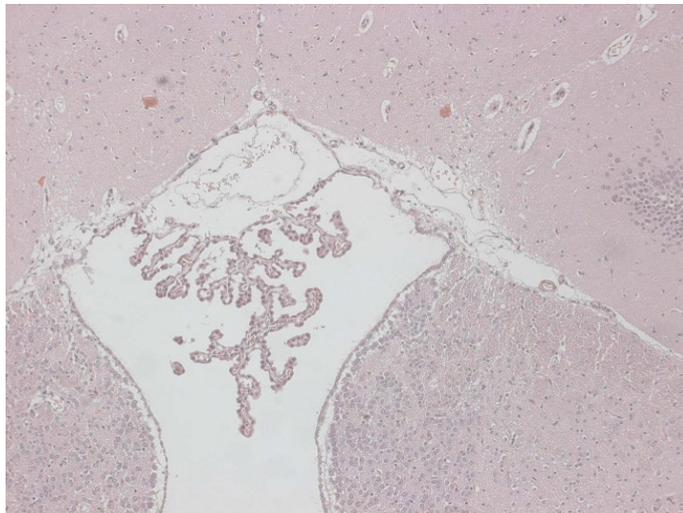


Abb. 169: Nr. 130, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Hirn.
Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus ohne pathologische Veränderungen.

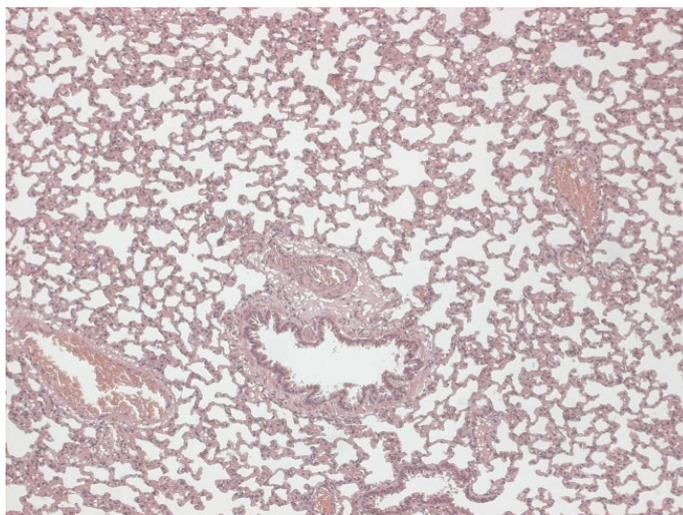


Abb. 170: Nr. 130, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Lunge.
Akute Blutstauung in den pulmonalen Gefäßen. Lungenparenchym mit Alveolen und
kleinen Bronchioli ohne weitere pathologische Veränderungen.

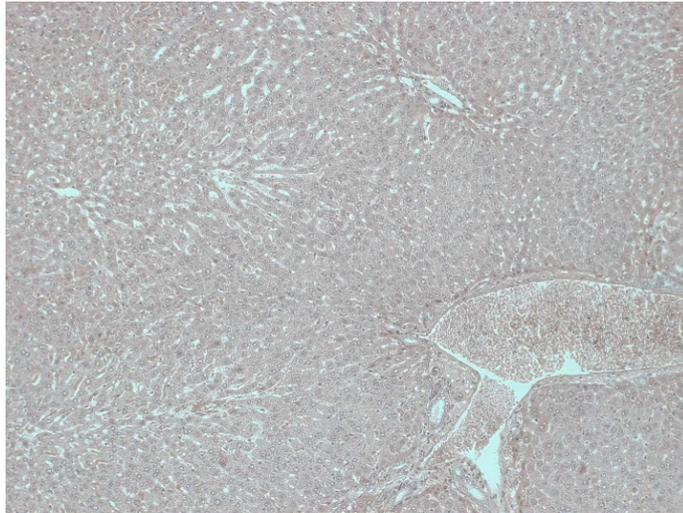


Abb. 171: Nr. 130, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Leberparenchym sonst unauffällig.

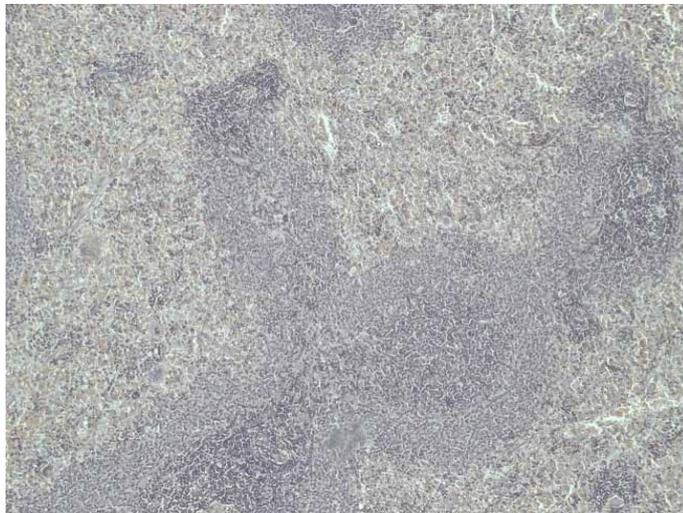


Abb. 172: Nr. 130, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Milz. Neben einer akuten Blutstauung sind im Milzparenchym keine weiteren pathologischen Veränderungen nachweisbar.

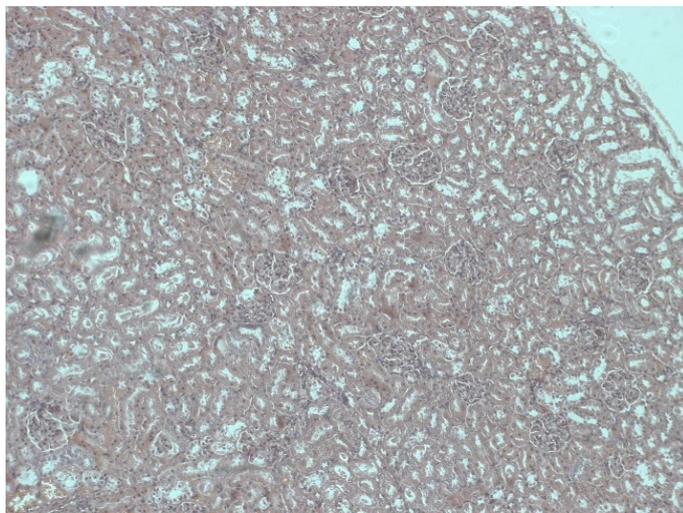


Abb. 173: Nr. 130, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Niere. Geringe akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Befunde.

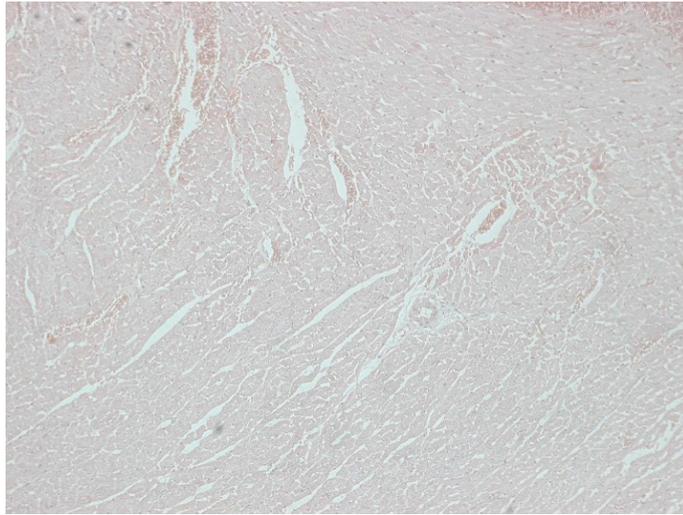


Abb. 174: Nr. 142, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Herzmuskel. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

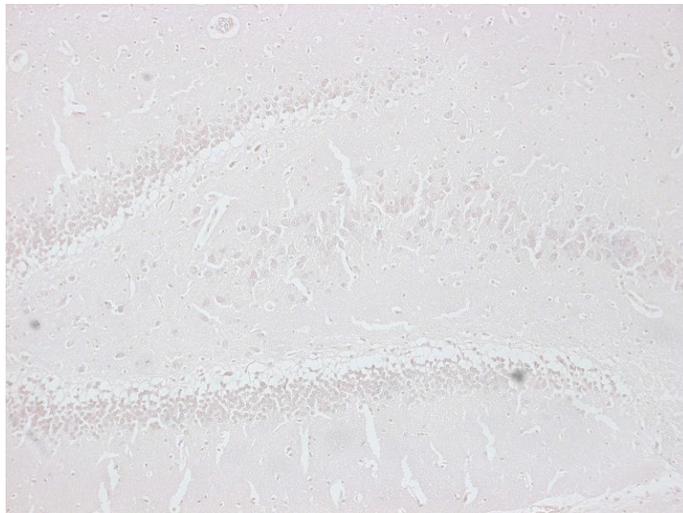


Abb. 175: Nr. 142, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

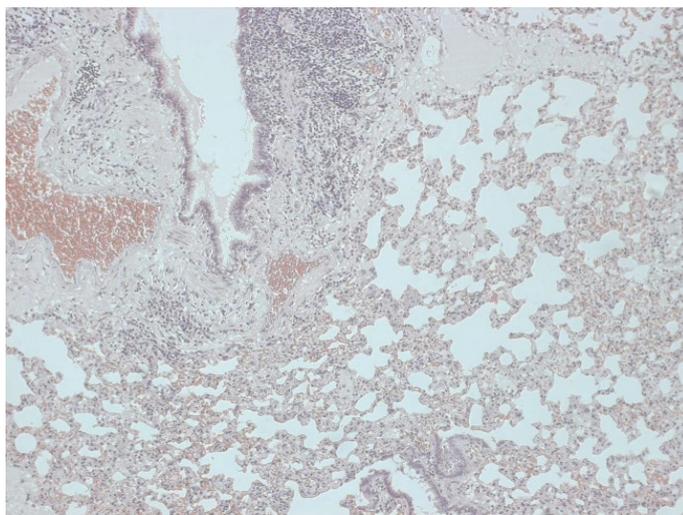


Abb. 176: Nr. 142, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Lunge. Akute Blutstauung in den pulmonalen Gefäßen. Leukozytenansammlung im subbronchialen Gewebe (oben Mitte und links) als morpholog. Korrelat einer mäßigen chron. uncharakterist. Entzündung (chron. Bronchitis). Kein weiterer patholog. Befund.

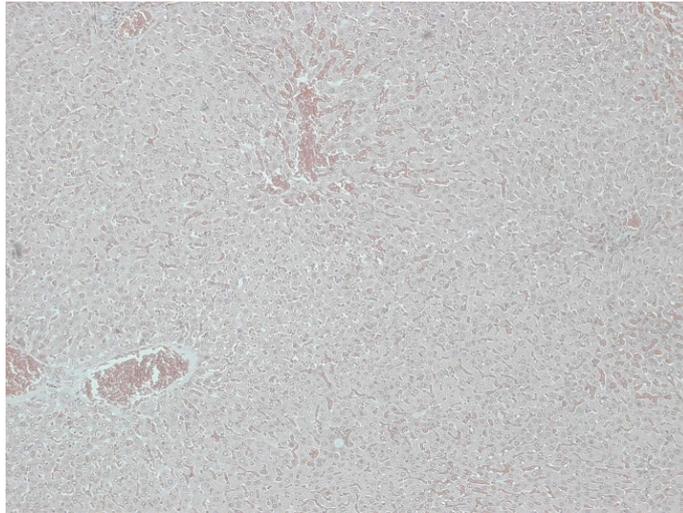


Abb. 177: Nr. 142, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 178: Nr. 142, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Milz. Geringe akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.



Abb. 179: Nr. 142, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Niere. Nierengewebe ohne pathologische Veränderungen.

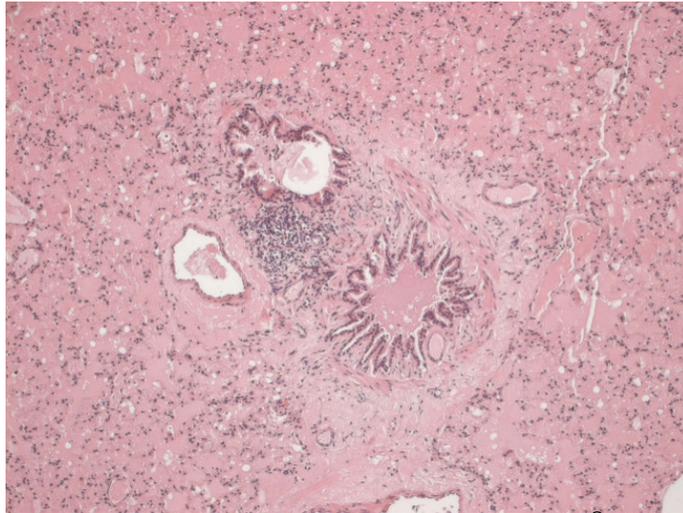


Abb. 180: Nr. 151 lun, Komposit-Gruppe CPZ + Kollagen (Coloss[®] + BoneSource[®] 1:1), 20 Monate postop., 200-fache Vergr., HE-Fbg., Lungenpräp.: Lungenödem bei Linksherzinsuffizienz mit flüssigkeitsgefüllten Alveolen; keine implantatbedingten Veränderungen nachweisbar.

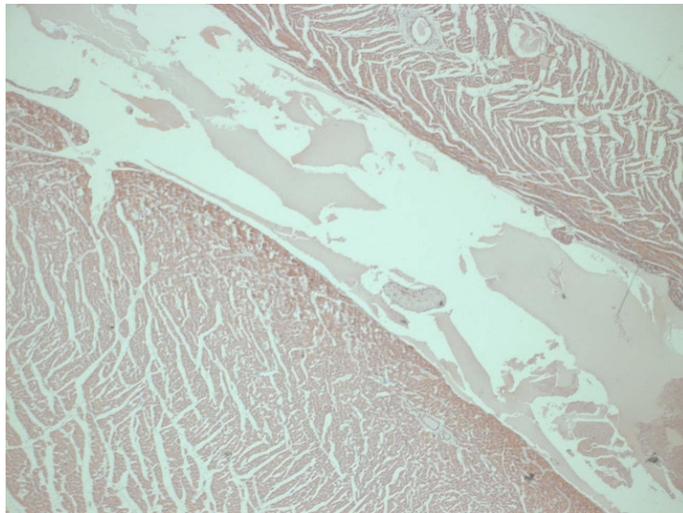


Abb. 181: Nr. 192, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

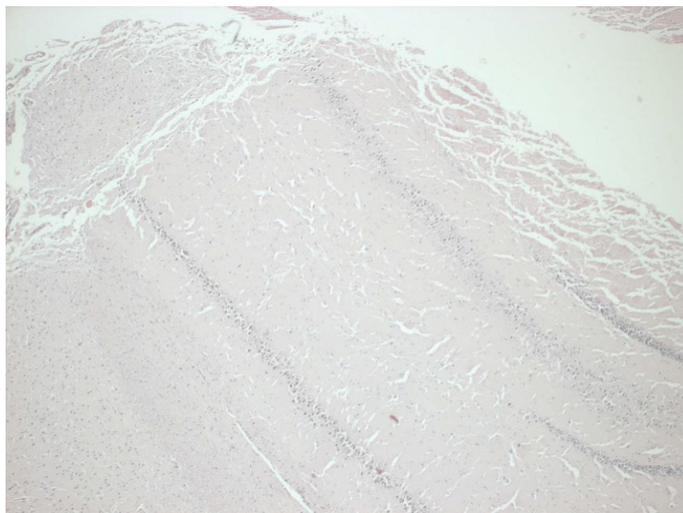


Abb. 182: Nr. 192, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

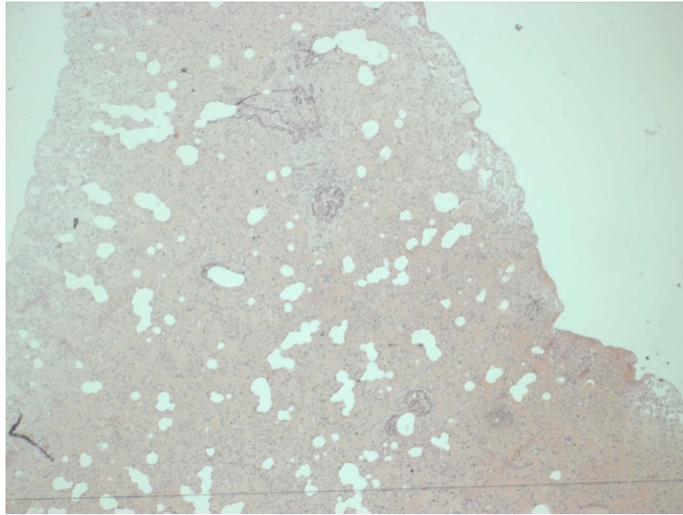


Abb. 183: Nr. 192, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Lunge. Akute Blutstauung sowie mäßiges Ödem. Keine weiteren pathologischen Befunde.

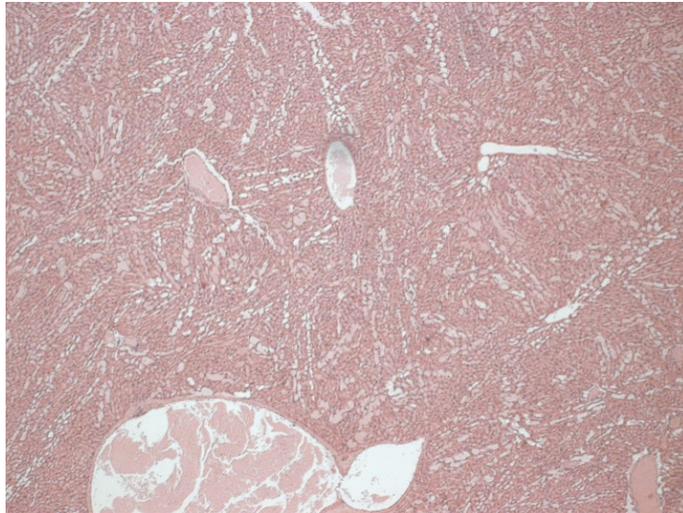


Abb. 184: Nr. 192, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 185: Nr. 192, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Milz. Milzgewebe ohne pathologischen Befund.

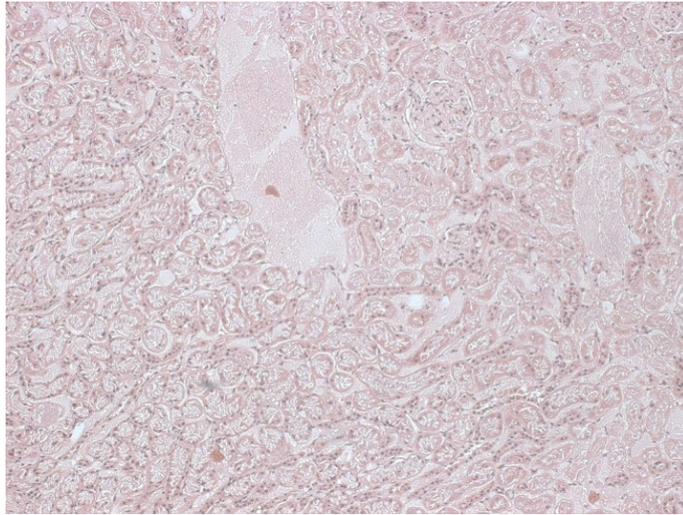


Abb. 186: Nr. 192, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Niere.
Akute Blutstauung sowie mäßiges interstitielles Ödem. Kein weiterer pathologischer Befund.

3.3.3 Tricalciumphosphat-Gruppe (BioBase®)

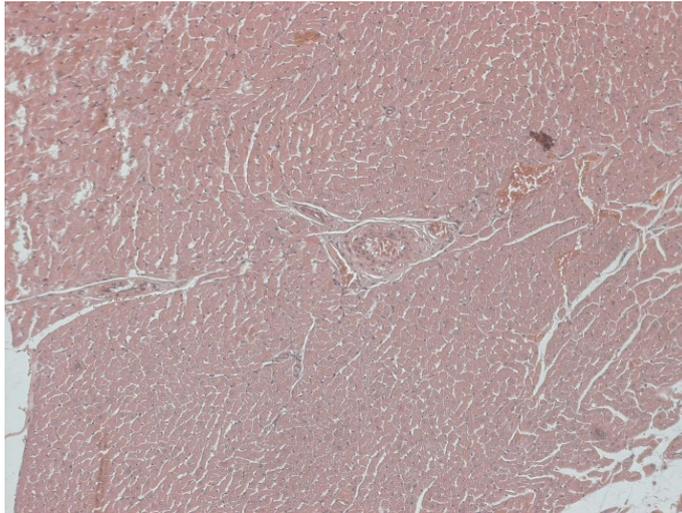


Abb. 187: Nr. 166, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Herzmuskel. Akute Blutstauung in kleinen Gefäßen. Kein weiterer pathologischer Befund.

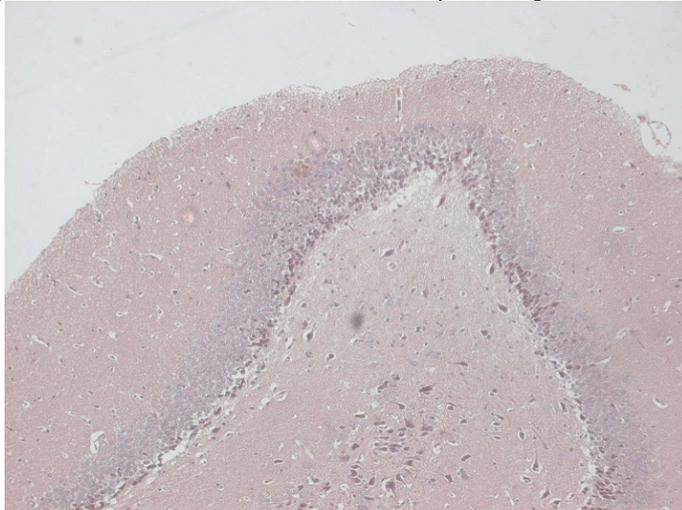


Abb. 188: Nr. 166, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

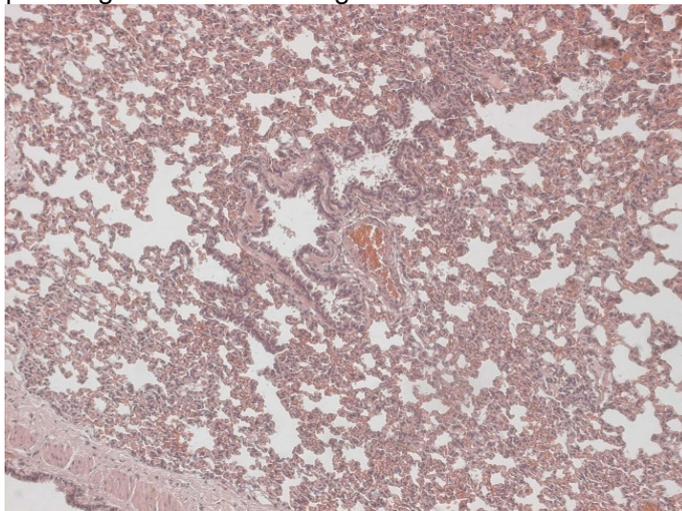


Abb. 189: Nr. 166, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Lunge. Lungengewebe mit zahlreichen Alveolen und mehreren Bronchioli. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

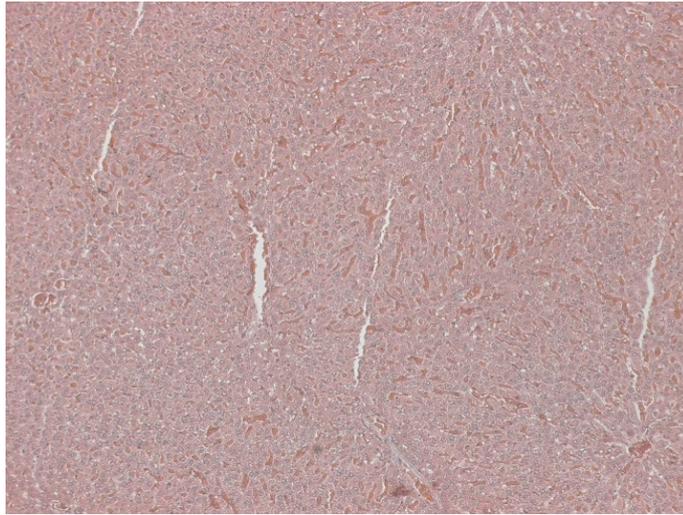


Abb. 190: Nr. 166, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Leber.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 191: Nr. 166, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Milz.
Akute Blutstauung. Milzparenchym ohne weitere pathologische Veränderungen.

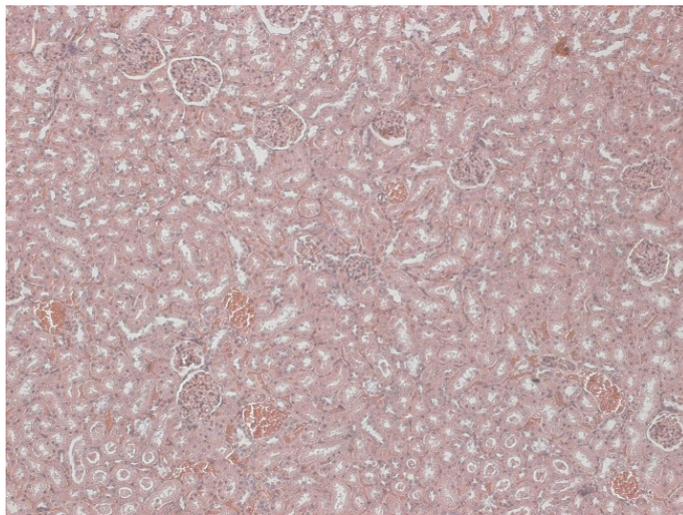


Abb. 192: Nr. 166, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Niere.
Neben einer akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Veränderungen.

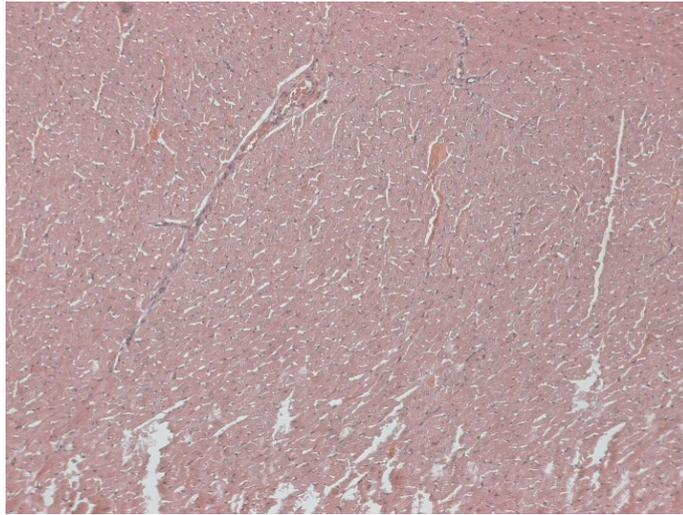


Abb. 193: Nr. 174, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Herzmuskel. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

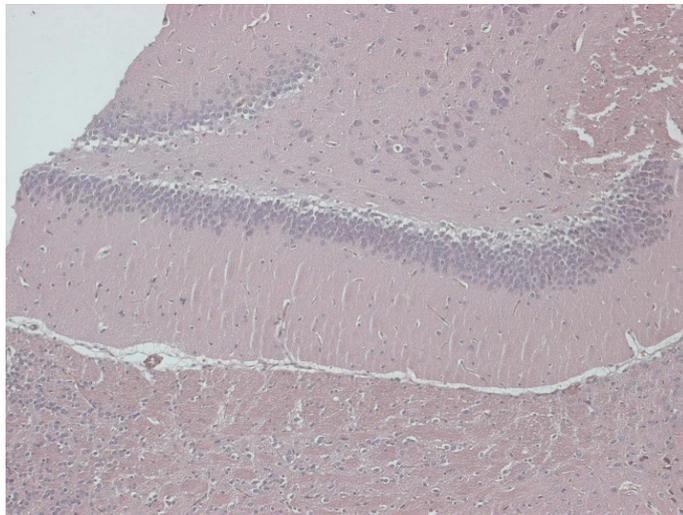


Abb. 194: Nr. 174, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

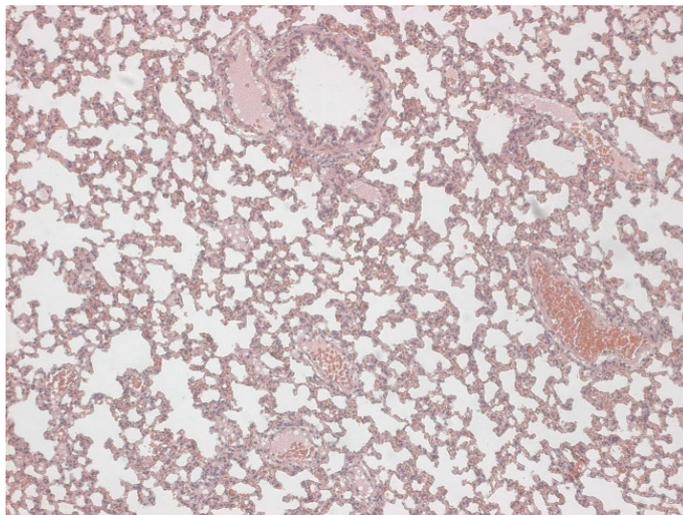


Abb. 195: Nr. 174, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Lunge. Akute Blutstauung in den kleinen pulmonalen Gefäßen. Kein weiterer pathologischer Befund.

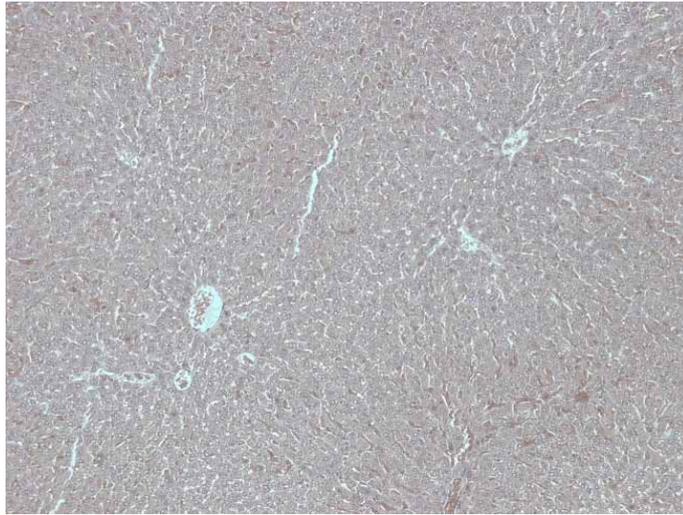


Abb. 196: Nr. 174, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Leber.
Geringe akute Blutstauung. Kein weiteren pathologischen Veränderungen.

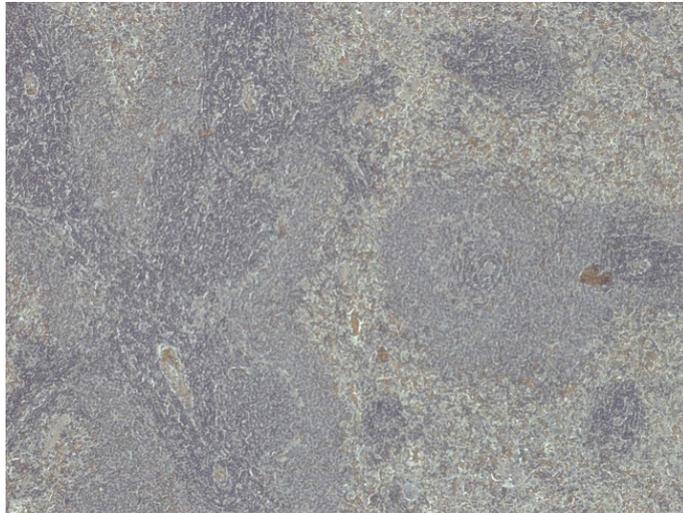


Abb. 197: Nr. 174, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Milz.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

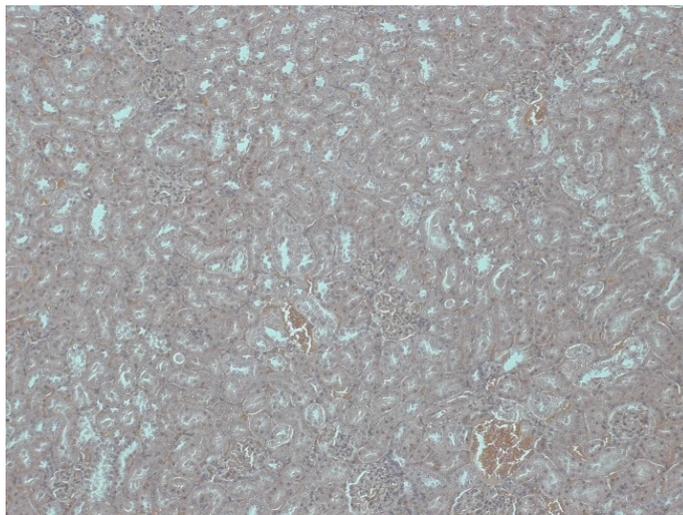


Abb. 198: Nr. 174, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Niere.
Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

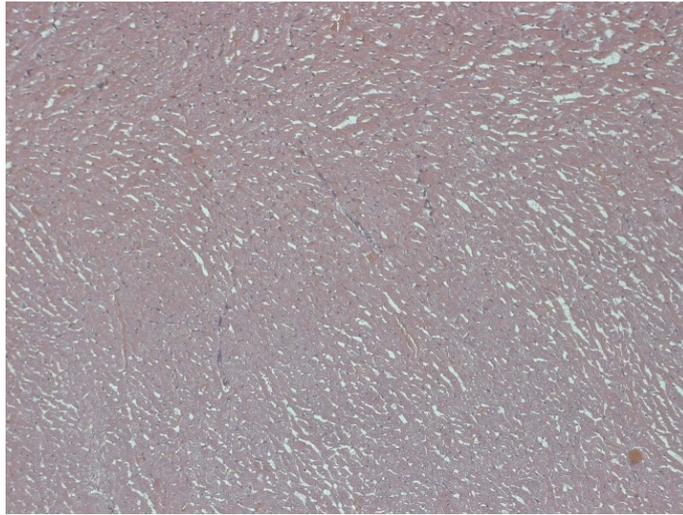


Abb. 199: Nr. 159, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Herzmuskel. Neben einer geringen akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Veränderungen.

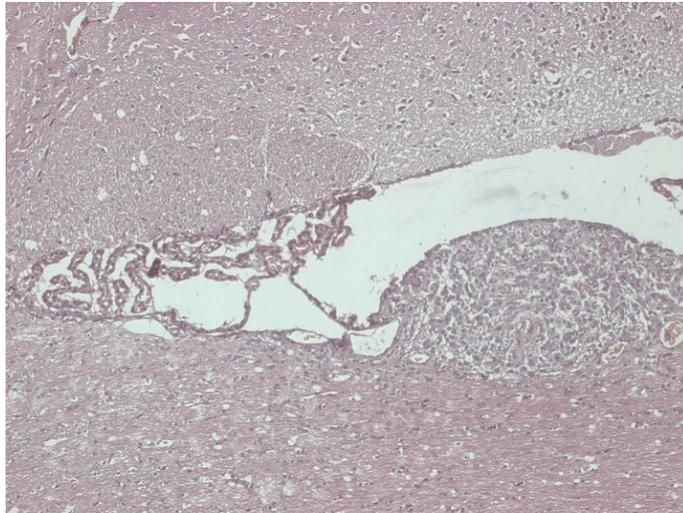


Abb. 200: Nr. 159, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Hirn. Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus ohne pathologischen Befund.

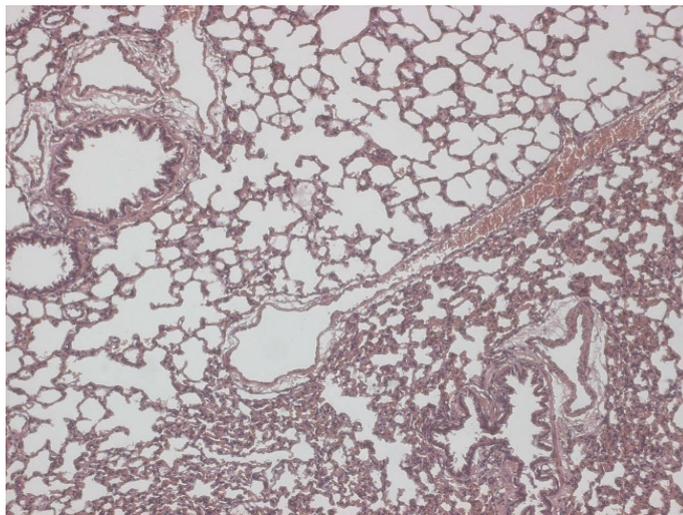


Abb. 201: Nr. 159, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Lunge. Lungengewebe ohne pathologische Veränderungen.

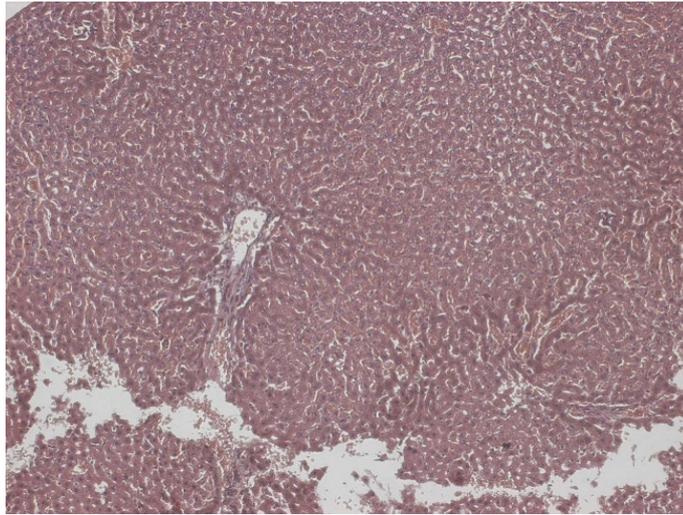


Abb. 202: Nr. 159, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Leber, Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

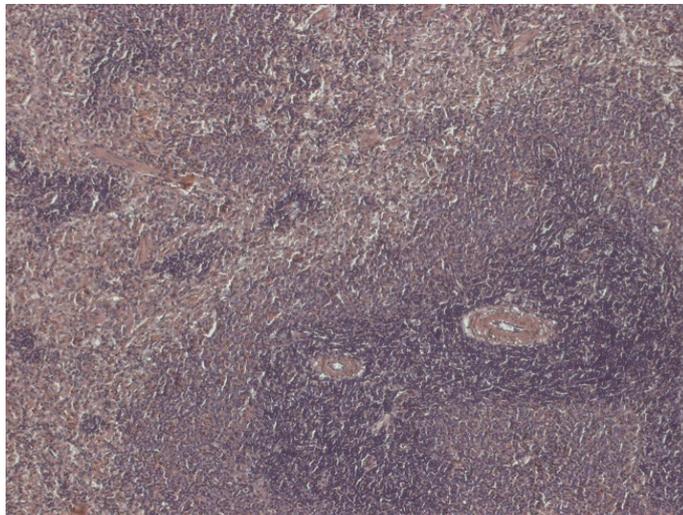


Abb. 203: Nr. 159, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Milz. Neben einer geringen akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Befunde.

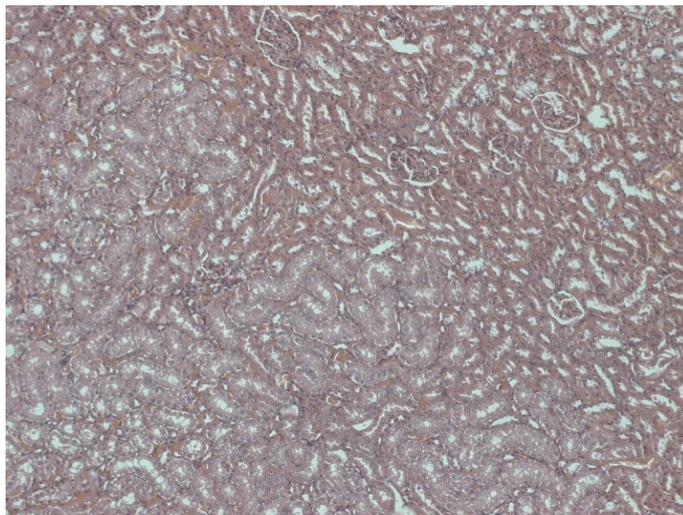


Abb. 204: Nr. 159, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Niere. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

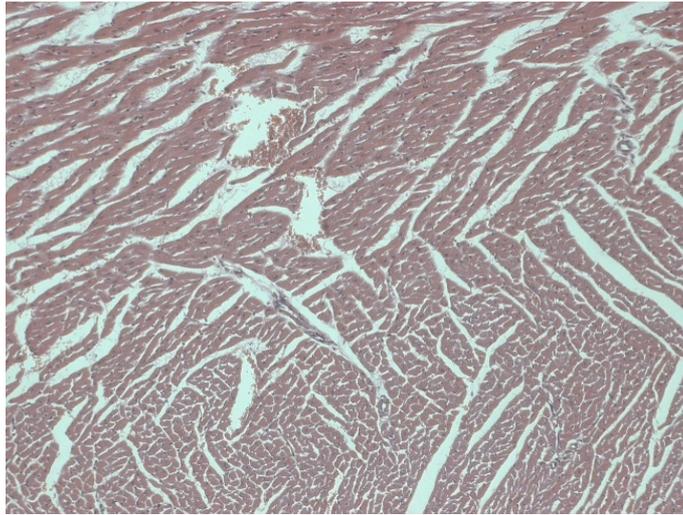


Abb. 205: Nr. 183, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

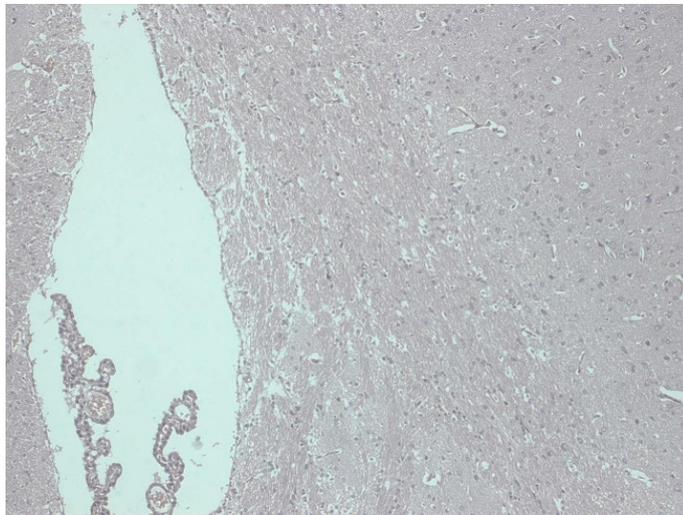


Abb. 206: Nr. 183, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Hirn.
Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus (links unten) ohne pathologischen Befund.

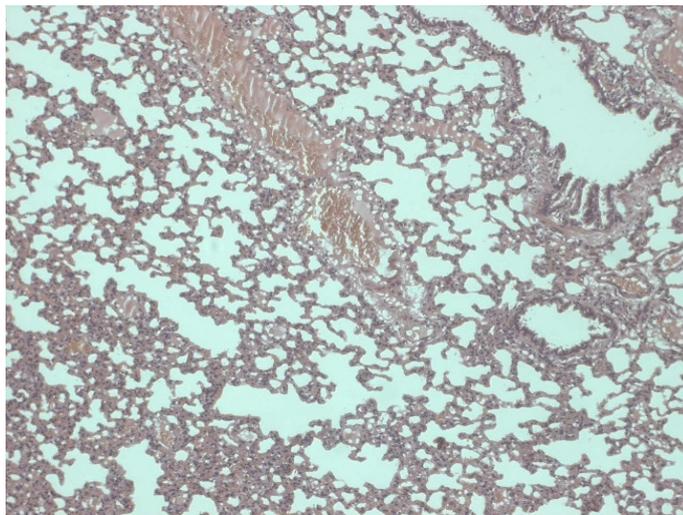


Abb. 207: Nr. 183, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Lunge.
Neben einer mäßigen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

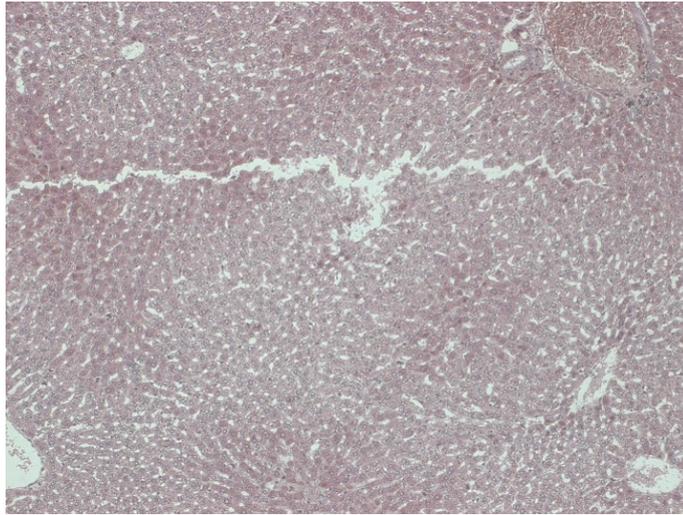


Abb. 208: Nr. 183, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Leber.
Neben einer geringen akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Veränderungen.



Abb. 209: Nr. 183, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Milz.
Milzparenchym, welches neben einer geringen akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Veränderungen aufweist.

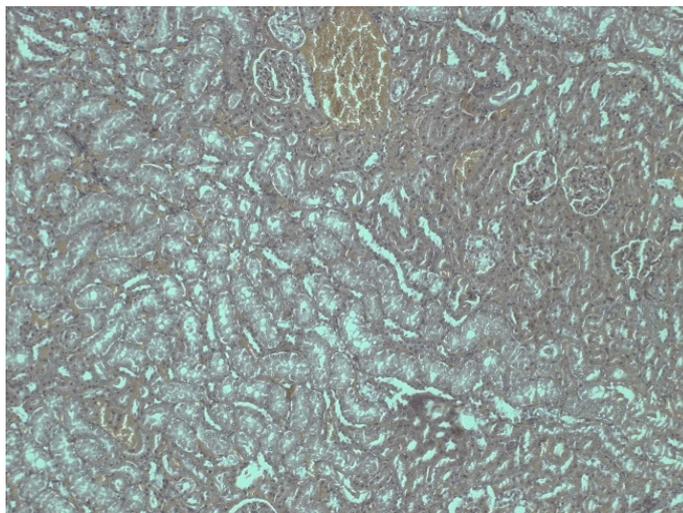


Abb. 210: Nr. 183, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Niere.
Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

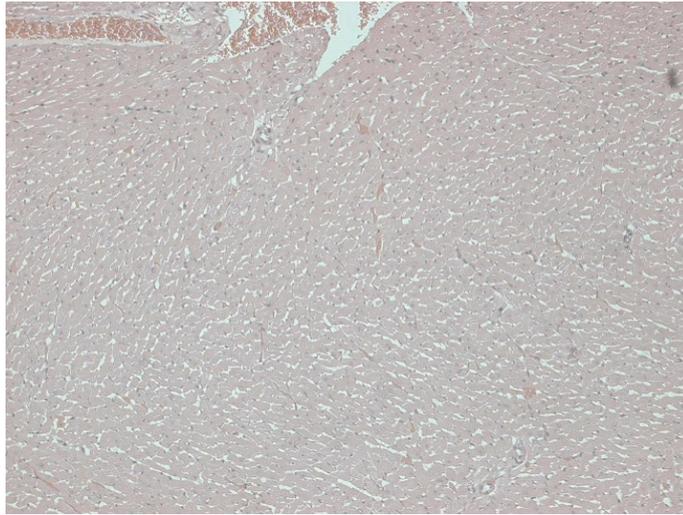


Abb. 211: Nr. 188, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

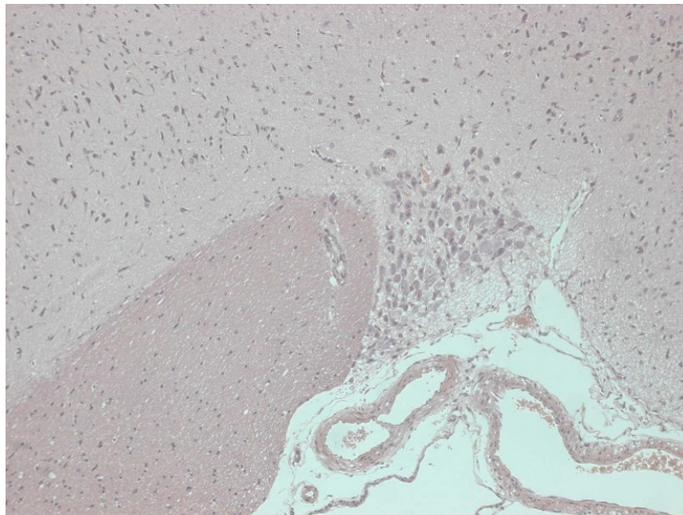


Abb. 212: Nr. 188, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Hirn. Hirngewebe und intrazerebrale GefäÙe ohne pathologische Veränderungen.

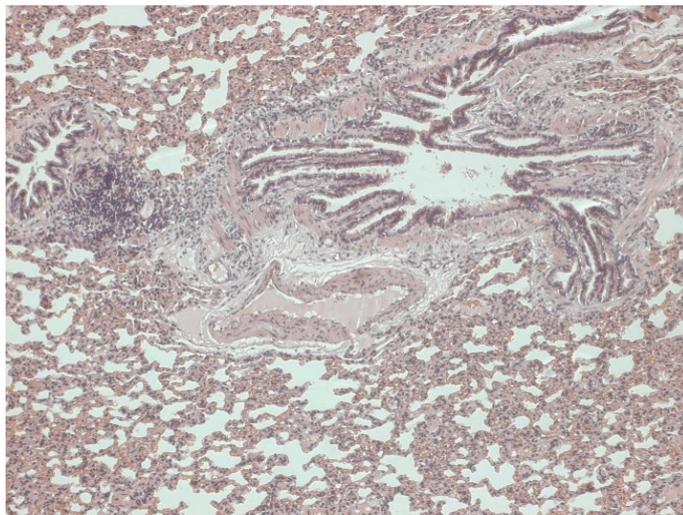


Abb. 213: Nr. 188, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Lunge. Geringe akute Blutstauung. Lungengewebe ohne weitere pathologische Befunde.

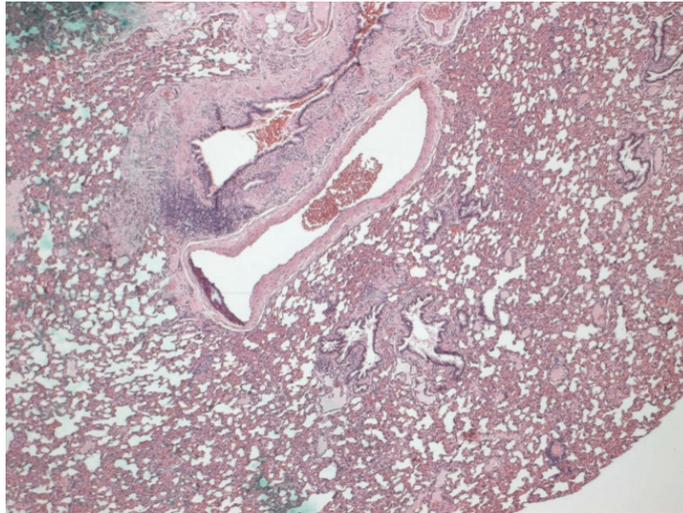


Abb. 214: Ident.-Nr. 188 lun, Komposit-Versuchsgruppe mit TCP und CPZ 1:1, 12 Monate postop., 100-fache Vergr., HE-Fbg., Lungenpräp.: Pulmonalarteriosklerose mit diskreter altersbedingter dystrophischer Verkalkung an umschriebener Stelle (dunkelviolet) und mäßigen Bronchiektasen bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie.

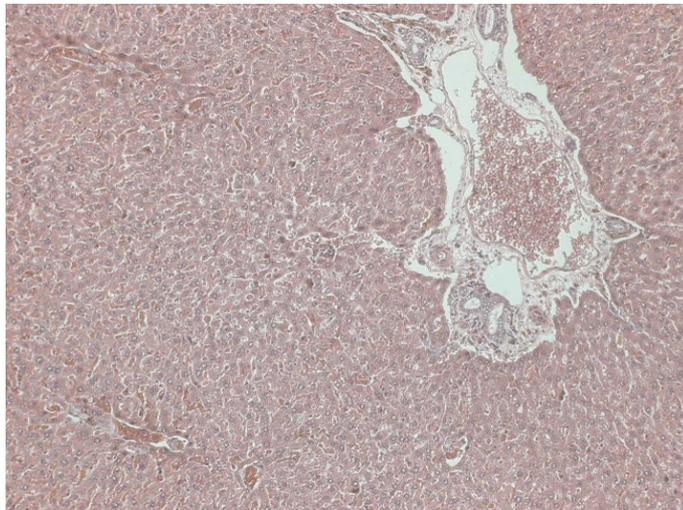


Abb. 215: Nr. 188, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen. Rechts oben im Bild ein Portalfeld mit typischen kleinen Gallengängen und Gefäßen.

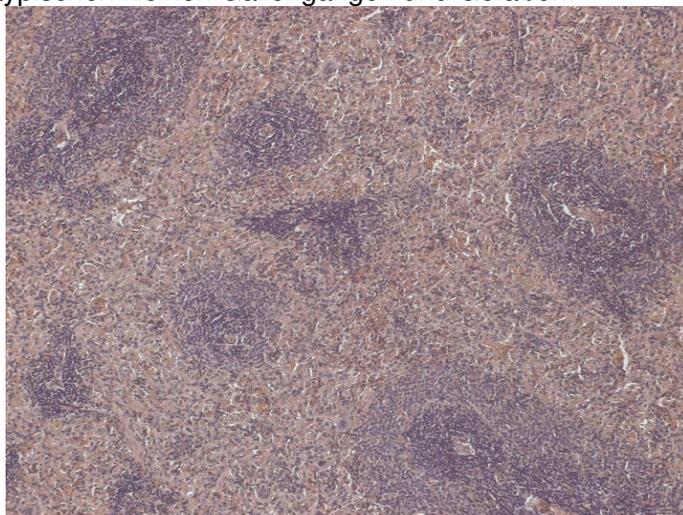


Abb. 216: Nr. 188, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Rote und weiße Pulpa ohne pathologische Befunde.

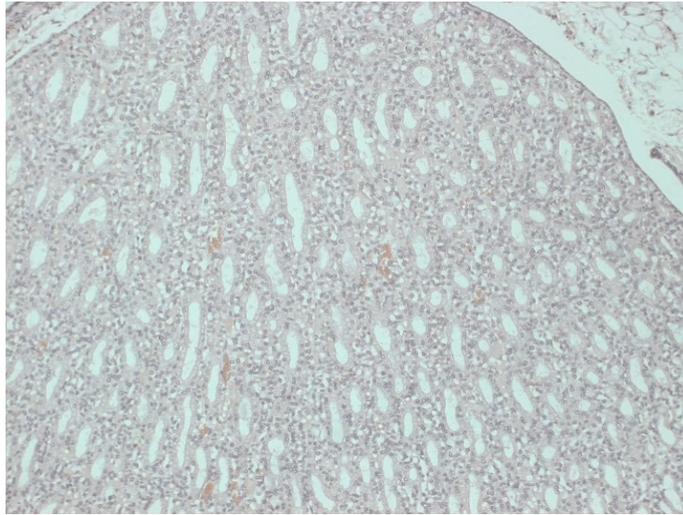


Abb. 217: Nr. 188, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Niere. Nierengewebe (hier: Nierenkelch) ohne pathologische Veränderungen.

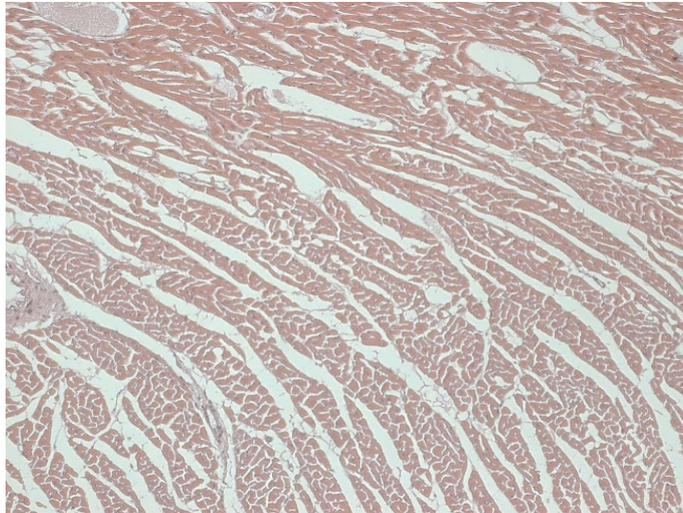


Abb. 218: Nr. 172, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringen degenerativen Veränderungen.

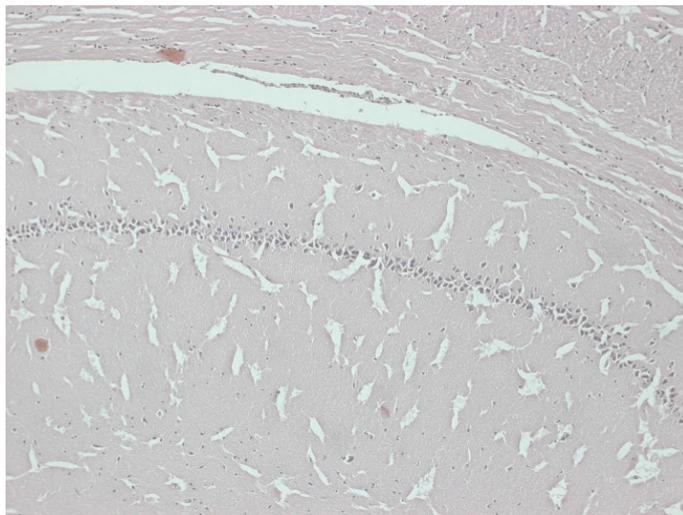


Abb. 219: Nr. 172, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

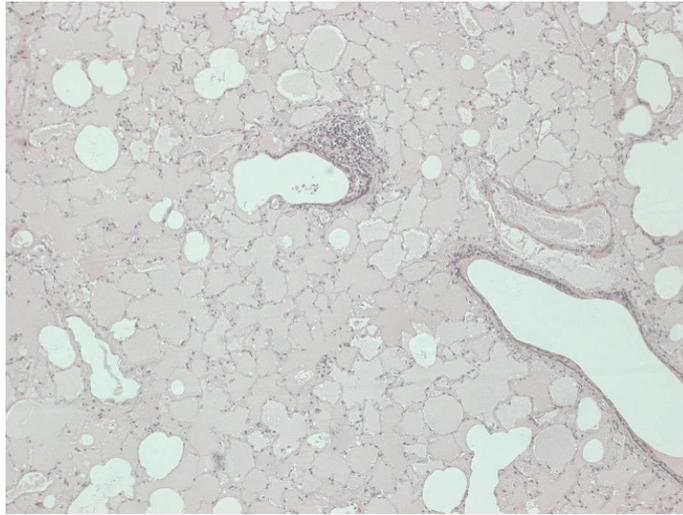


Abb. 220: Nr. 172, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Lunge. Mittel- bis hochgradiges Lungenödem als morphologisches Korrelat einer chronischen Linksherzinsuffizienz. Nur noch wenige belüftete Areale. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

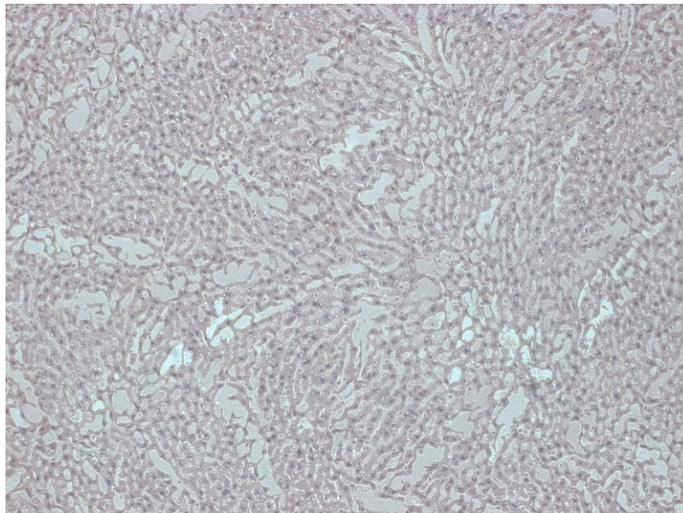


Abb. 221: Nr. 172, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Leber. Lebergewebe ohne pathologischen Befund.



Abb. 222: Nr. 172, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Milz. Milzgewebe ohne pathologischen Befund.

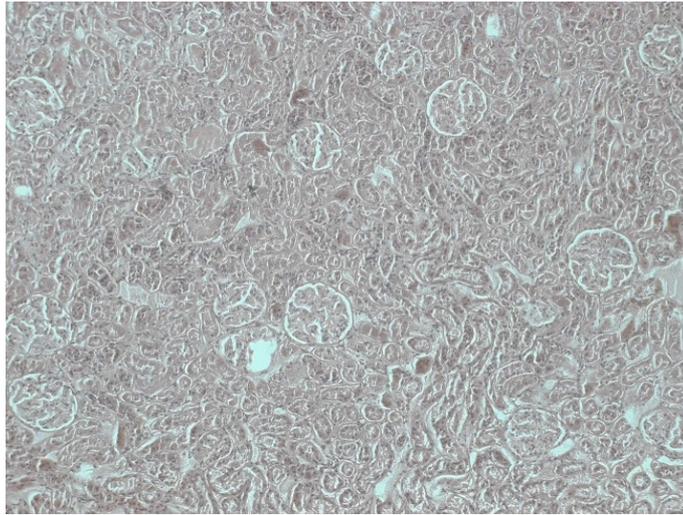


Abb. 223: Nr. 172, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Niere. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

3.3.4 Polymethylmethacrylat-Gruppe (Palacos®)

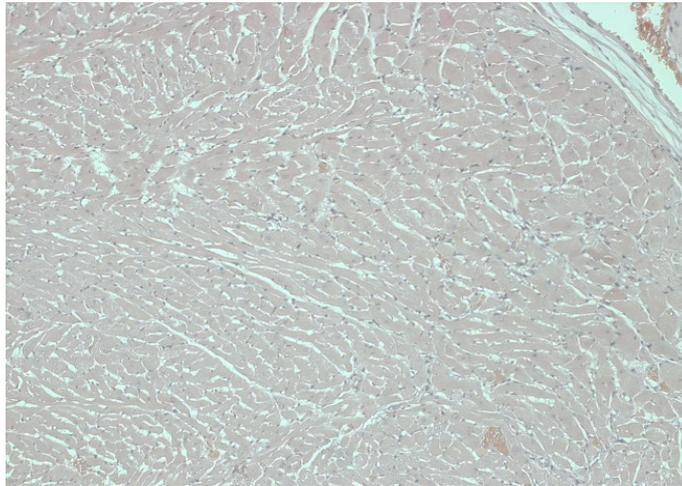


Abb. 224: Nr. 101, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

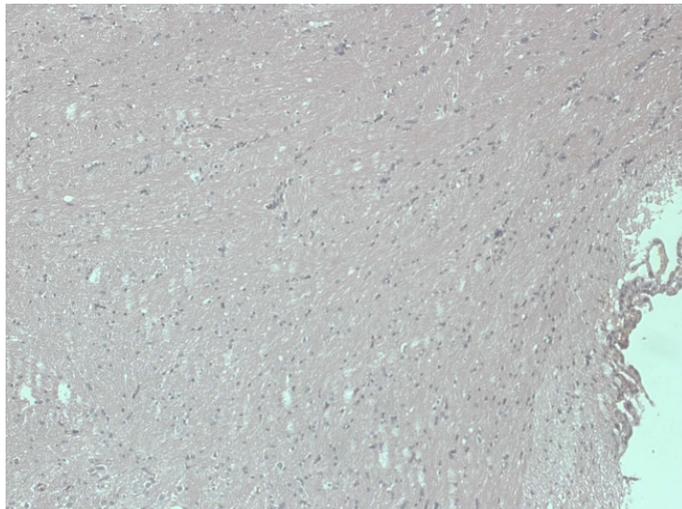


Abb. 225: Nr. 101, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Hirn. Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus (rechts) ohne pathologischen Befund.

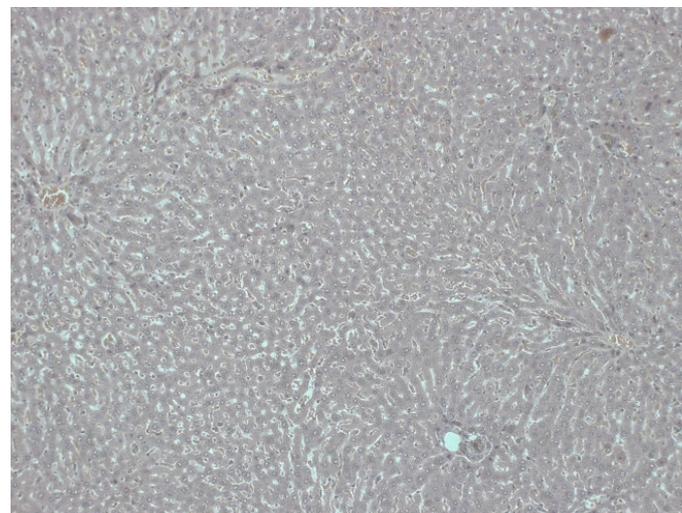


Abb. 226: Nr. 101, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Leber. Abgesehen von einer geringen akuten Blutstauung kein pathologischer Befund.

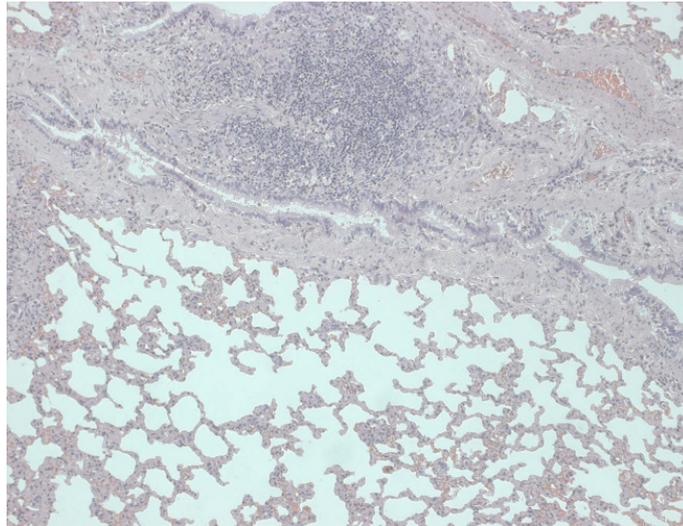


Abb. 227: Nr. 101, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Lunge.
Im subbronchialen Bindegewebe eine Infiltration von Leukozyten (Bildmitte oben) als morphologisches Korrelat einer uncharakteristischen Entzündung (geringe chronische Bronchitis). Im Lungengewebe kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 228: Nr. 101, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Milz.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

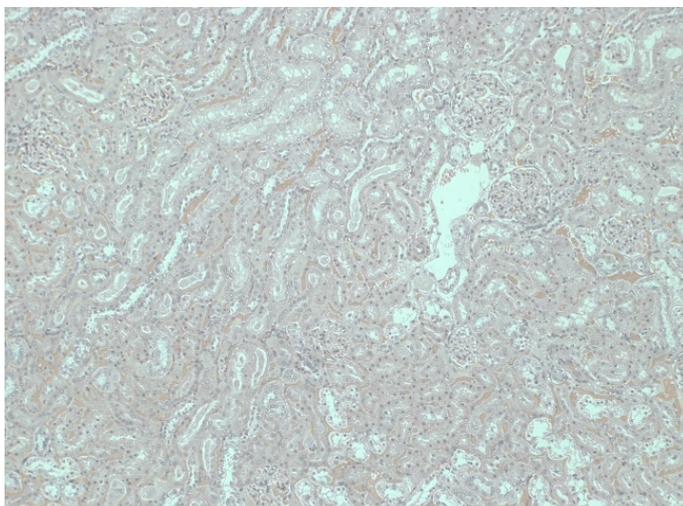


Abb. 229: Nr. 101, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Niere.
Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

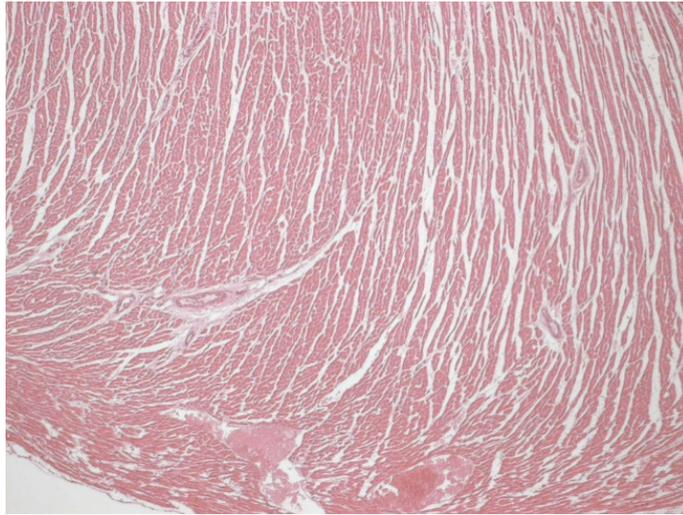


Abb. 230: Nr. 119, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

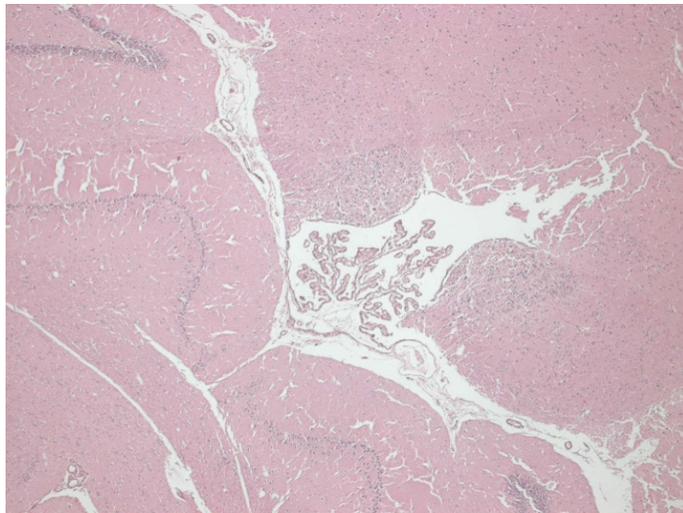


Abb. 231: Nr. 119, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Monat postop., Hirn.
Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus (Bildmitte) ohne pathologischen Befund.

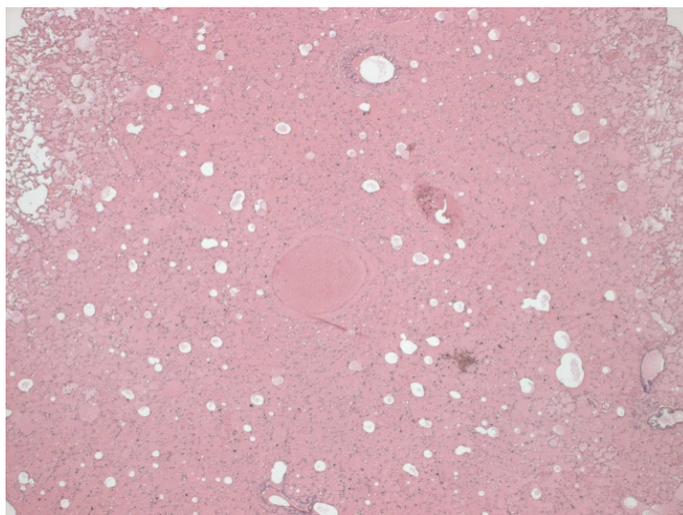


Abb. 232: Nr. 119, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Lunge.
Lungengewebe mit einem mäßigen bis mittelgradigen Lungenödem. Akute Blutstauung.
Kein weiterer pathologischer Befund.

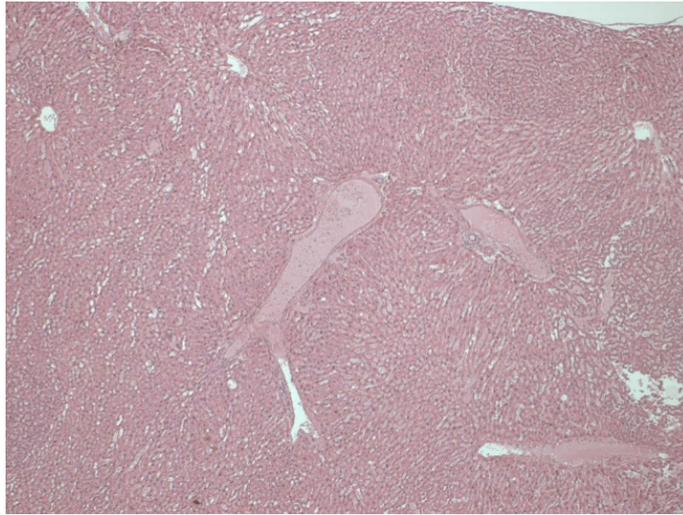


Abb. 233: Nr. 119, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Monat postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

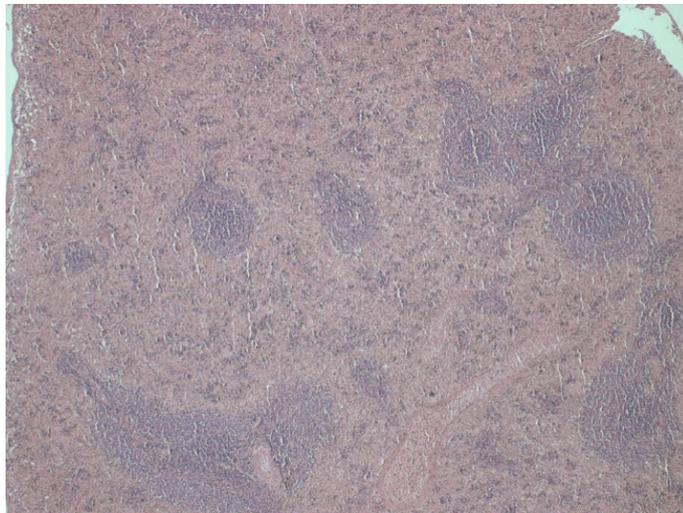


Abb. 234: Nr. 119, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 1 Monat postop., Milz. Milzgewebe ohne pathologischen Befund.

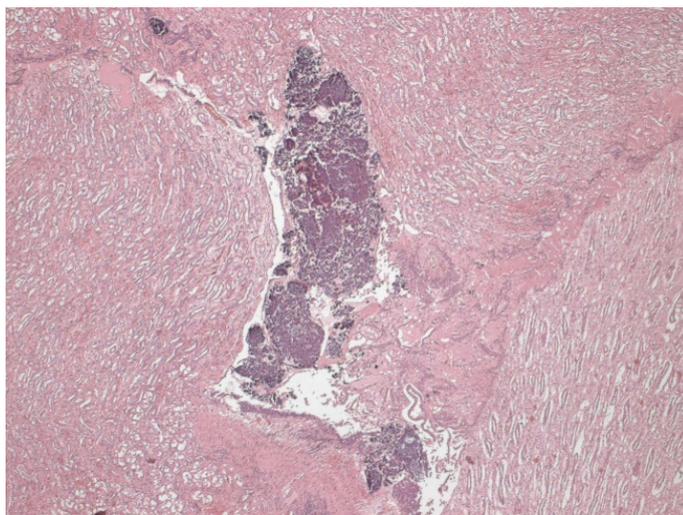


Abb. 235: Nr. 119, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Niere. Nierengewebe einschließlich Nierenbeckens. Im Nierenbecken eine Kalzinose (Nierenbeckenstein). Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

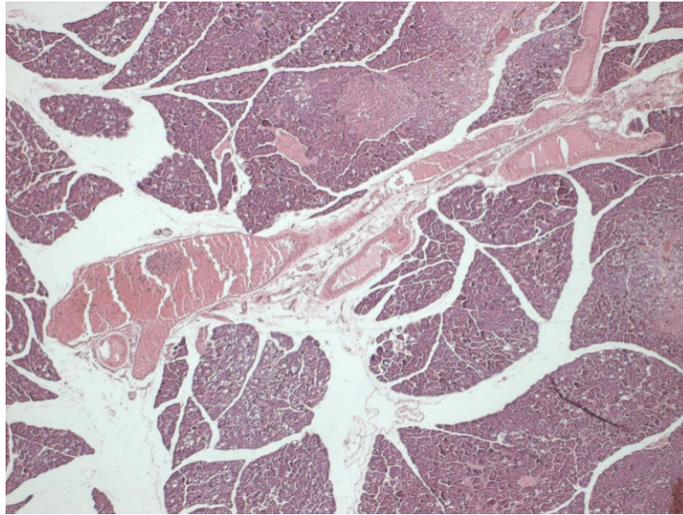


Abb. 236: Nr. 119, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Bauchspeicheldrüse. Akute Blutstauung in den Gefäßen. Im Pankreasgewebe kein pathologischer Befund.

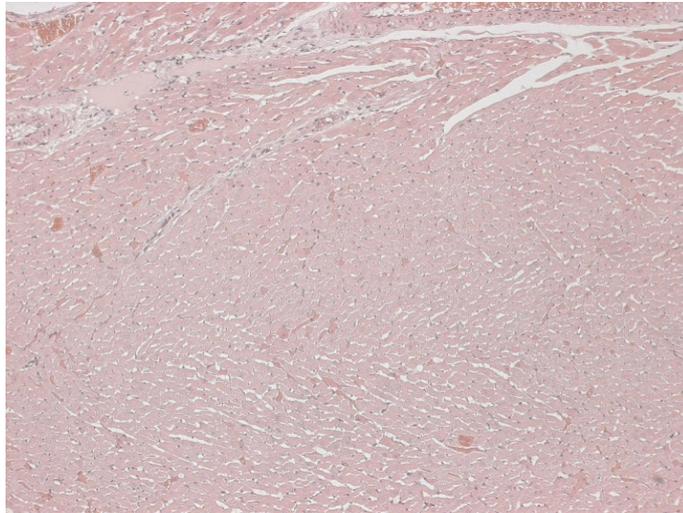


Abb. 237: Nr. 93, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit akuter Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

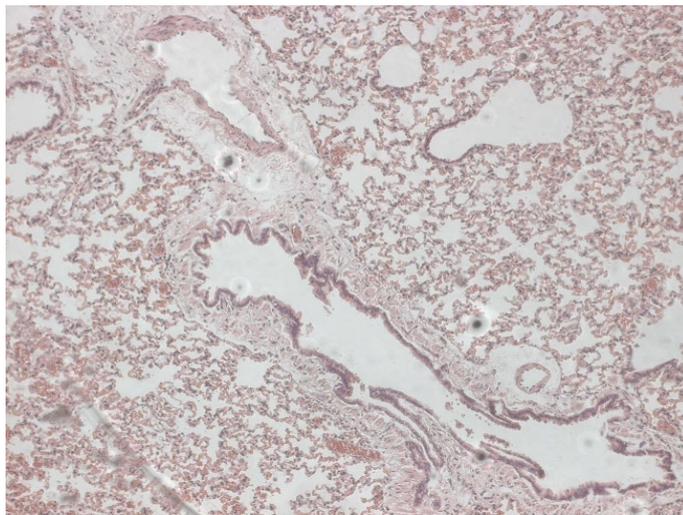


Abb. 238: Nr. 93, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Lunge. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund am Lungengewebe.

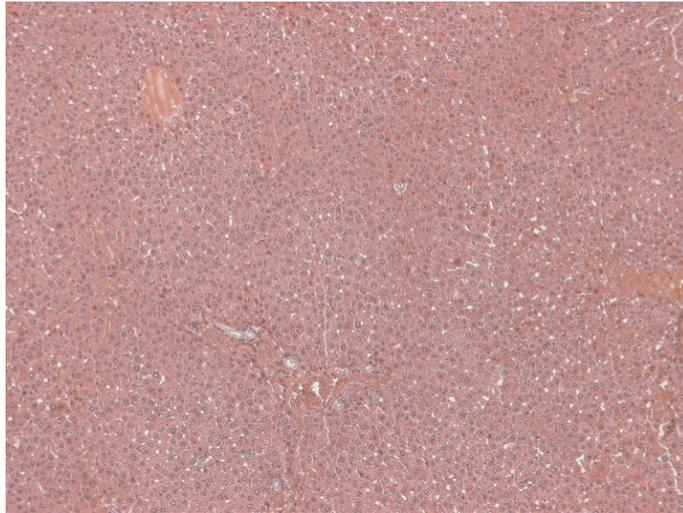


Abb. 239: Nr. 93, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Leber. Mittelgradige akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

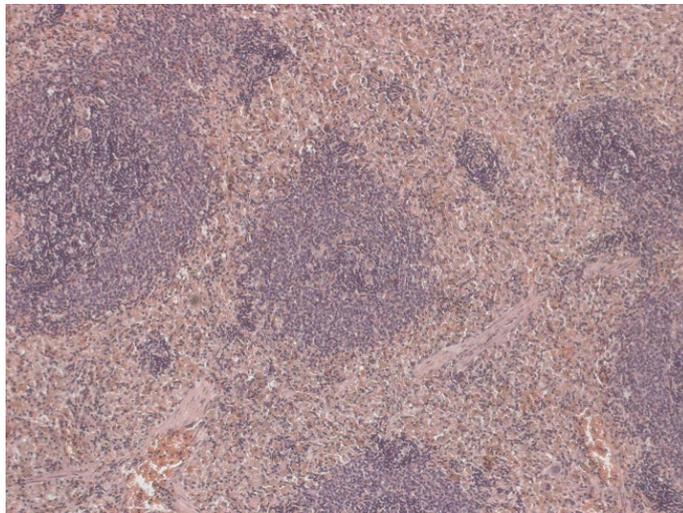


Abb. 240: Nr. 93, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Rote und weiße Pulpa des Milzgewebes ohne weitere pathologische Veränderungen.

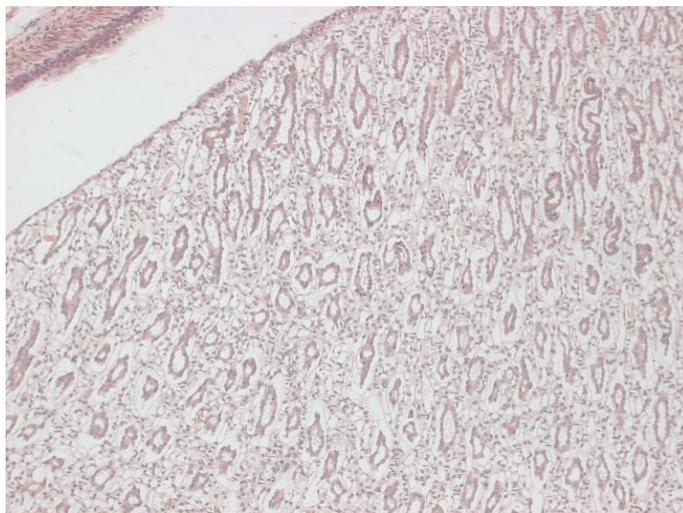


Abb. 241: Nr. 93, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Niere. Nierengewebe (hier: Markkegel) mit einer geringen akuten Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

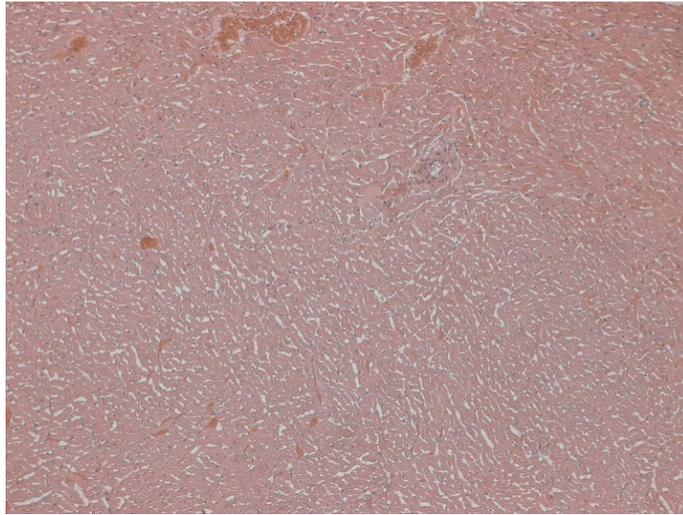


Abb. 242: Nr.74, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Herzmuskel. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

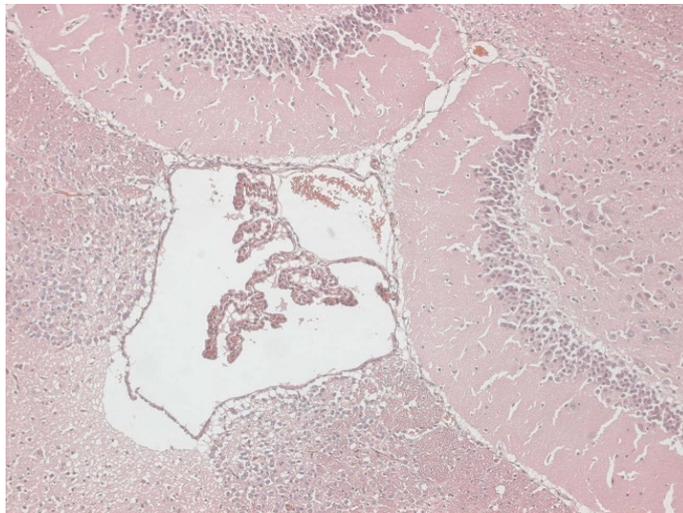


Abb. 243: Nr. 74, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Hirn. Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus (Bildmitte) und Ependym ohne pathologische Veränderungen.

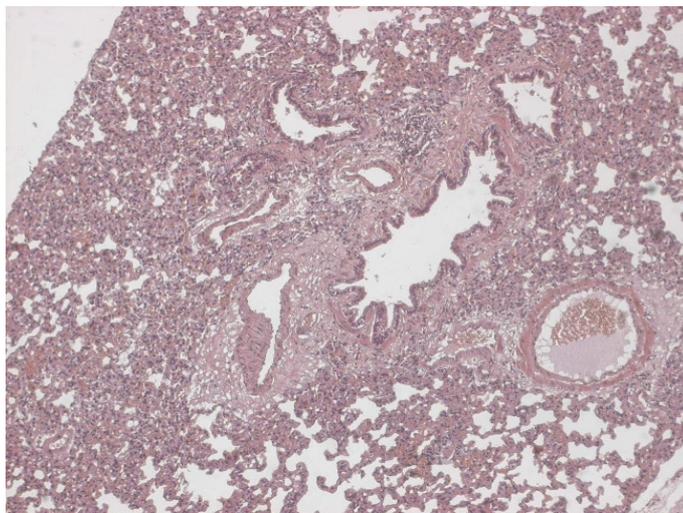


Abb. 244: Nr. 74, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Lunge. Lungengewebe mit zahlreichen Alveolen, mehreren Bronchioli und Gefäßen. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

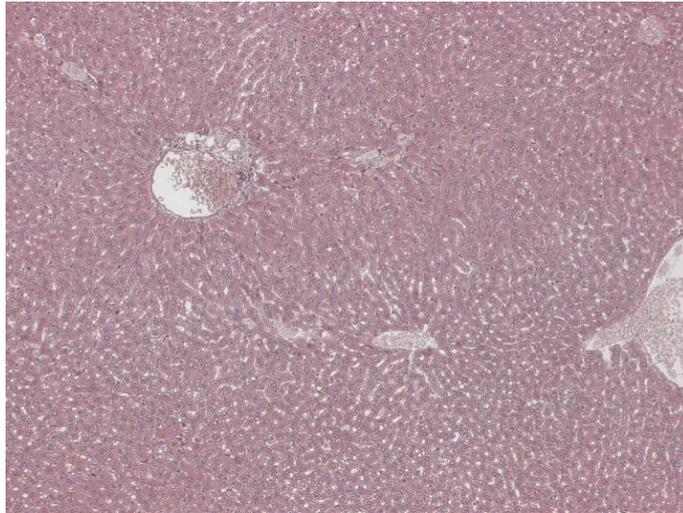


Abb. 245: Nr. 74, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Leber.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

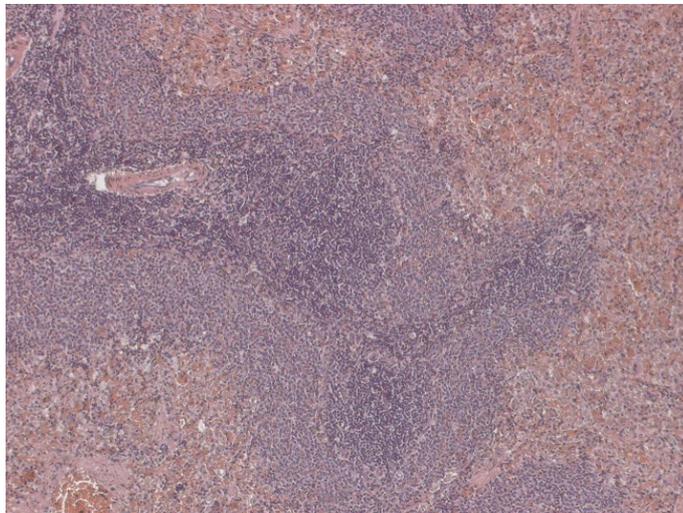


Abb. 246: Nr. 74, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Milz.
Akute Blutstauung. Rote und weiße Pulpa des Milzgewebes ohne weitere pathologische
Veränderungen.

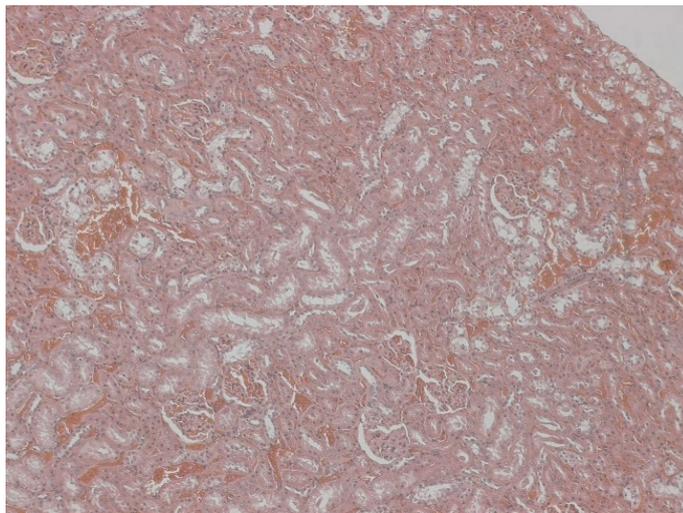


Abb. 247: Nr. 74, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Niere.
Neben einer akuten Blutstauung zeigt das Nierengewebe keine weiteren pathologischen
Veränderungen.

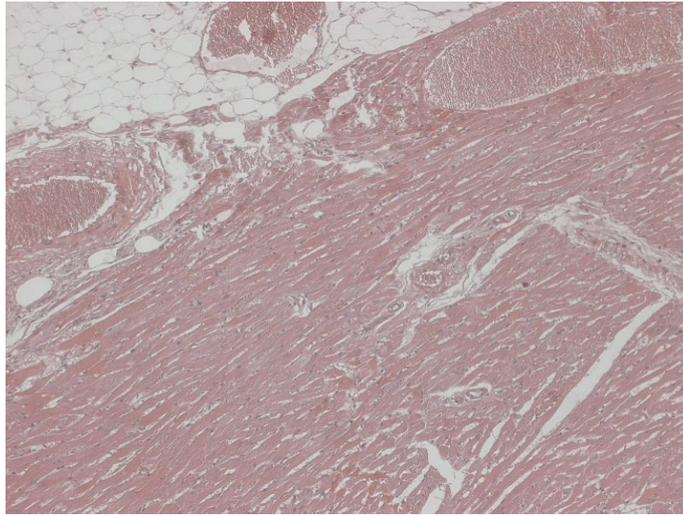


Abb. 248: Nr. 81, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe einschließlich mehreren intramuralen und subepikardialen Gefäßen (oben im Bild) ohne pathologischen Befund.

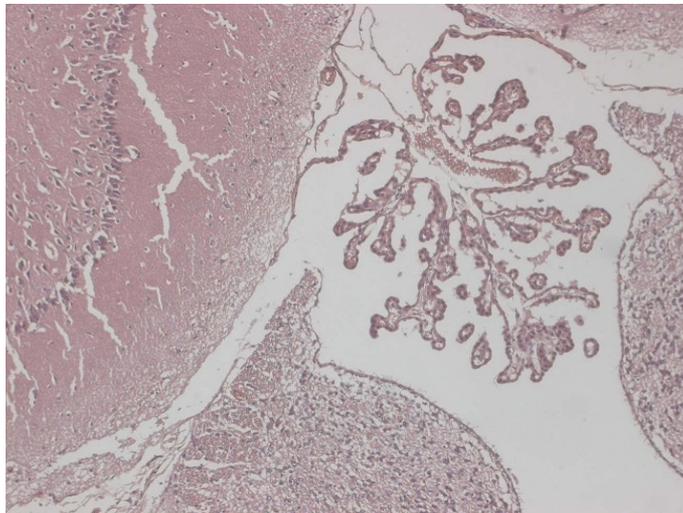


Abb. 249: Nr. 81, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Hirn. Hirngewebe inkl. Plexus chorioideus (Bildmitte rechts) ohne patholog. Veränderungen.

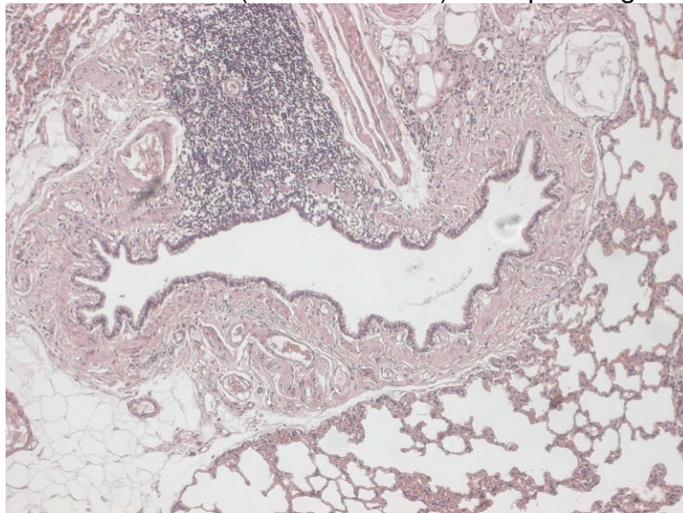


Abb. 250: Nr. 81, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Lunge. Lungengewebe ohne patholog. Befund. Das kleine Leukozyteninfiltrat im subbronchialen Bindegewebe (in Bildmitte oben) entspricht dem morpholog. Korrelat einer geringen Bronchitis.

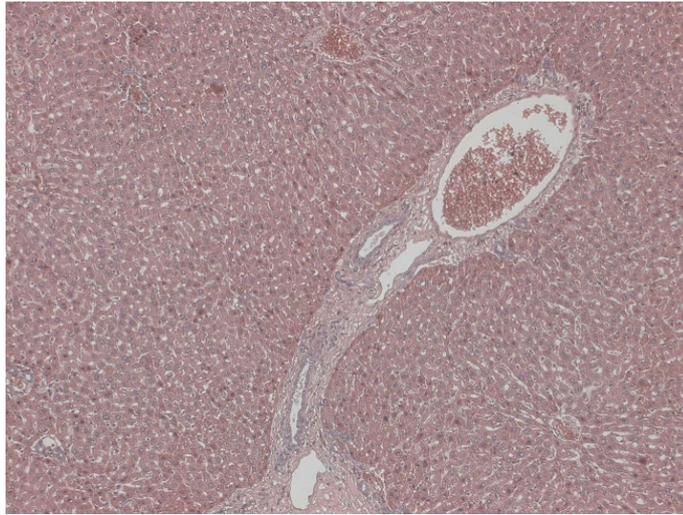


Abb. 251: Nr. 81, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

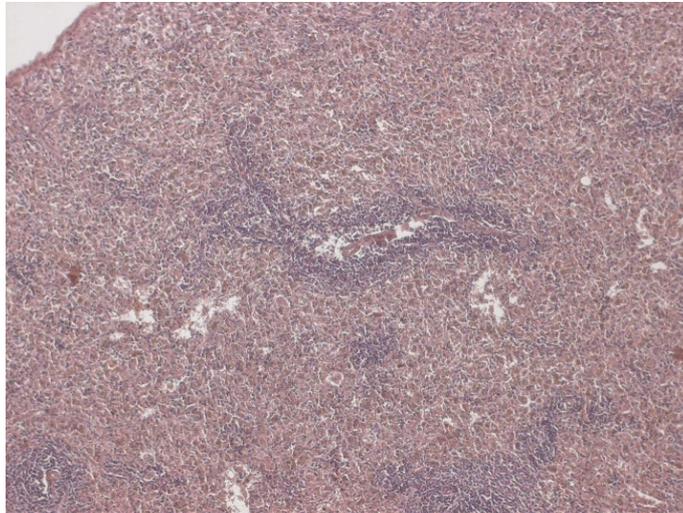


Abb. 252: Nr. 81, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

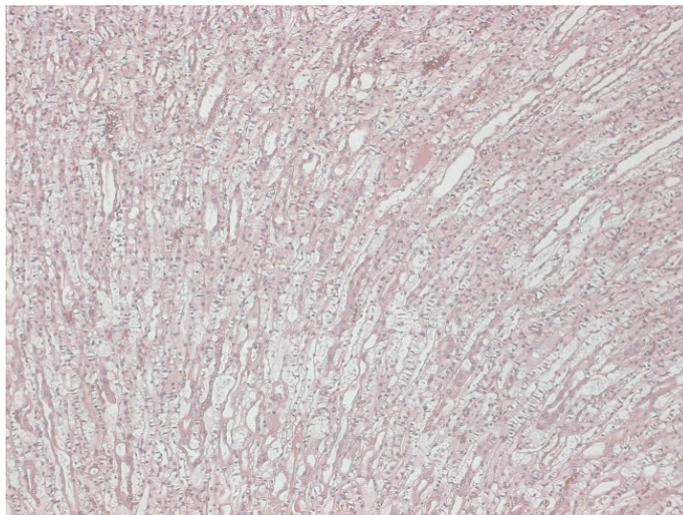


Abb. 253: Nr. 81, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Niere. Nierengewebe (hier: Nierenmark) ohne pathologischen Befund. Lediglich geringe akute Blutstauung.

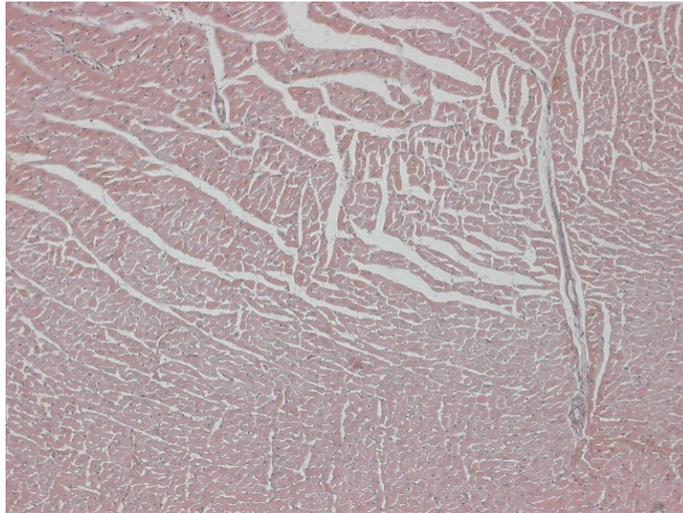


Abb. 254: Nr. 68, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 14 Monate postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

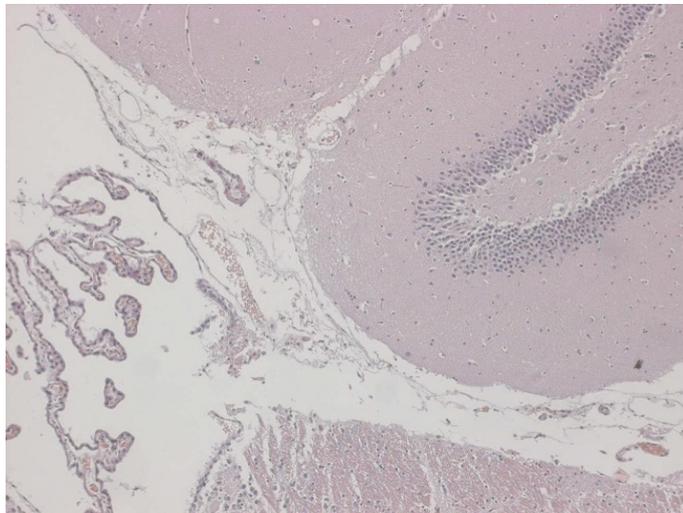


Abb. 255: Nr. 68, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 14 Monate postop., Hirn.
Hirngewebe einschließlich Plexus chorioideus (links im Bild) ohne pathologische
Veränderungen.

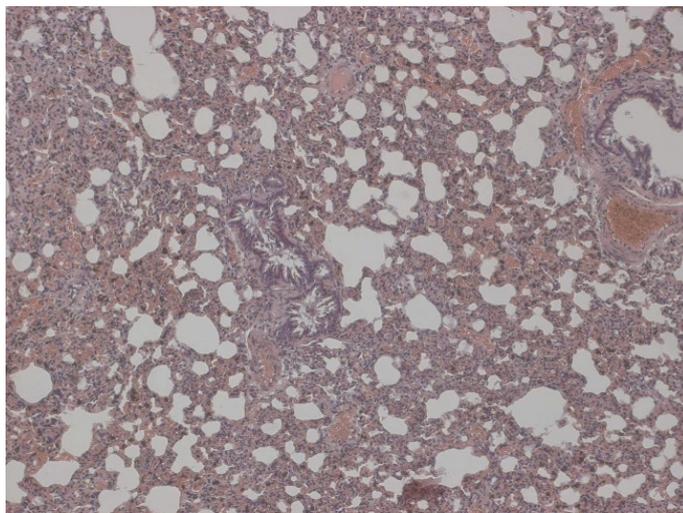


Abb. 256: Nr. 68, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 14 Monate postop., Lunge.
Akute Blutstauung. Lungengewebe ohne weitere pathologische Befunde.

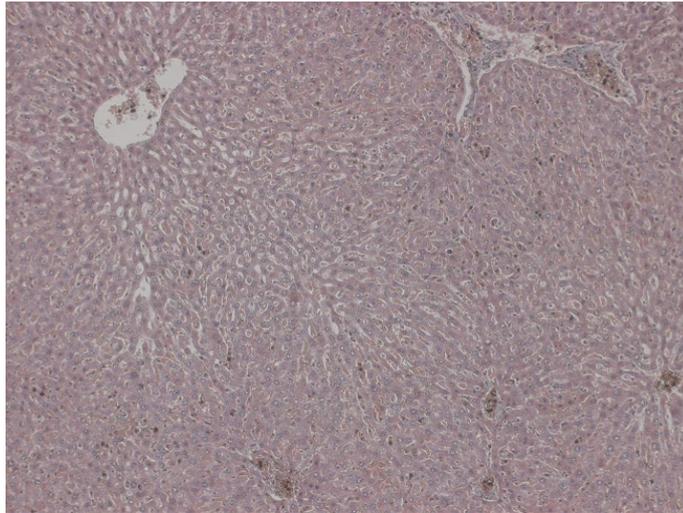


Abb. 257: Nr. 68, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 14 Monate postop., Leber. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 258: Nr. 68, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 14 Monate postop., Milz. Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

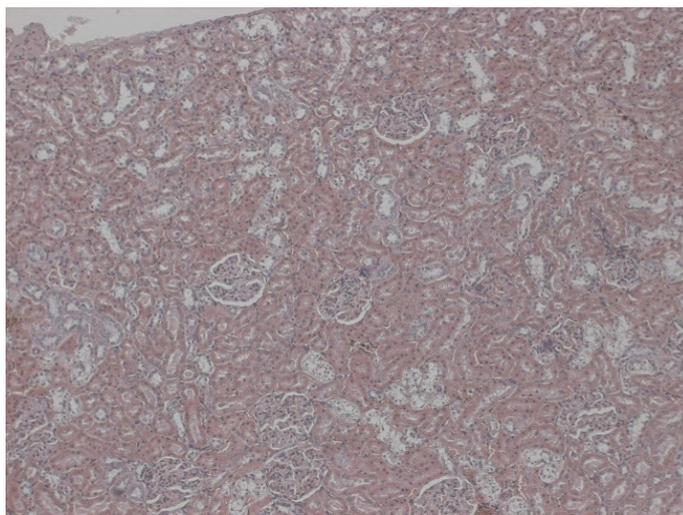


Abb. 259: Nr. 68, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 14 Monate postop., Niere. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

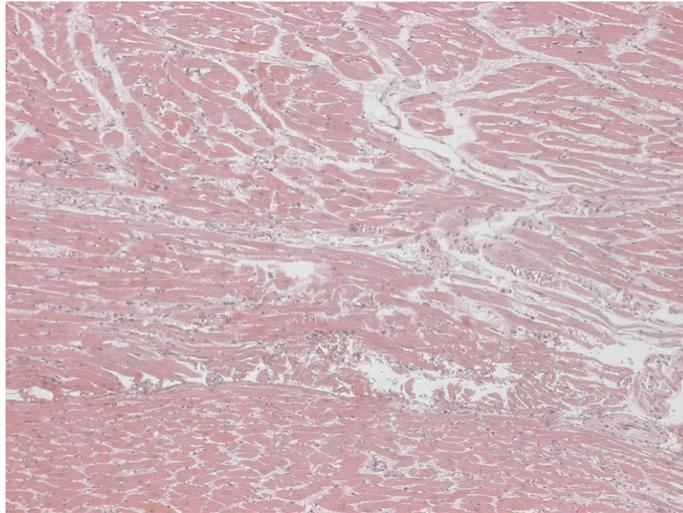


Abb. 260: Nr. 84, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 16 Monate postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

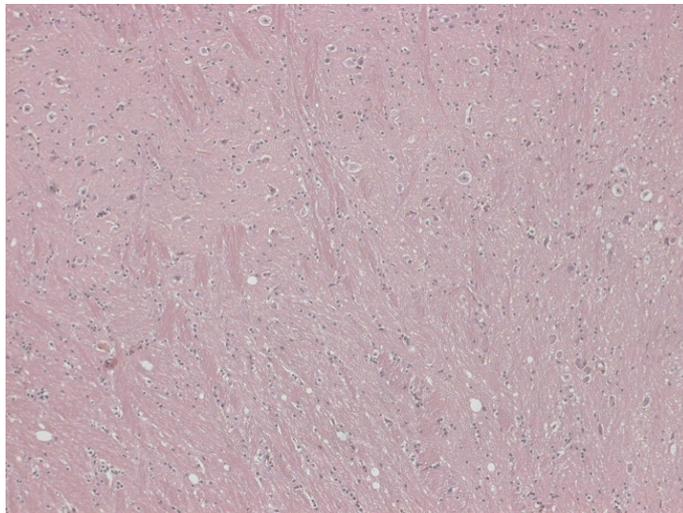


Abb. 261: Nr. 68, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 16 Monate postop., Hirn.
Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

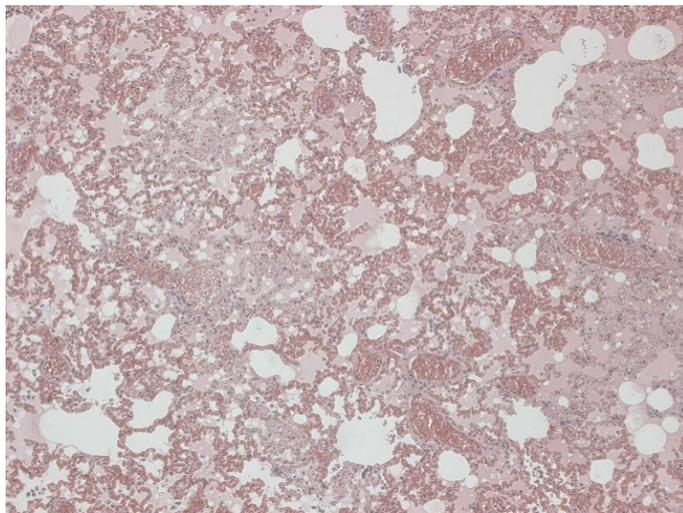


Abb. 262: Nr. 84, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 16 Monate postop., Lunge.
Akute Blutstauung. Mäßiges Lungenödem. Kein weiterer pathologischer Befund.

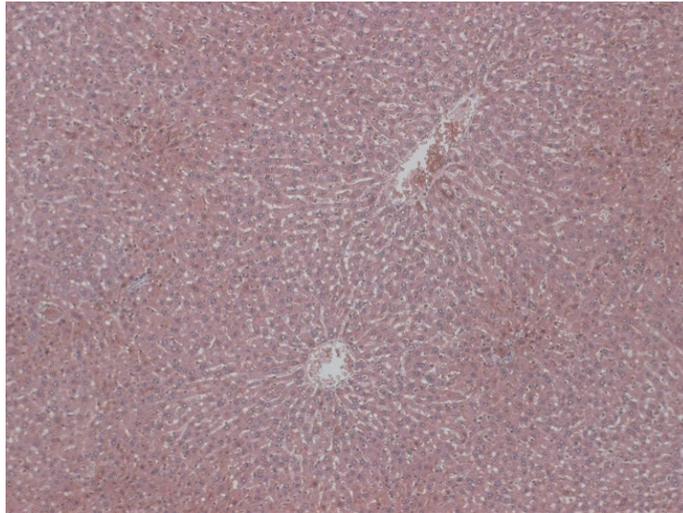


Abb. 263: Nr. 84, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 16 Monate postop., Leber. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 264: Nr. 84, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 16 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

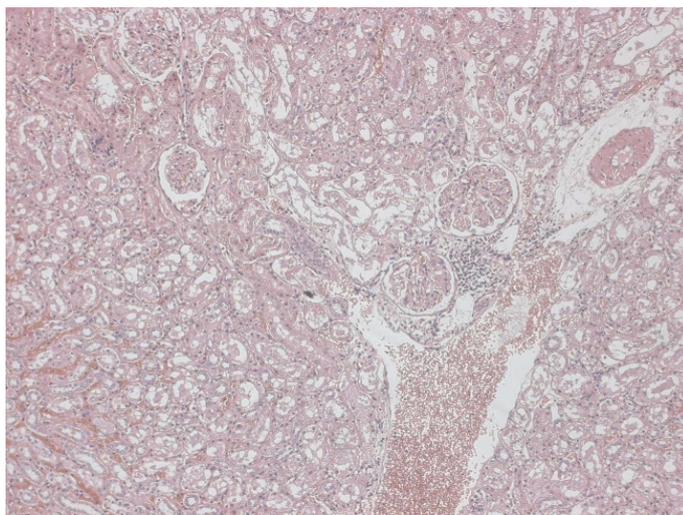


Abb. 265: Nr. 84, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 16 Monate postop., Niere. Neben einer akuten Blutstauung der renalen Gefäße keine weiteren pathologischen Veränderungen.

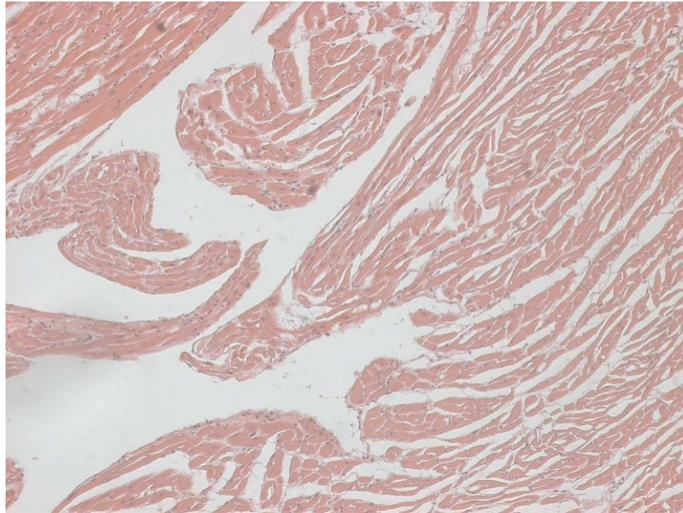


Abb. 266: Nr. 86, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringen degenerativen Veränderungen. Kein weiterer pathologischer Befund.

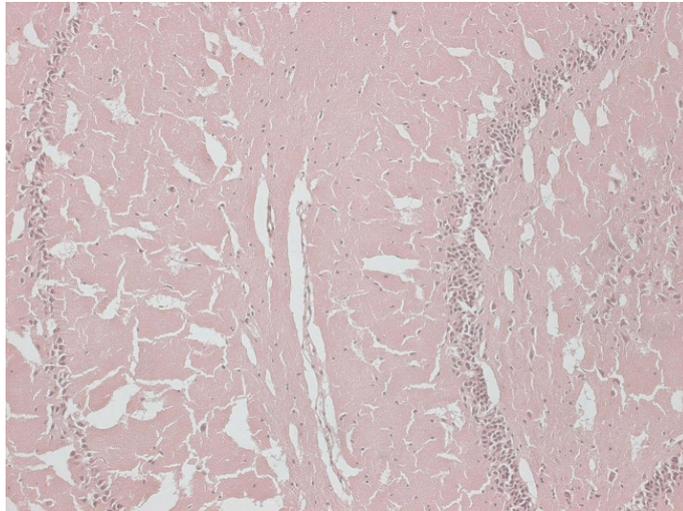


Abb. 267: Nr. 86, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

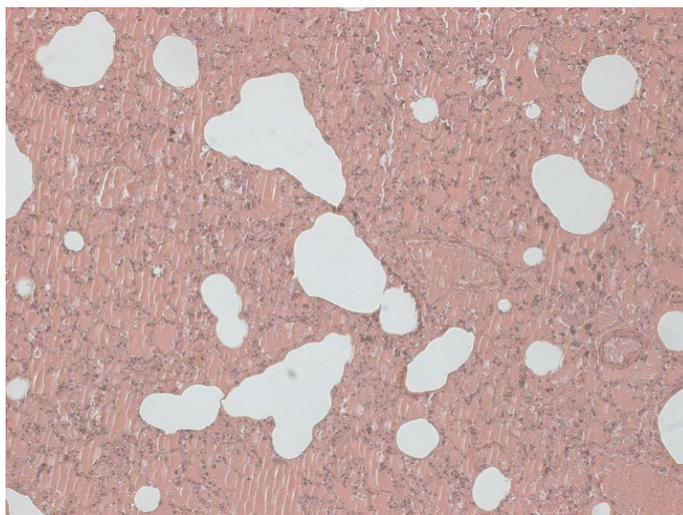


Abb. 268: Nr. 86, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Lunge. Akute Blutstauung sowie mittelgradiges Lungenödem. Nur noch wenige belüftete Alveolen. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

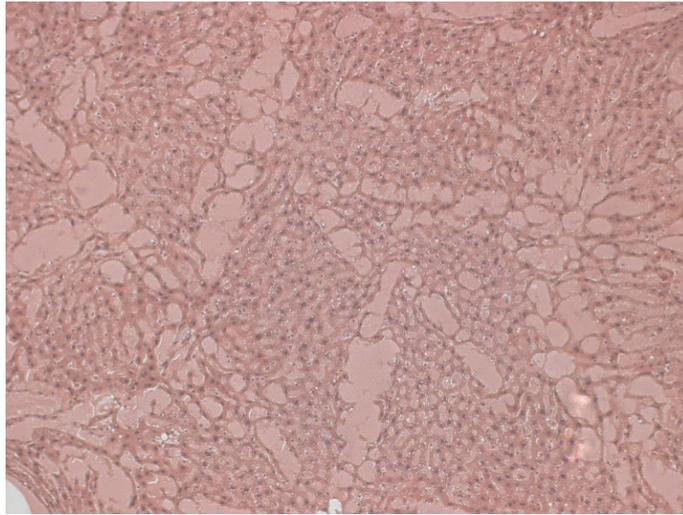


Abb. 269: Nr. 86, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 270: Nr. 86, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

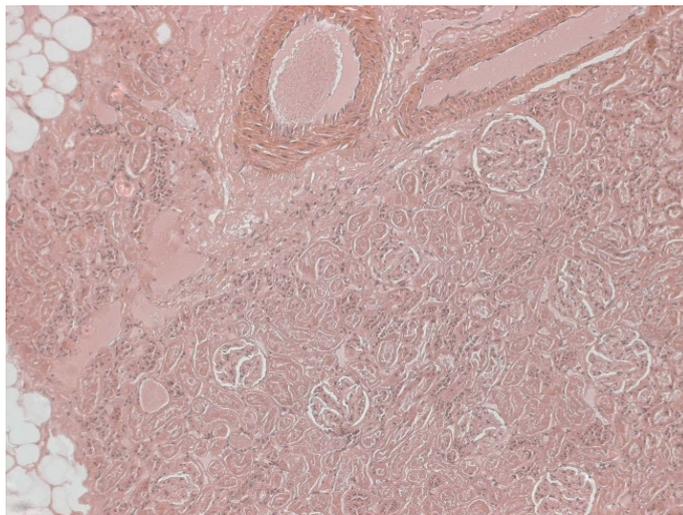


Abb. 271: Nr. 86, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Niere. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

3.3.5 Gelatine-Gruppe

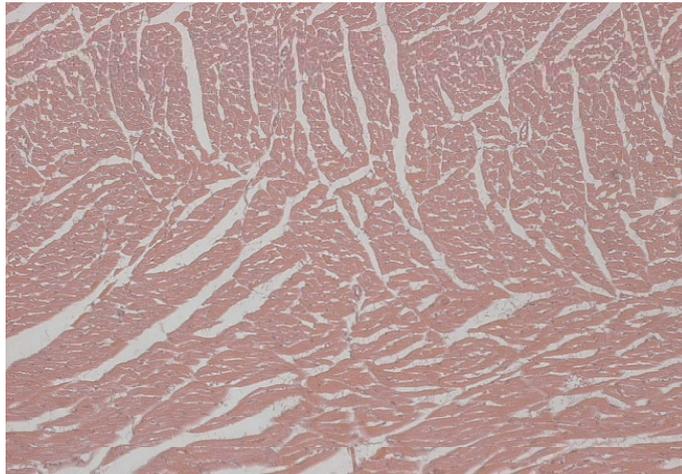


Abb. 272: Nr. 58, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologischen Befund.

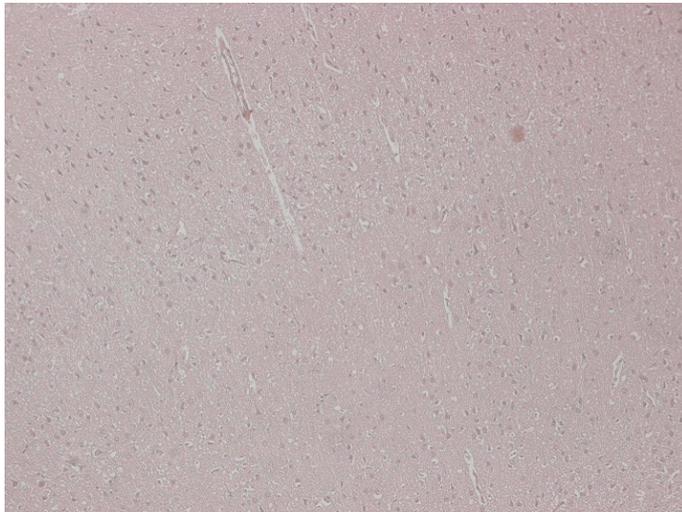


Abb. 273: Nr. 58, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop, Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

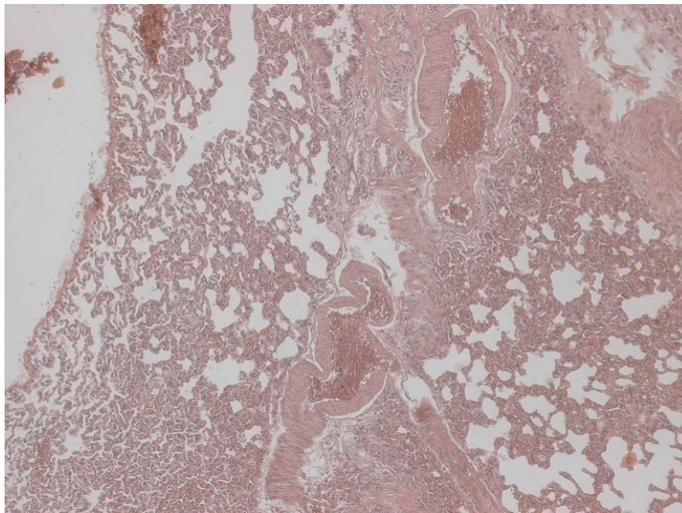


Abb. 274: Nr. 58, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Lunge. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

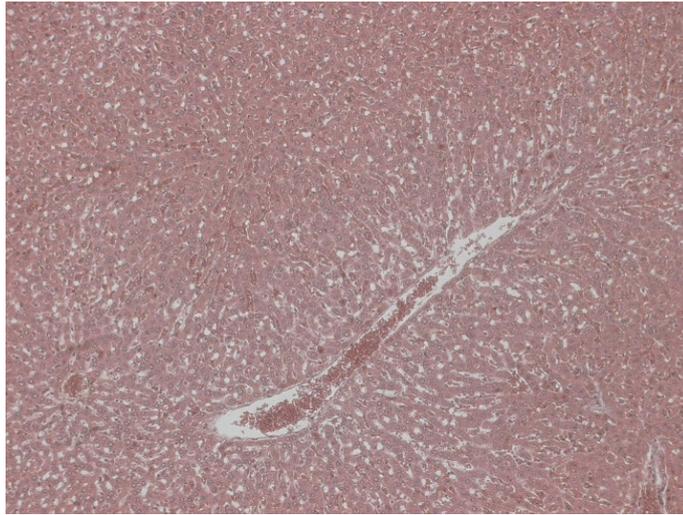


Abb. 275: Nr. 58, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Leber.
Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

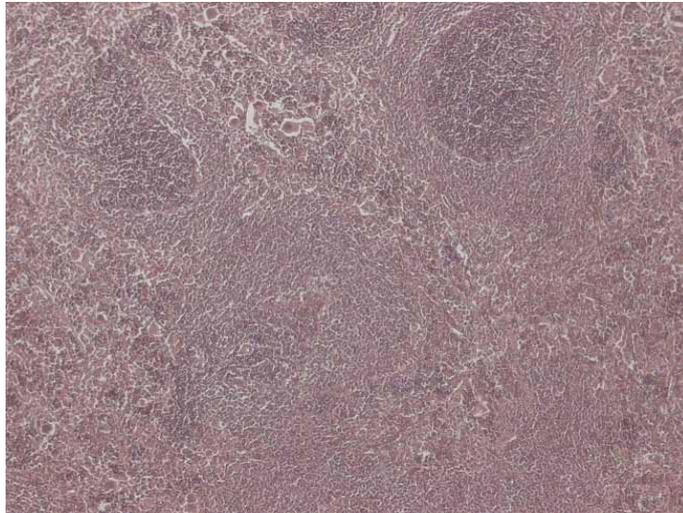


Abb. 276: Nr. 58, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Milz.
Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

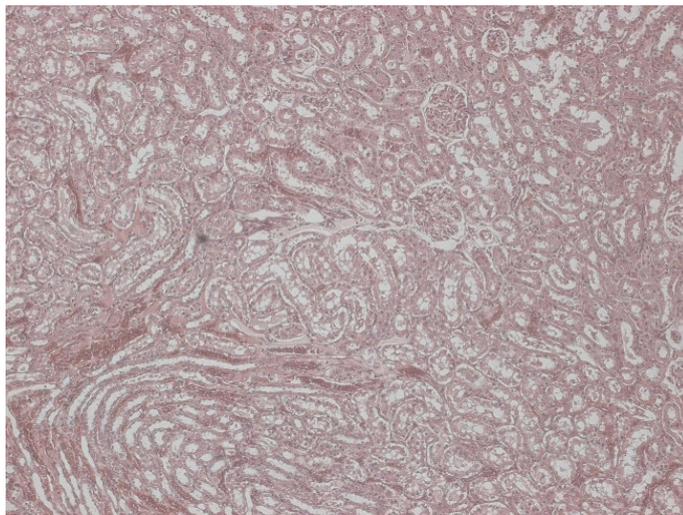


Abb. 277: Nr. 58, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche postop., Niere.
Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

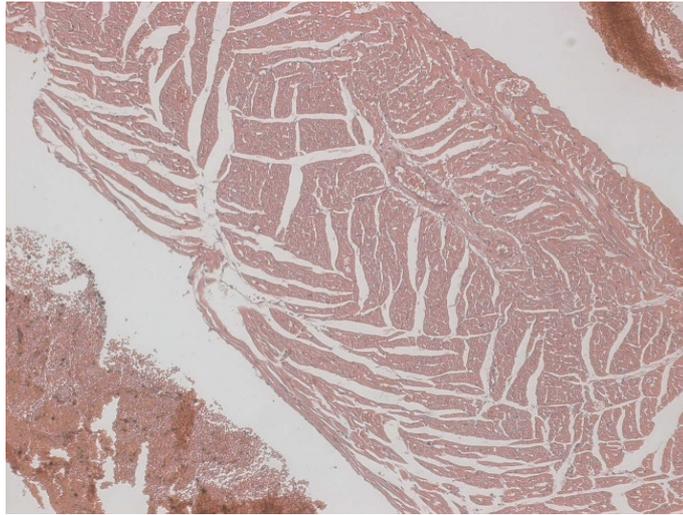


Abb. 278: Nr. 56, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen. Oben rechts und unten links im Bild Blutbestandteile.

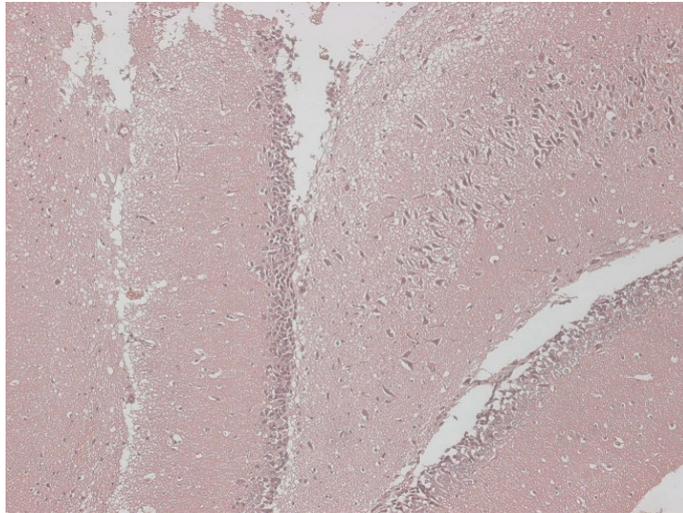


Abb. 279: Nr. 56, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

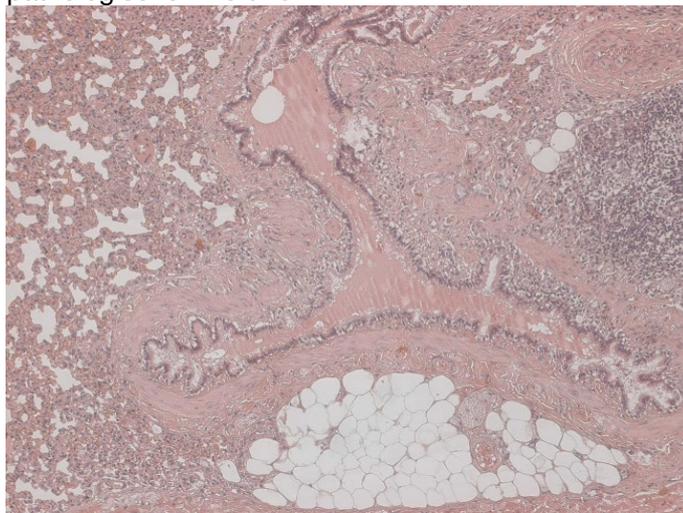


Abb. 280: Nr. 56, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Lunge. Akute Blutstauung. Schleimretention im zentral im Bild gelegenen Bronchus. Rechts im Bild eine Leukozyteninfiltration im subbronchialen Weichgewebe als morphologisches Korrelat einer uncharakteristischen Entzündung, bspw. einer chronisch-unspezifischen Bronchitis. Keine weiteren pathologischen Befunde.

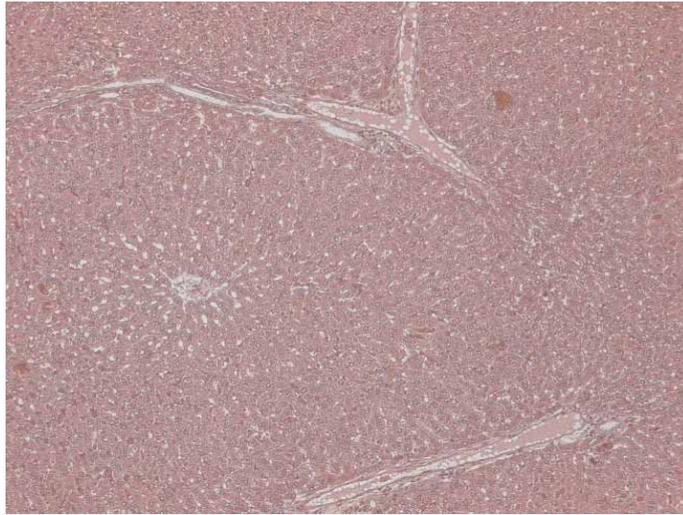


Abb. 281: Nr. 56, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Leber. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

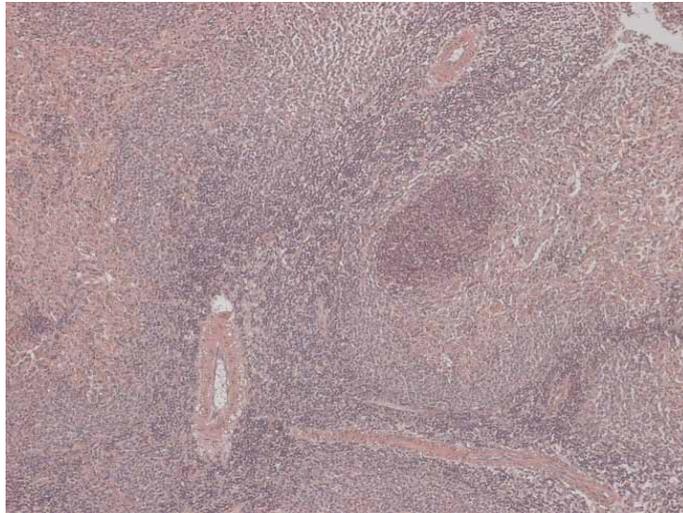


Abb. 282: Nr. 56, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Milz. Neben einer akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Befunde.

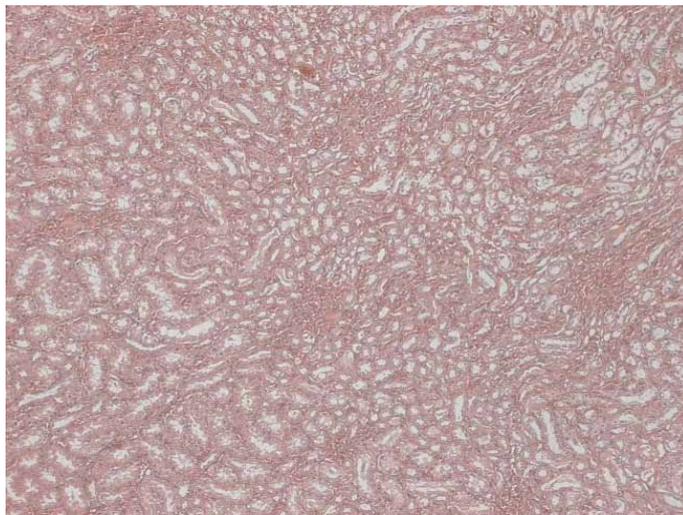


Abb. 283: Nr. 56, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat postop., Niere. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

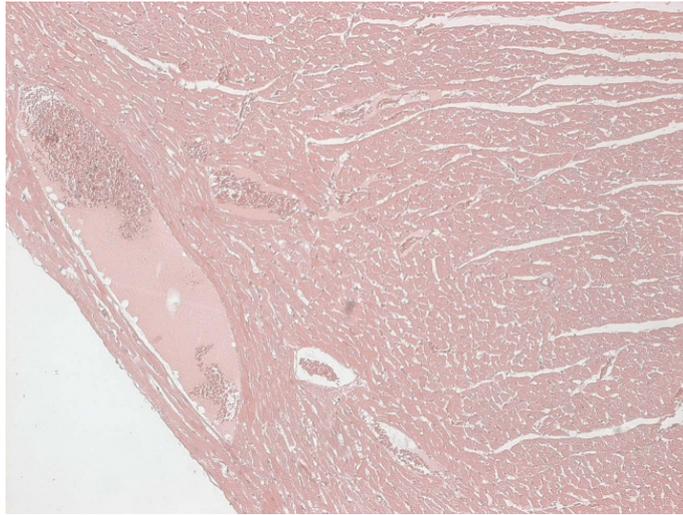


Abb. 284: Nr. 35, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Herzmuskel.
Herzmuskelgewebe einschließlich intramuraler Gefäße ohne pathologischen Befund.

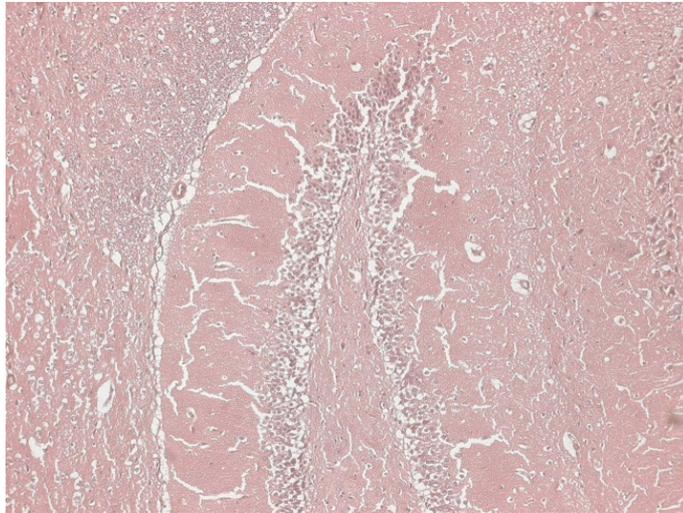


Abb. 285: Nr. 35, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Hirn.
Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

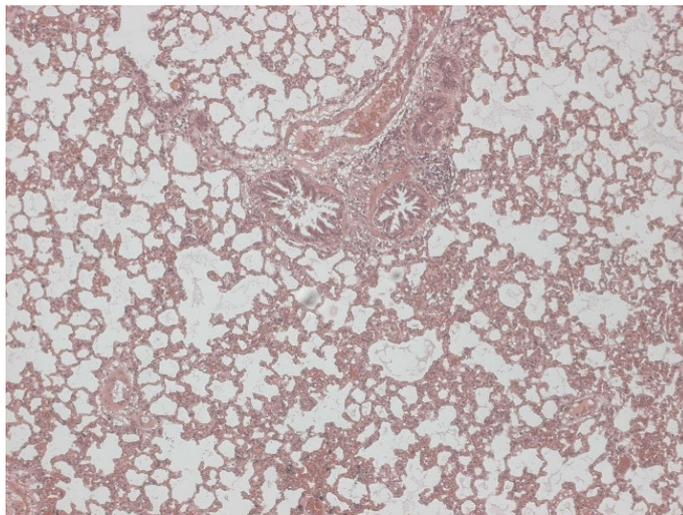


Abb. 286: Nr. 35, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Lunge.
Lungengewebe mit geringer akuter Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

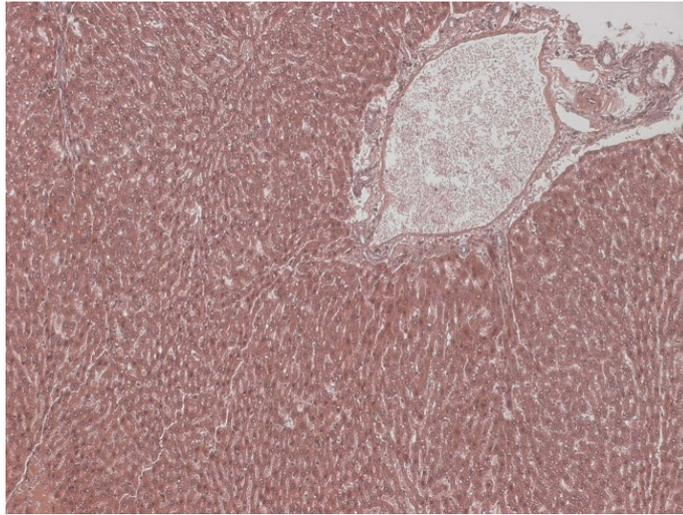


Abb. 287: Nr. 35, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund. Rechts oben im Bild ein Portalfeld mit Gefäßen und Gallengängen.



Abb. 288: Nr. 35, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

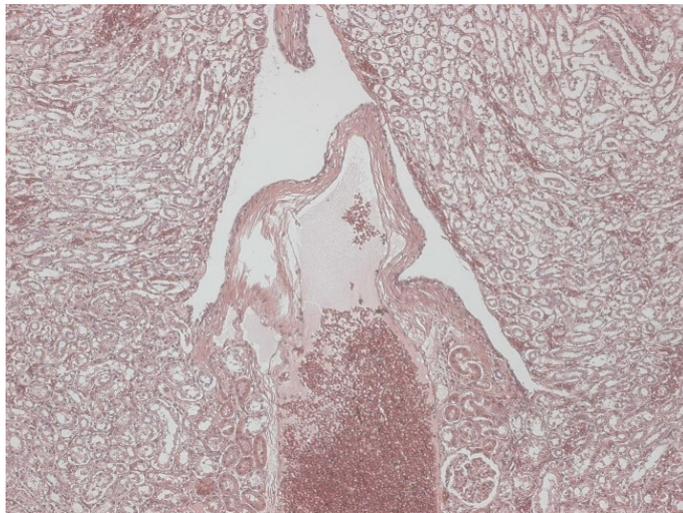


Abb. 289: Nr. 35, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Niere. Nierengewebe (hier: Markkegelbereich) ohne pathologischen Befund. Lediglich geringe akute Blutstauung.

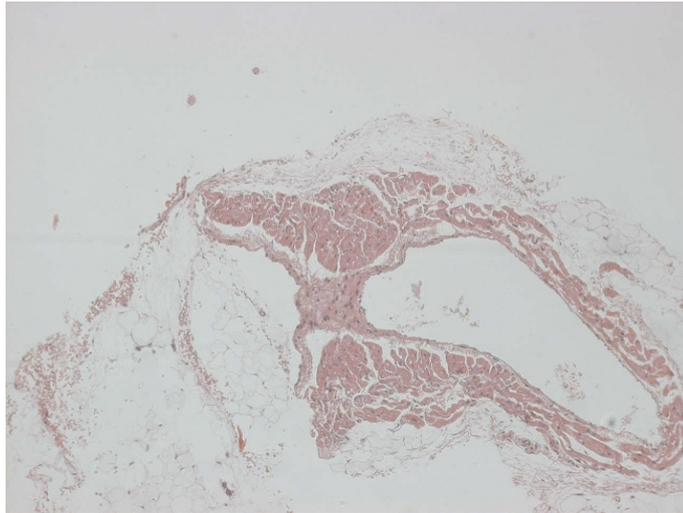


Abb. 290: Nr. 6, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe einschließlich Gefäße ohne pathologischen Befund.

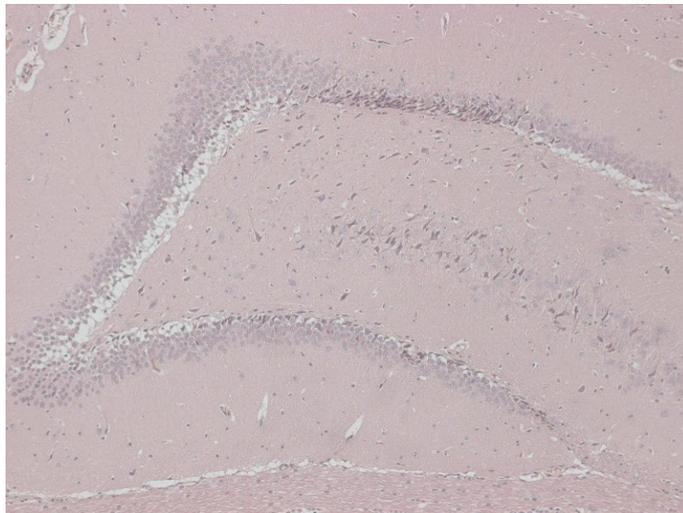


Abb. 291: Nr. 6, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

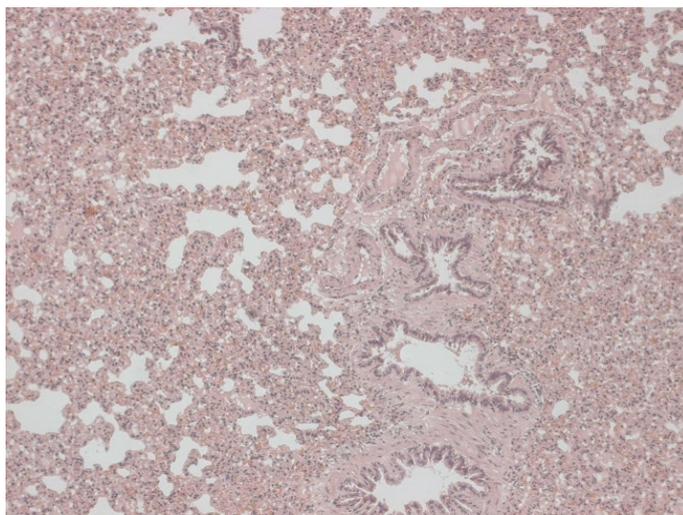


Abb. 292: Nr. 6, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Lunge. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

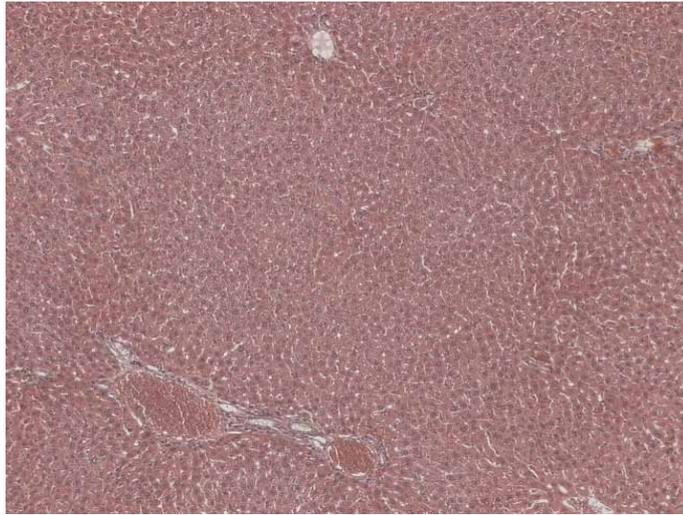


Abb. 293: Nr. 6, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Leber. Neben einer akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

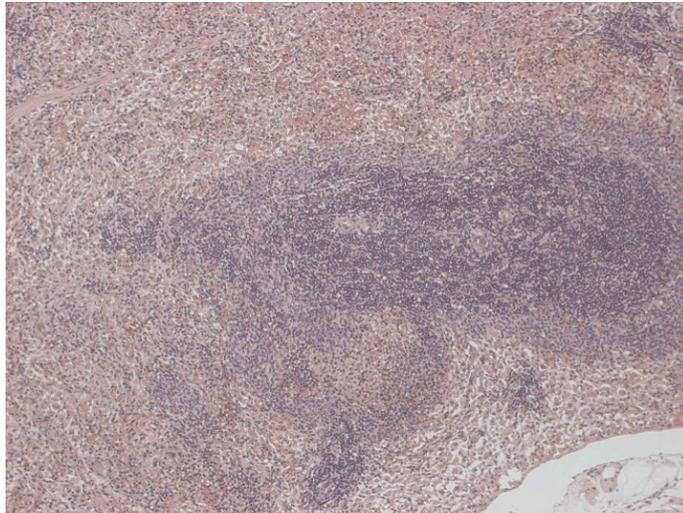


Abb. 294: Nr. 6, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Milz. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

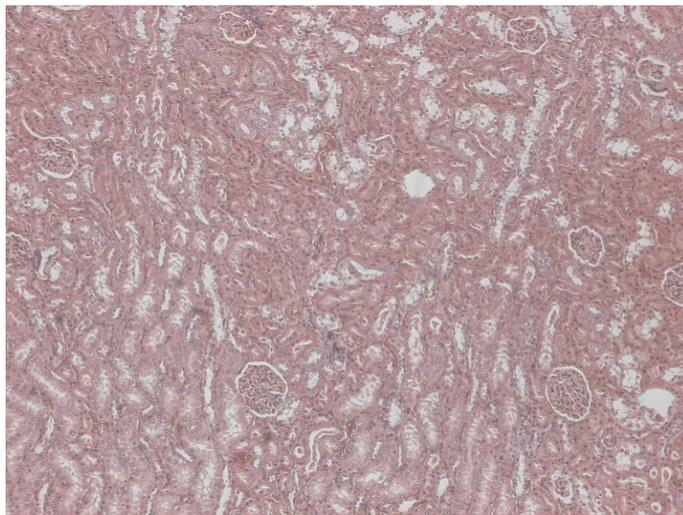


Abb. 295: Nr. 6, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate postop., Niere. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

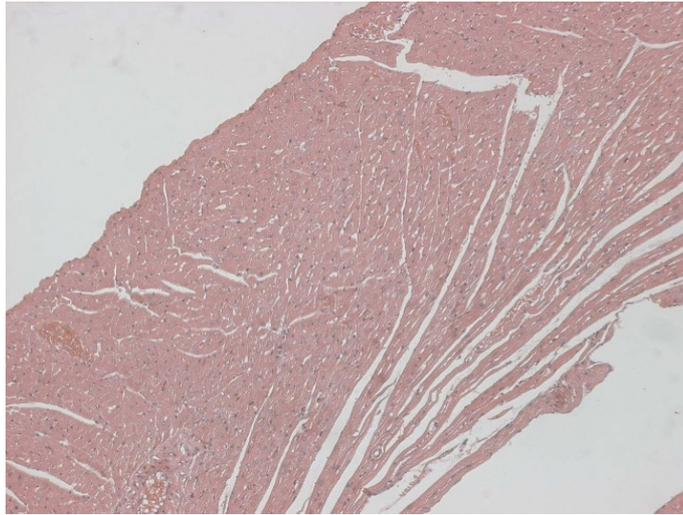


Abb. 296: Nr. 39, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

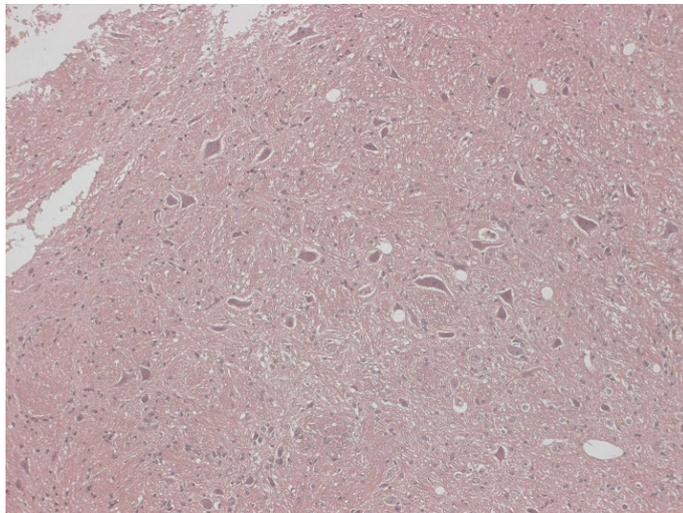


Abb. 297: Nr. 39, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Hirn. Hirngewebe mit zahlreichen Ganglienzellen. Kein pathologischer Befund.

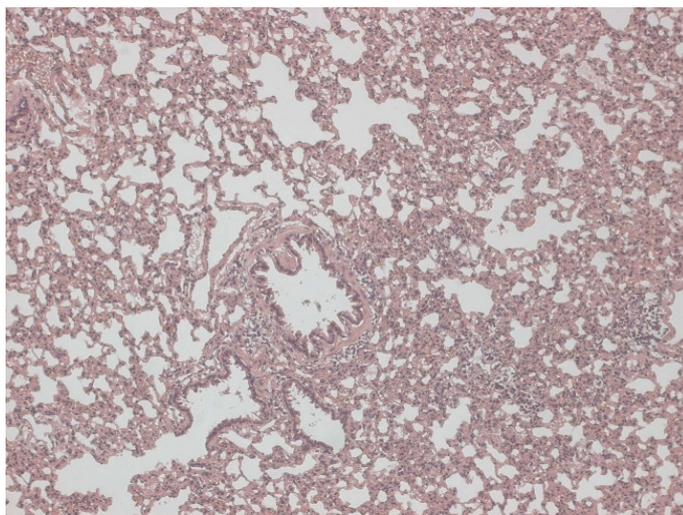


Abb. 298: Nr. 39, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Lunge. Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

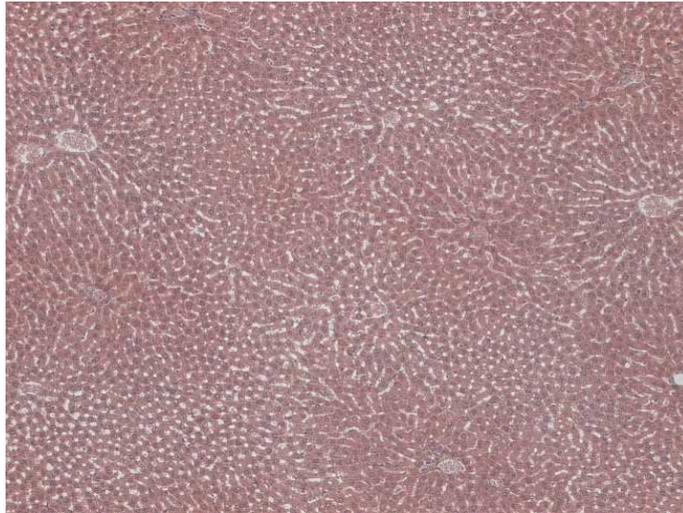


Abb. 299: Nr. 39, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Leber. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

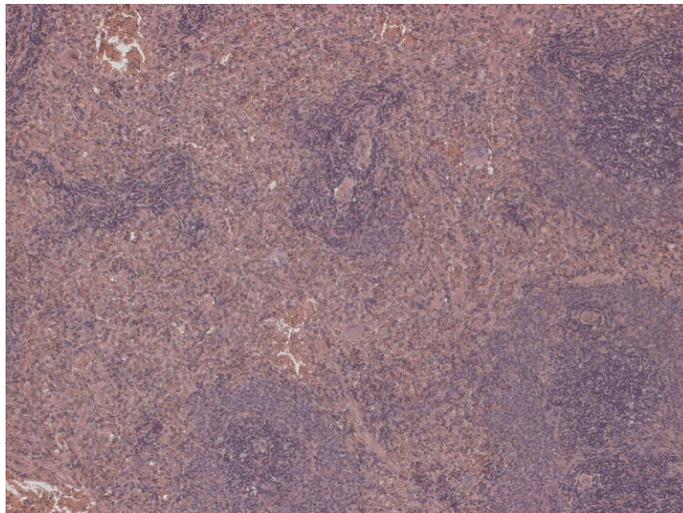


Abb. 300: Nr. 39, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Milz. Neben einer akuten Blutstauung zeigen rote und weiße Pulpa des Milzgewebes keine weiteren pathologischen Veränderungen.

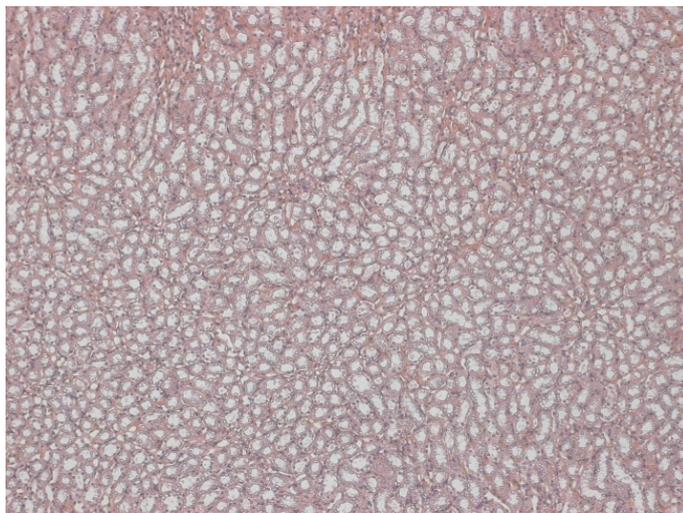


Abb. 301: Nr. 39, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate postop., Niere. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

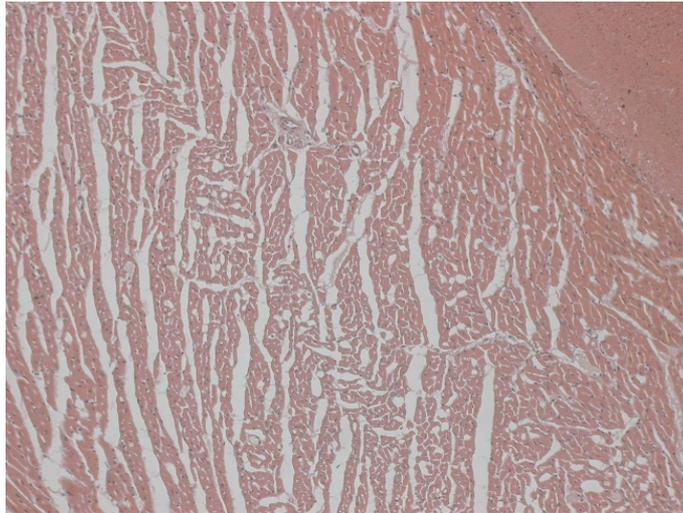


Abb. 302: Nr. 47, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 21 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringen degenerativen Veränderungen. Kein weiterer pathologischer Befund.

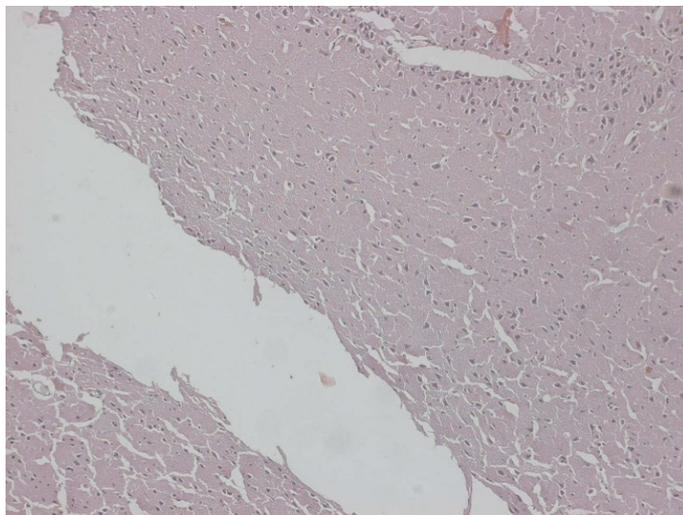


Abb. 303: Nr. 47, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 21 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

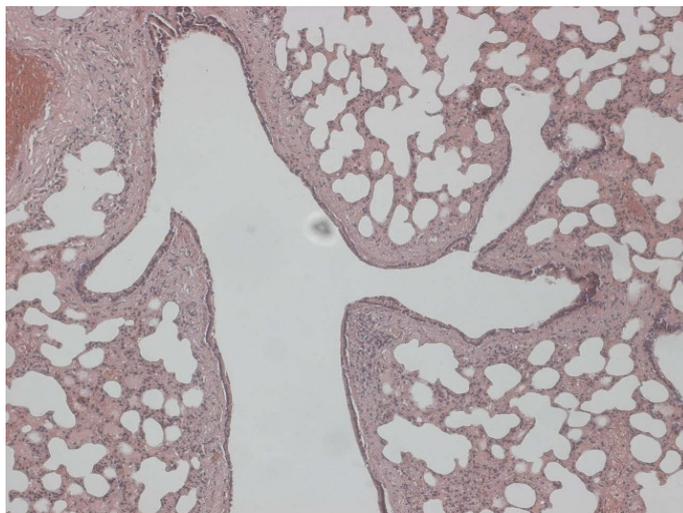


Abb. 304: Nr. 47, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 21 Monate postop., Lunge. Im Bild Lungengewebe mit einem ektatischen Bronchus. Geringe akute Blutstauung sowie geringes Ödem im Lungenparenchym. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

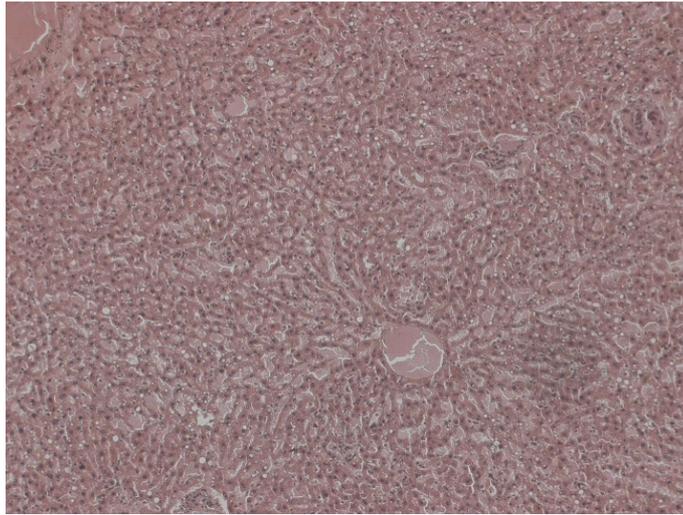


Abb. 305: Nr. 47, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 21 Monate postop., Leber. Neben einer akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

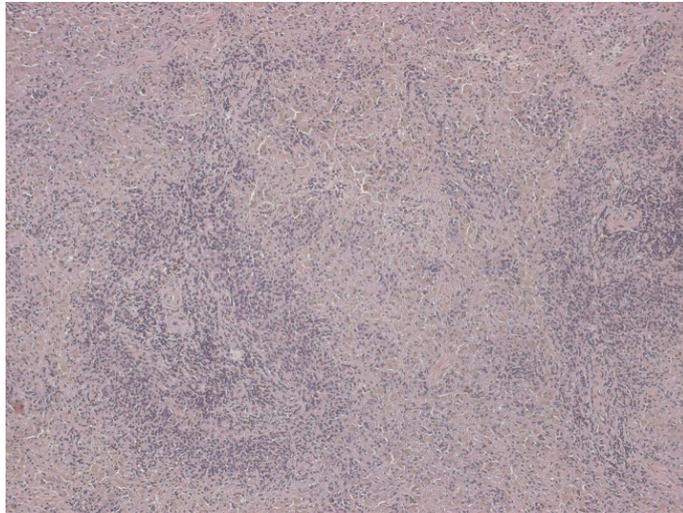


Abb. 306: Nr. 47, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 21 Monate postop., Milz. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

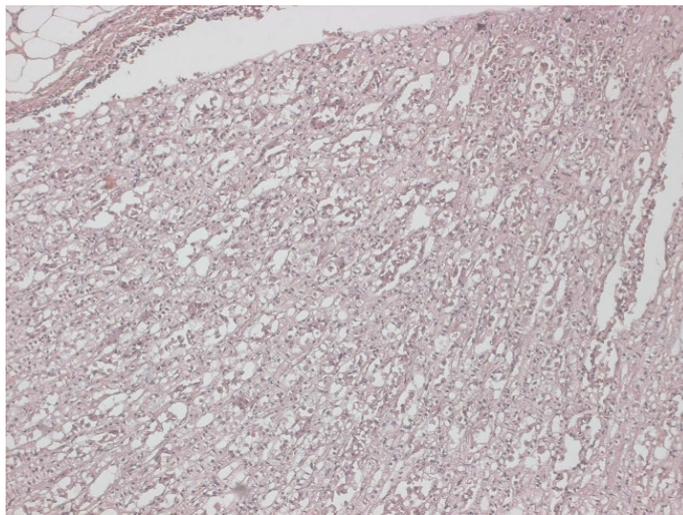


Abb. 307: Nr. 47, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 21 Monate postop., Niere. Nierengewebe (hier: Markkegel) ohne pathologische Veränderungen.

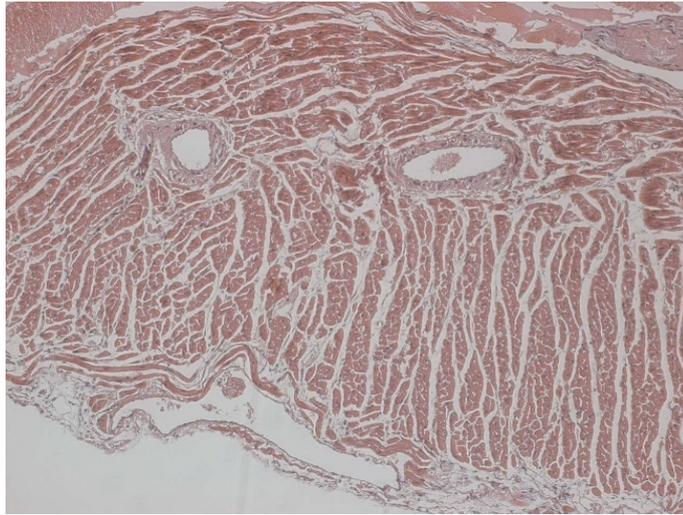


Abb. 308: Nr. 61, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit mäßigen degenerativen Veränderungen, vor allem einer diffusen Myokardfibrose. Kein weiterer pathologischer Befund.

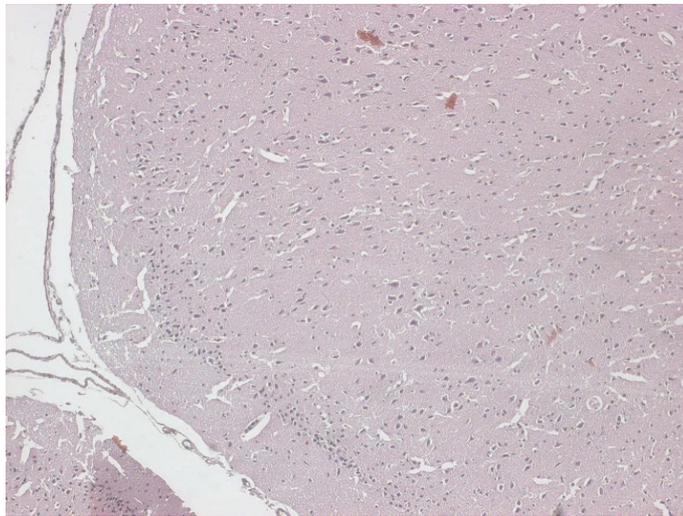


Abb. 309: Nr. 61, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

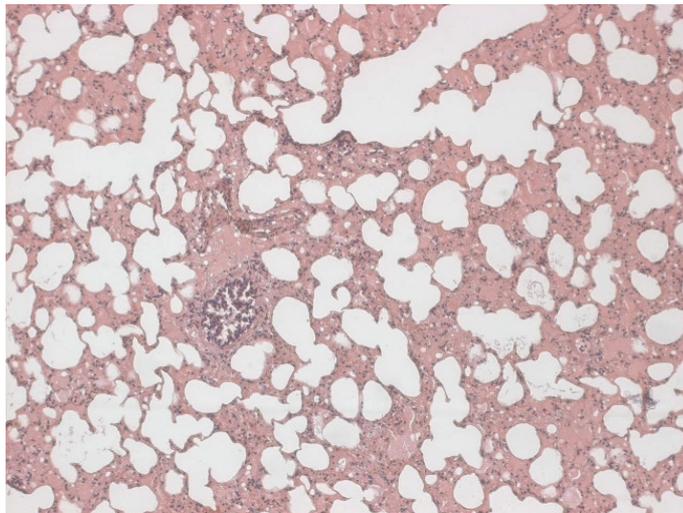


Abb. 310: Nr. 61, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Lunge. Neben einer geringen akuten Blutstauung und einem geringen Ödem keine weiteren pathologischen Veränderungen.

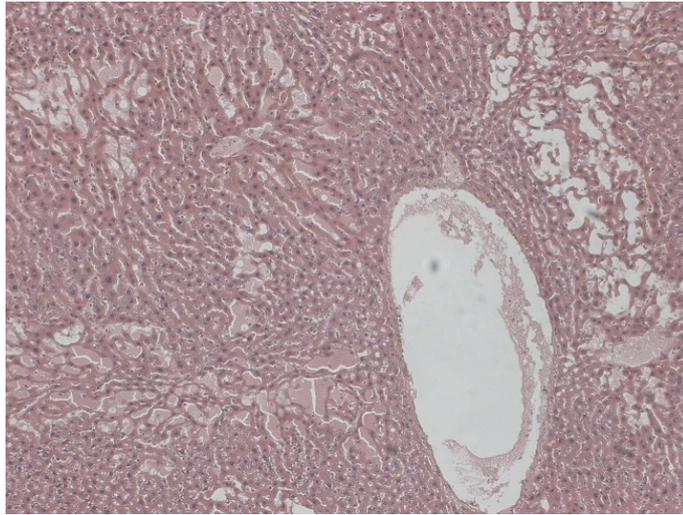


Abb. 311: Nr. 61, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Leber.
Keine weiteren pathologischen Befunde neben einer geringen akuten Blutstauung.

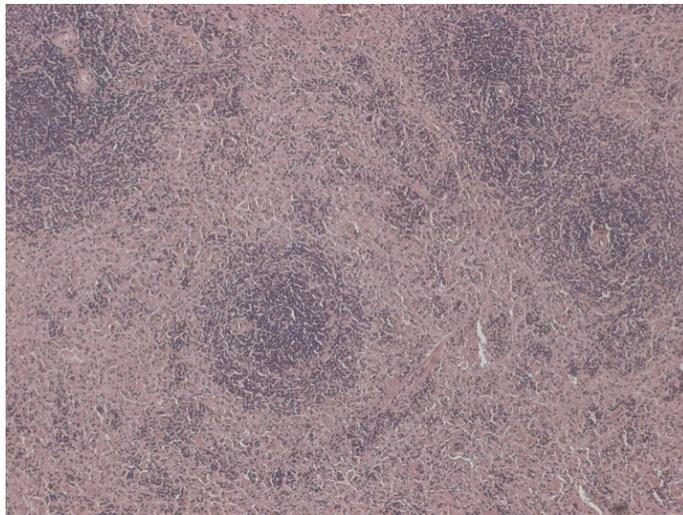


Abb. 312: Nr. 61, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Milz.
Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

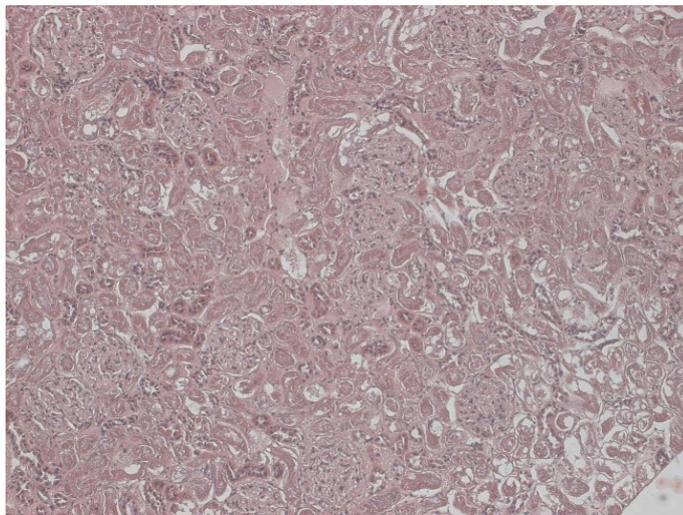


Abb. 313: Nr. 61, HE-Fbg., 40-fache Vergr., 22 Monate postop., Niere.
Geringe akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

3.3.6 Kontrollgruppe

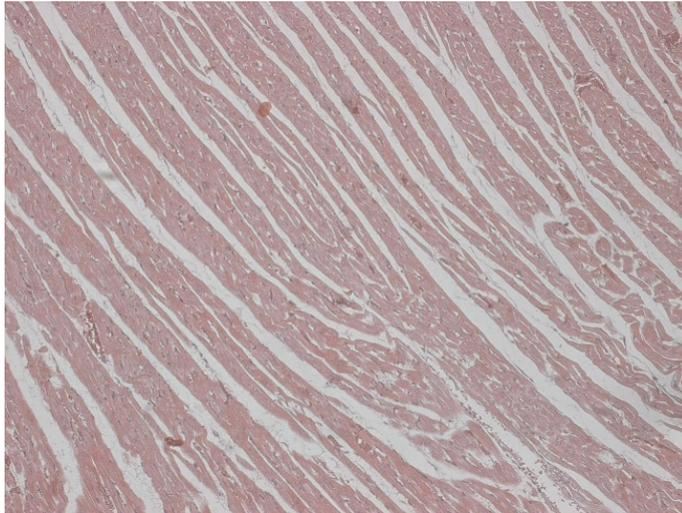


Abb. 314: Nr. 22, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit, Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

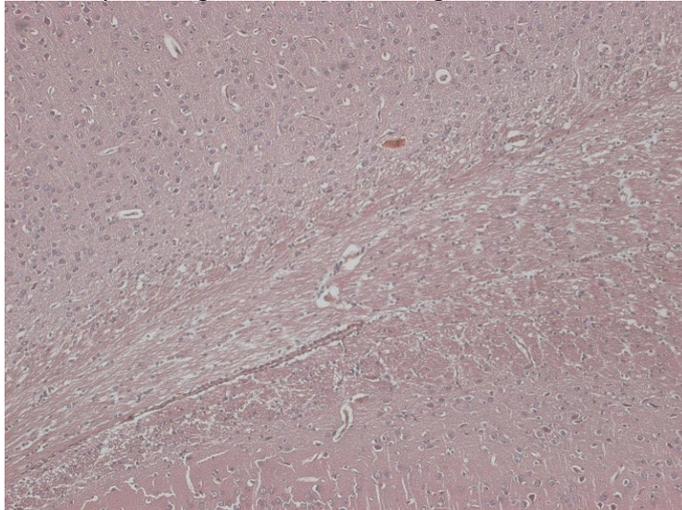


Abb. 315: Nr. 22, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

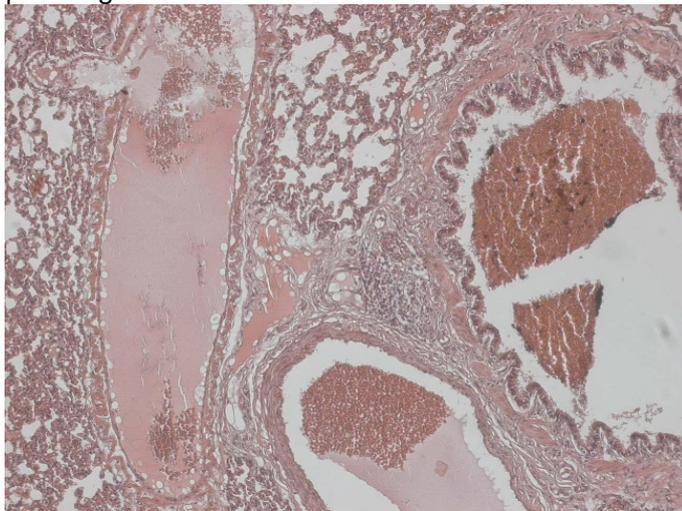


Abb. 316: Nr. 22, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit, Lunge. Akute Blutstauung. Lungengewebe mit Gefäßen, Bronchien und zahlreichen Alveolen ohne sonstige pathologische Veränderungen.

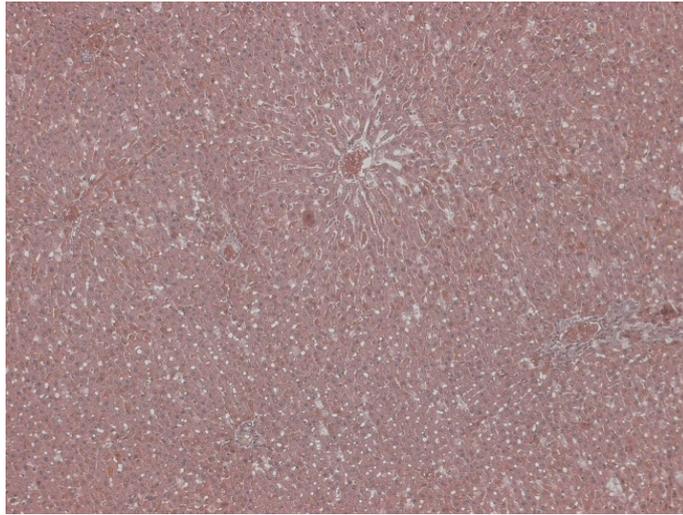


Abb. 317: Nr. 22, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit, Leber. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

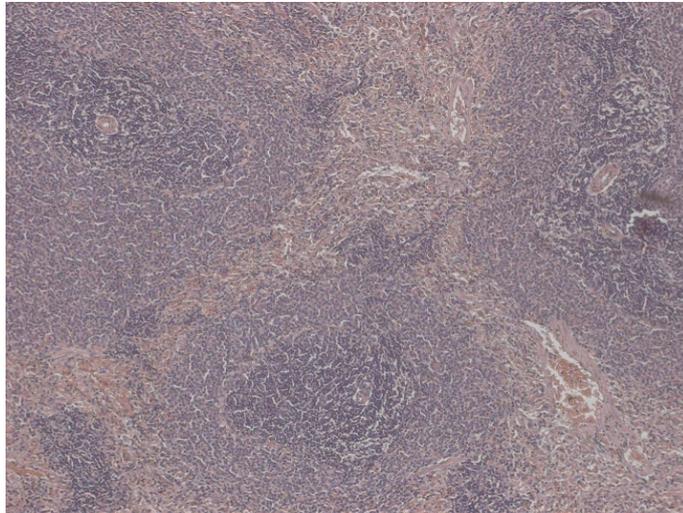


Abb. 318: Nr. 22, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit, Milz. Milzgewebe mit geringer akuter Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

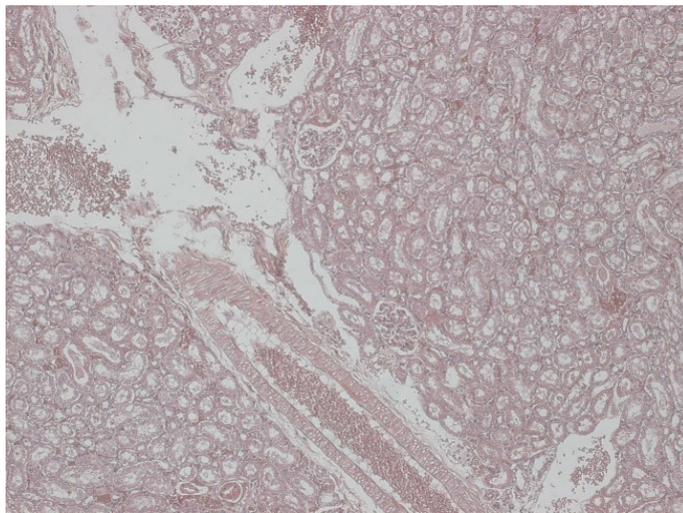


Abb. 319: Nr. 22, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Woche Kontrollzeit, Niere. Neben einer akuten Blutstauung keine weiteren pathologischen Befunde.

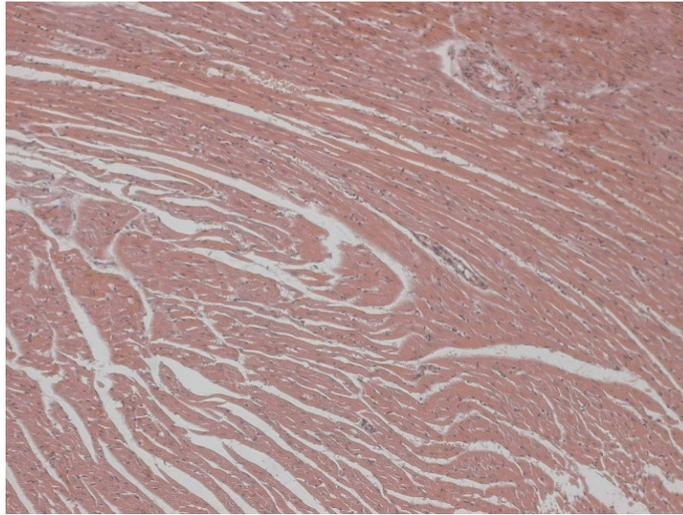


Abb. 320: Nr. 12, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit, Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

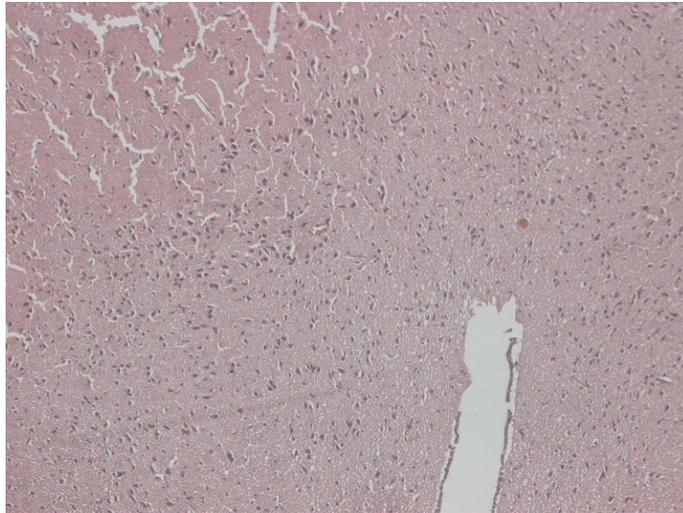


Abb. 321: Nr. 12, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

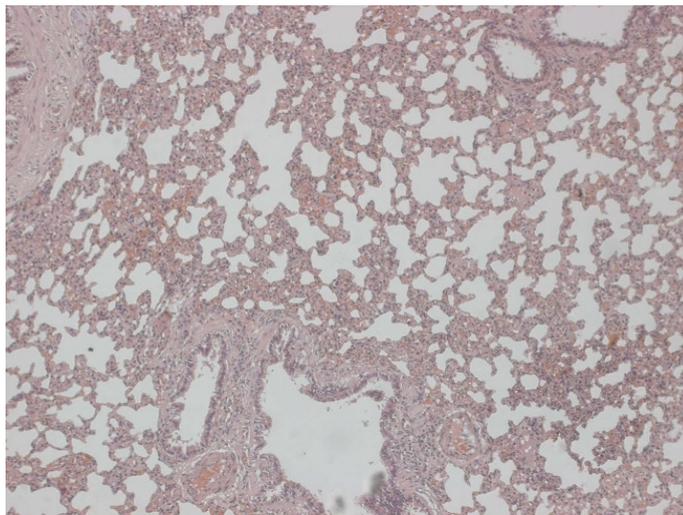


Abb. 322: Nr. 12, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit, Lunge. Geringe akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

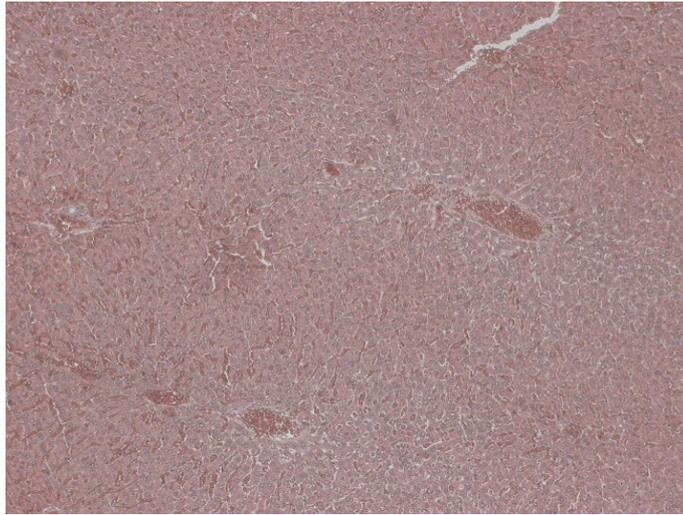


Abb. 323: Nr. 12, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit, Leber. Neben einer akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.



Abb. 324: Nr. 12, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit, Milz. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

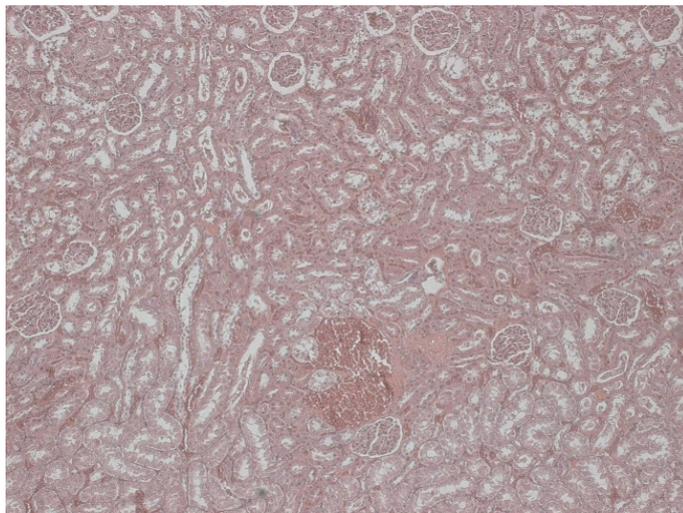


Abb. 325: Nr. 12, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 1 Monat Kontrollzeit, Niere. Außer einer akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

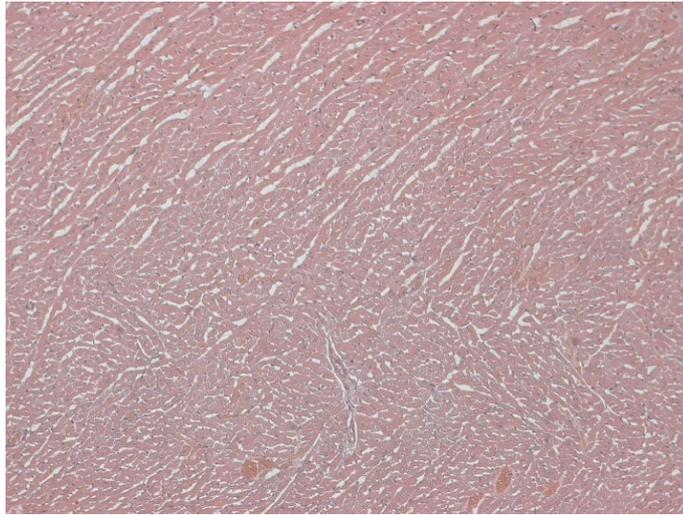


Abb. 326: Nr. 8, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit, Herzmuskel. Herzmuskelgewebe ohne pathologische Veränderungen.

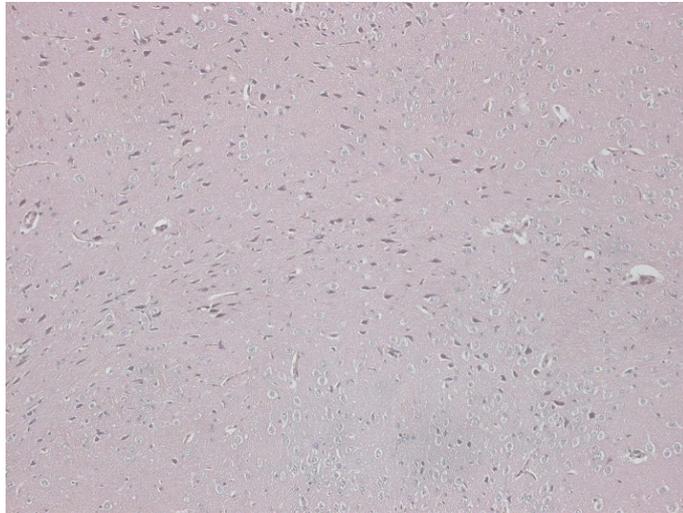


Abb. 327: Nr. 8, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

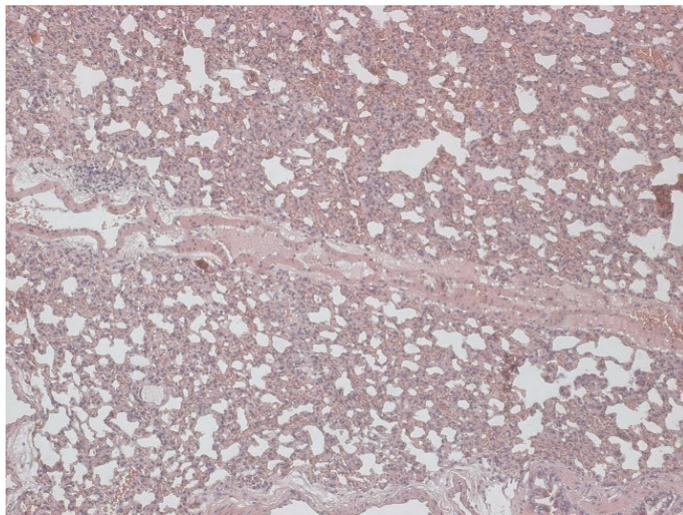


Abb. 328: Nr. 8, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit, Lunge. Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

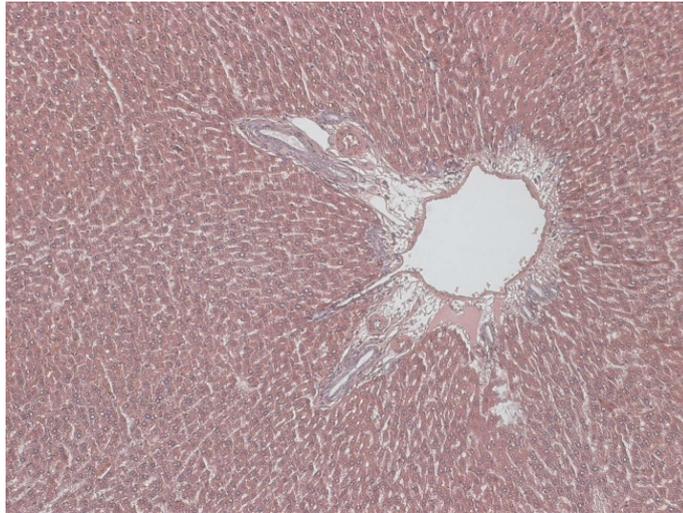


Abb. 329: Nr. 8, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit, Leber. Lebergewebe einschließlich in Bildmitte erfasstem Portalfeld mit Gefäßen und kleinen intrahepatischen Gallengängen. Keine pathologische Veränderungen.



Abb. 330: Nr. 8, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit, Milz. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

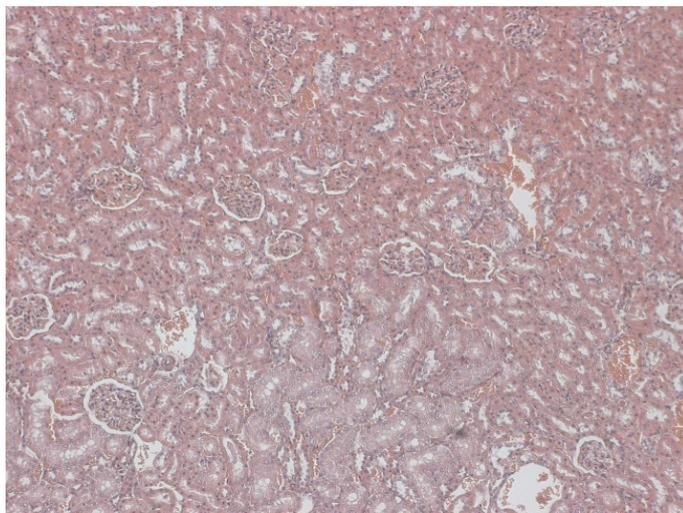


Abb. 331: Nr. 8, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate Kontrollzeit, Niere. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

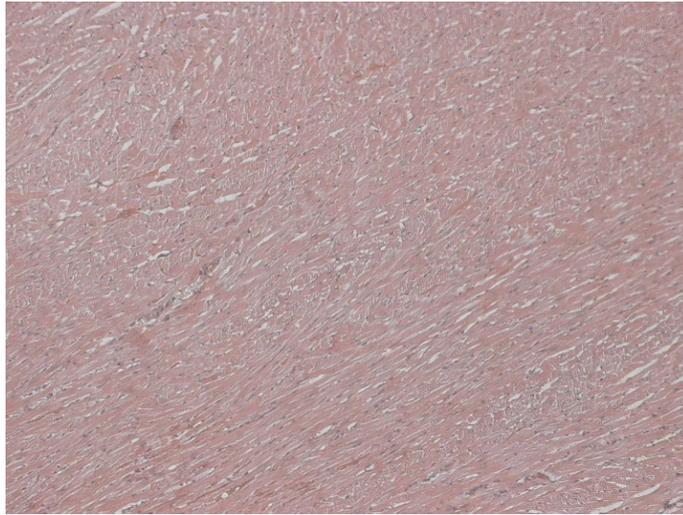


Abb. 332: Nr. 32, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit, Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringen degenerativen Veränderungen. Kein weiterer pathologischer Befund.

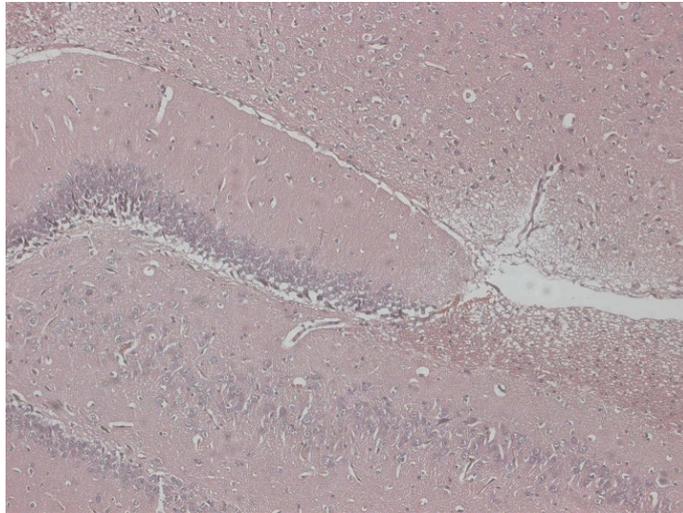


Abb. 333: Nr. 32, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit, Hirn. Unauffälliges Hirngewebe. Kein pathologischer Befund.

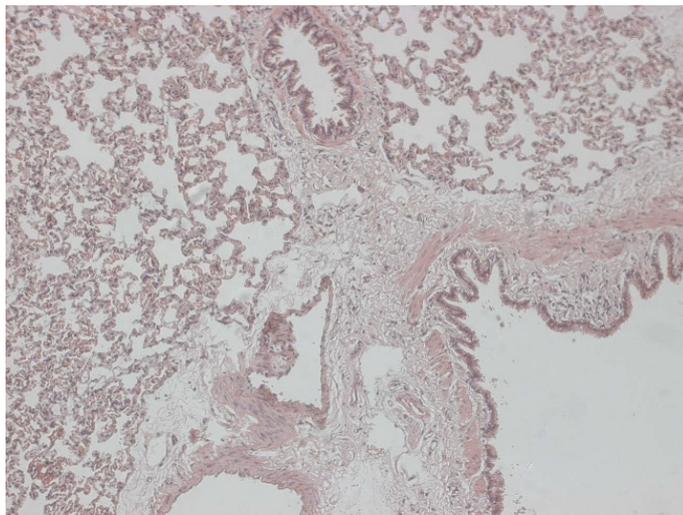


Abb. 334: Nr. 32, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit, Lunge. Lungengewebe mit zahlreichen Alveolen und mehreren Bronchien sowie Gefäßen. Kein pathologischer Befund.

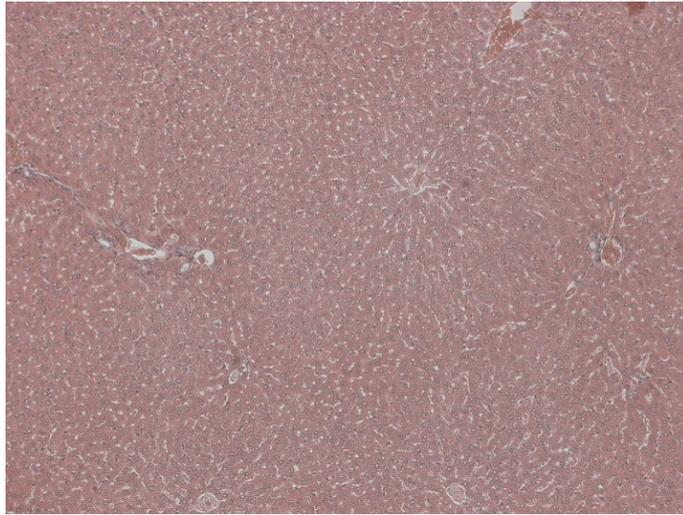


Abb. 335: Nr. 32, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit, Leber. Geringe akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

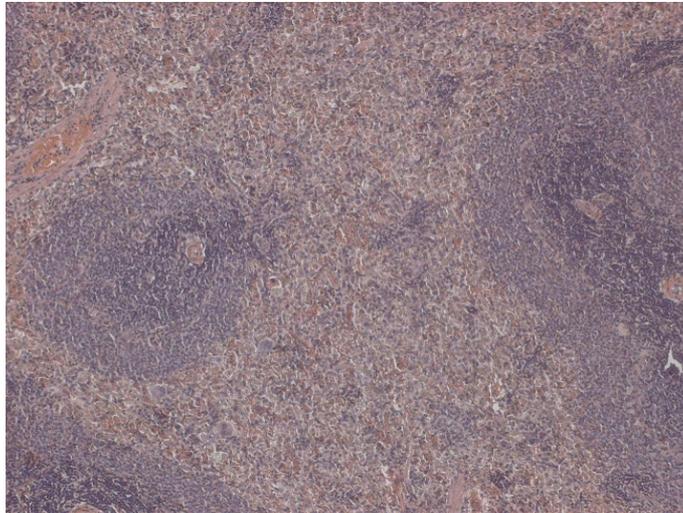


Abb. 336: Nr. 32, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit, Milz. Neben einer akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

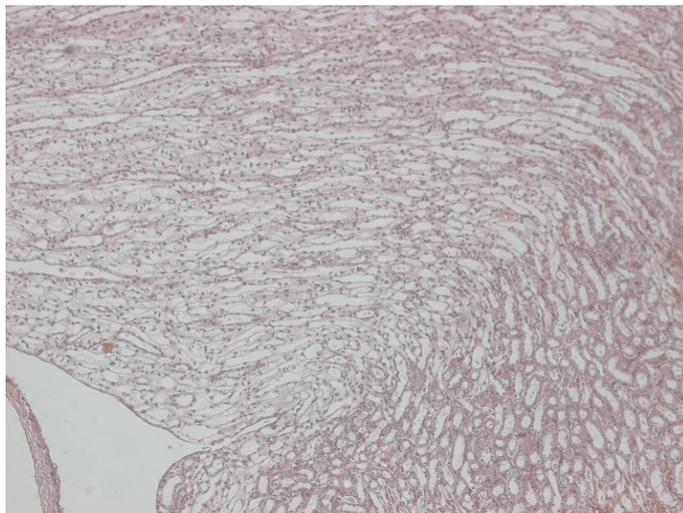


Abb. 337: Nr. 32, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 6 Monate Kontrollzeit, Niere. Nierengewebe (hier Nierenmark erfasst) ohne pathologische Veränderungen.

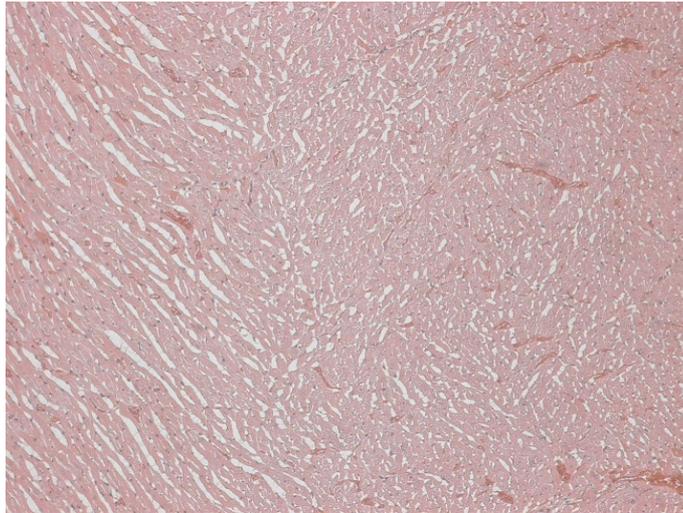


Abb. 338: Nr. 20, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit, Herzmuskel. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

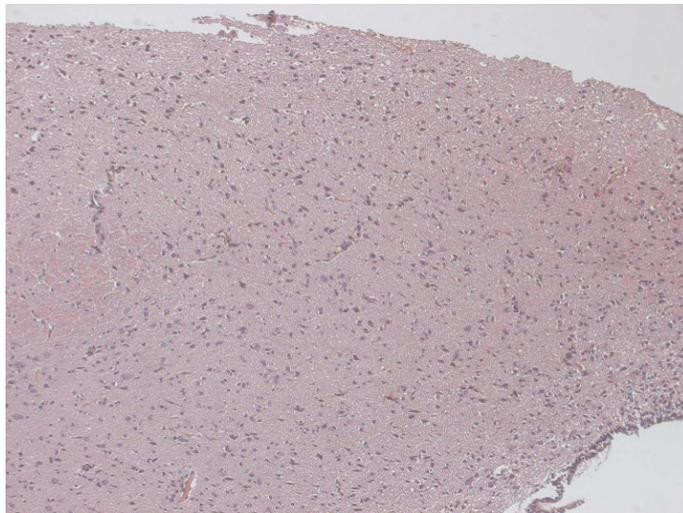


Abb. 339: Nr. 20, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

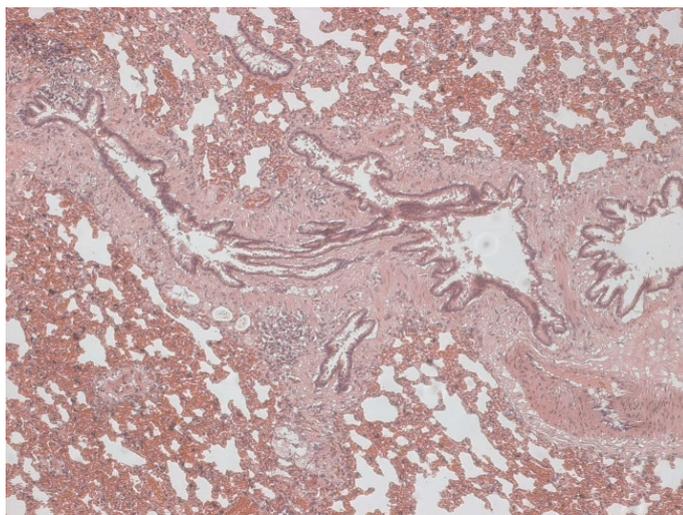


Abb. 340: Nr. 20, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit, Lunge. Mittel- bis hochgradige akute Blutstauung in Gefäßen und zahlreichen Alveolarlichtungen. Kein weiterer pathologischer Befund.

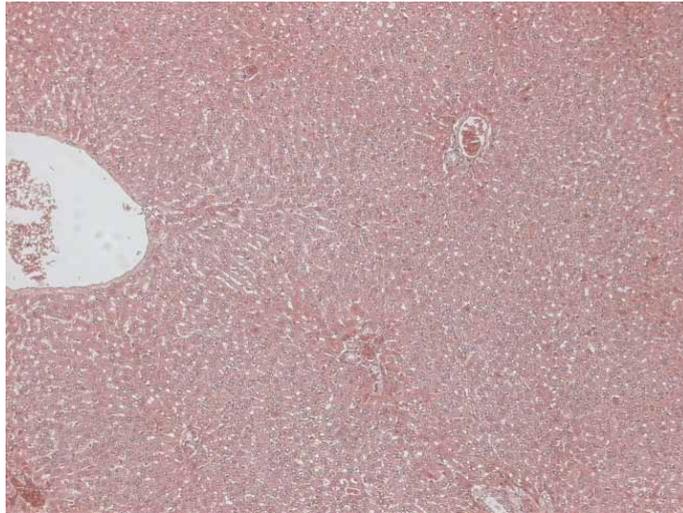


Abb. 341: Nr. 20, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit, Leber. Neben einer akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

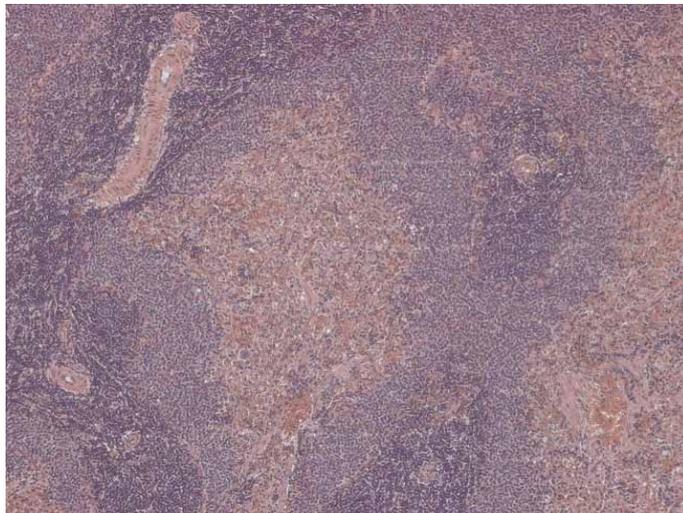


Abb. 342: Nr. 20, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit, Milz. Akute Blutstauung. Rote (rosafarben) und weiße (blau angefärbt) Pulpa des Milzgewebes ohne weitere pathologische Veränderungen.

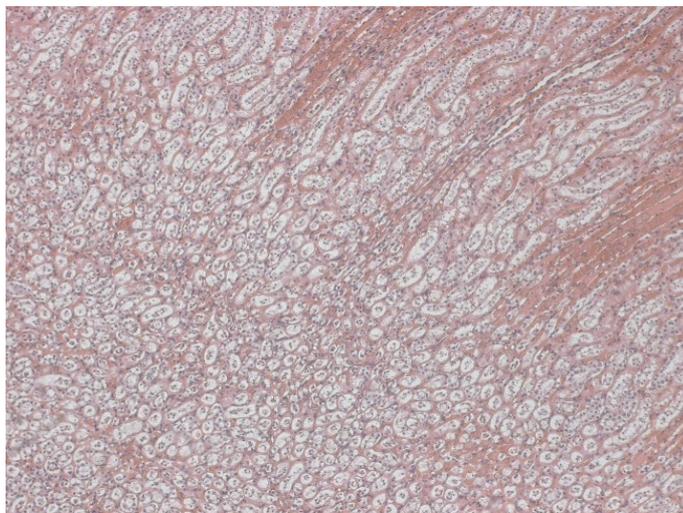


Abb. 343: Nr. 20, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 9 Monate Kontrollzeit, Niere. Akute Blutstauung des Nierengewebes (hier Nierenmark im Bild). Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

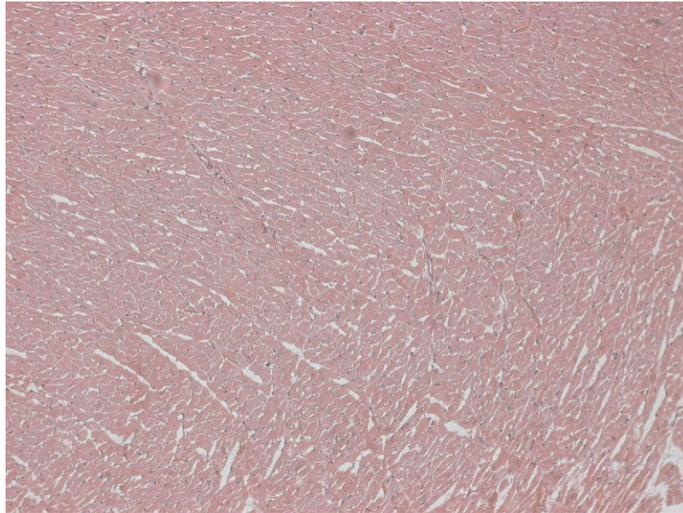


Abb. 344: Nr. 18, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit, Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringer akuter Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

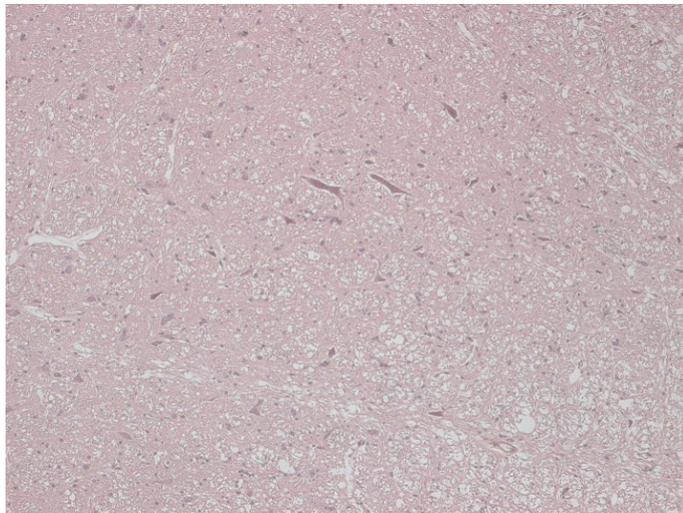


Abb. 345: Nr. 18, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

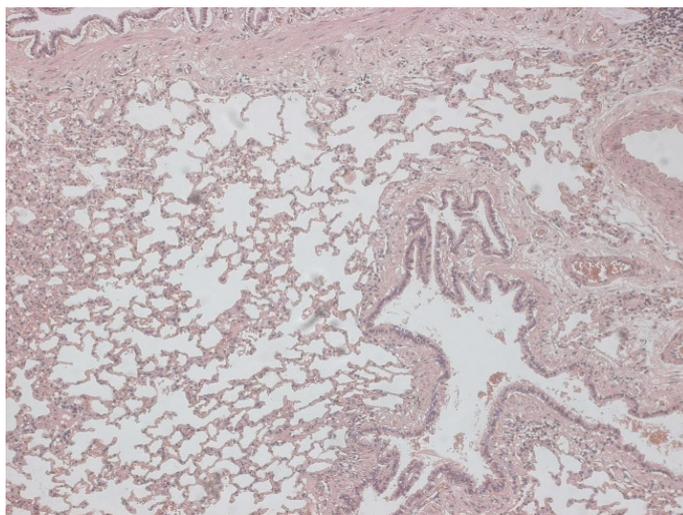


Abb. 346: Nr. 18, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit, Lunge. Lungengewebe ohne pathologische Veränderungen.

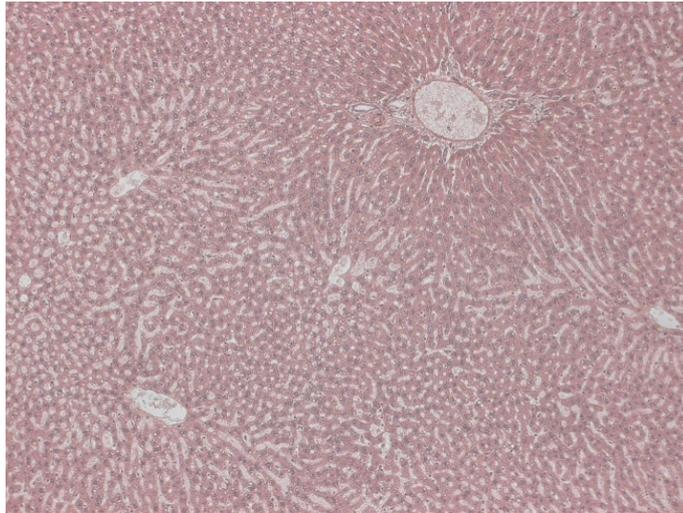


Abb. 347: Nr. 18, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit, Leber. Lebergewebe mit mehreren Leberläppchen, Sinusoiden und Portalfeldern ohne pathologischen Befund.



Abb. 348: Nr. 18, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit, Milz. Neben einer akuten Blutstauung zeigt das Milzgewebe keine weiteren pathologischen Befunde.

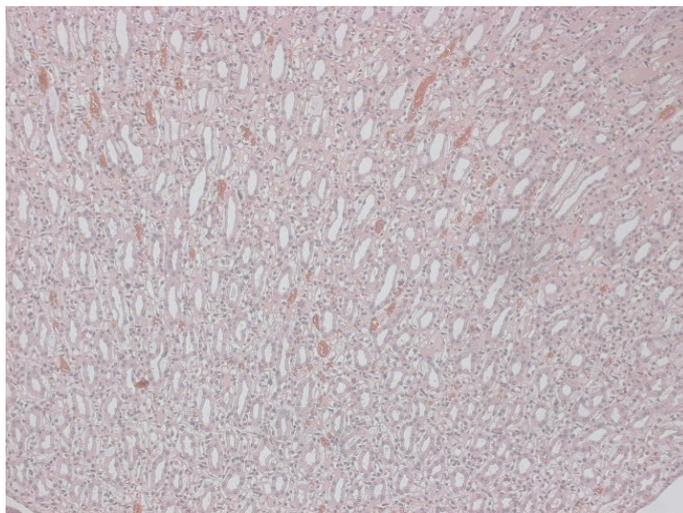


Abb. 349: Nr. 18, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 12 Monate Kontrollzeit, Niere. Akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

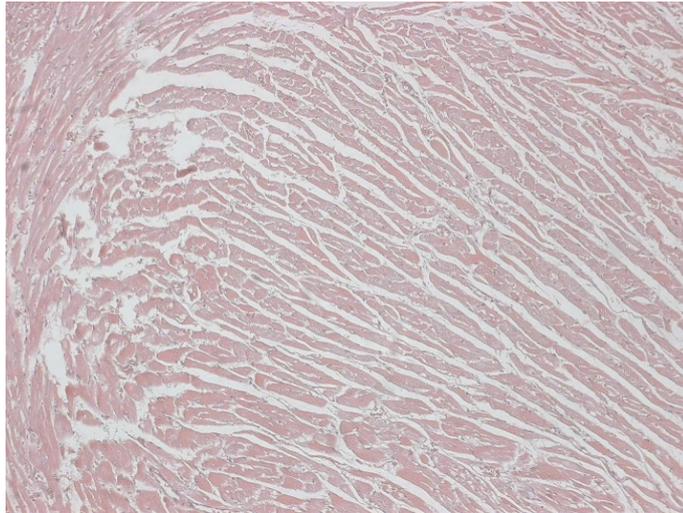


Abb. 350: Nr. 2, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit, Herzmuskel. Herzmuskelgewebe mit geringen degenerativen Veränderungen. Kein weiterer pathologischer Befund.

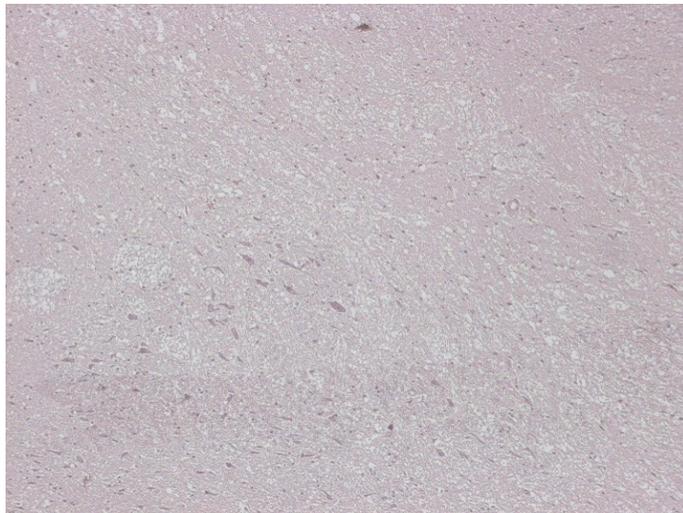


Abb. 351: Nr. 2, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologischen Befund.

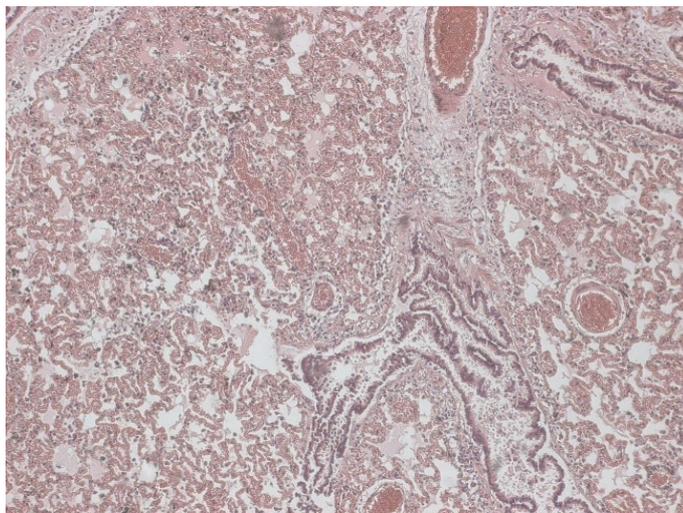


Abb. 352: Nr. 2, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit, Lunge. Akute Blutstauung. Im Bild Lungengewebe mit zahlreichen Alveolen und mehreren Bronchien ohne weitere pathologische Befunde.

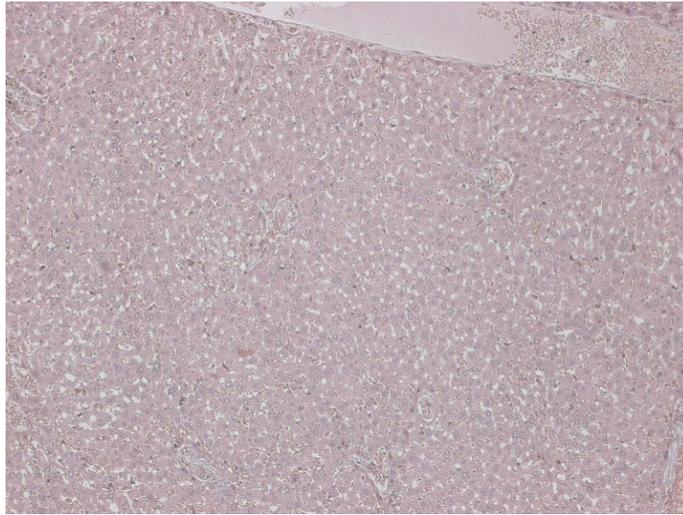


Abb. 353: Nr. 2, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit, Leber. Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

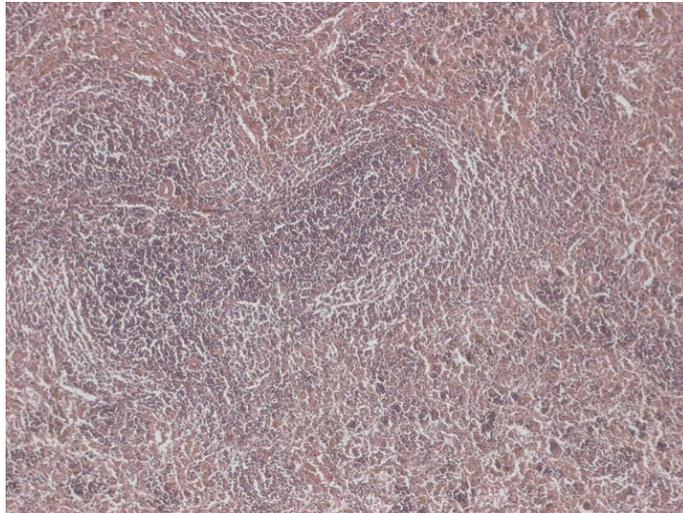


Abb. 354: Nr. 2, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit, Milz. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

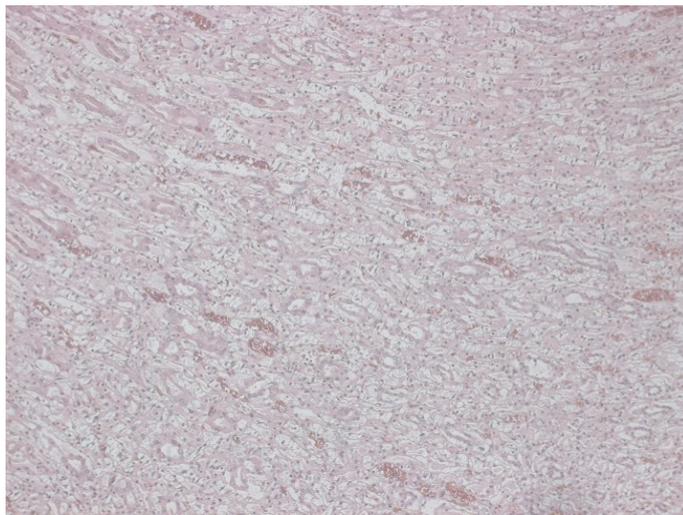


Abb. 355: Nr. 2, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate Kontrollzeit, Niere. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

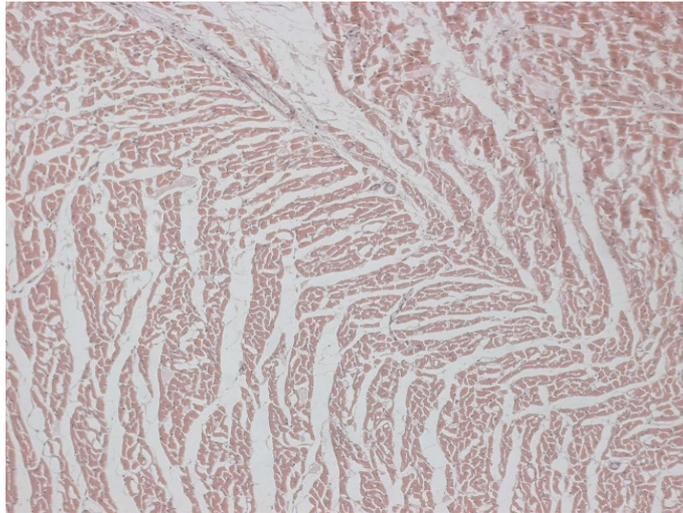


Abb. 356: Nr. 27, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit, Herzmuskel. Gering degenerativ verändertes Herzmuskelgewebe. Keine weiteren Befunde.

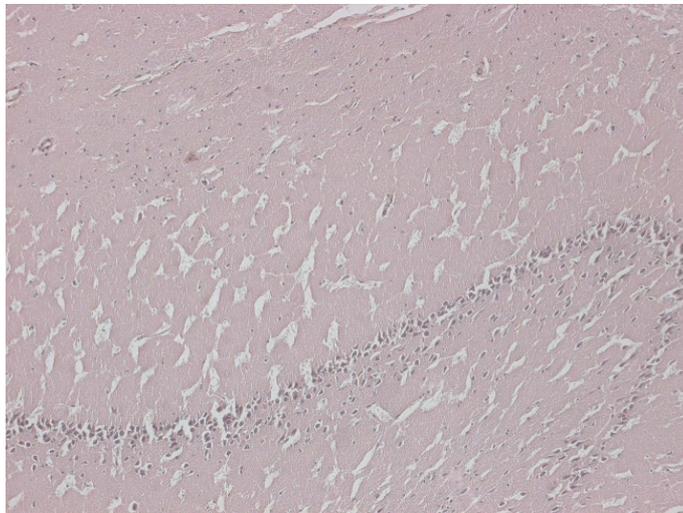


Abb. 357: Nr. 27, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit, Hirn. Hirngewebe ohne pathologische Veränderungen.

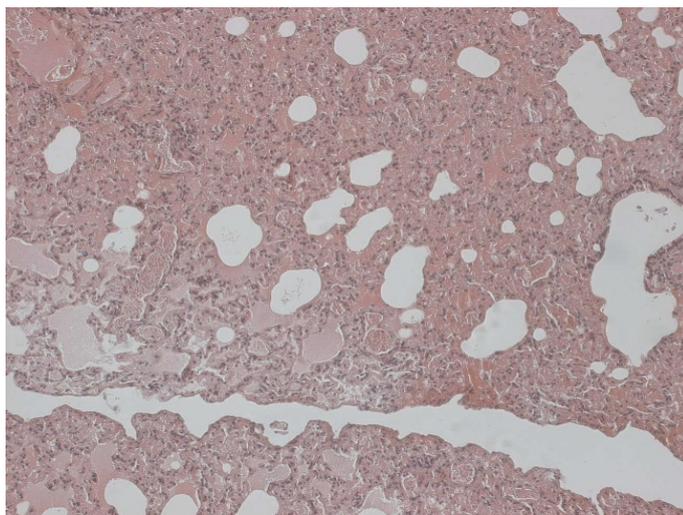


Abb. 358: Nr. 27, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit, Lunge. Mittelgradiges Ödem, welches auf eine chronische Linksherzinsuffizienz hinweist, sowie akute Blutstauung. Kein weiterer pathologischer Befund.

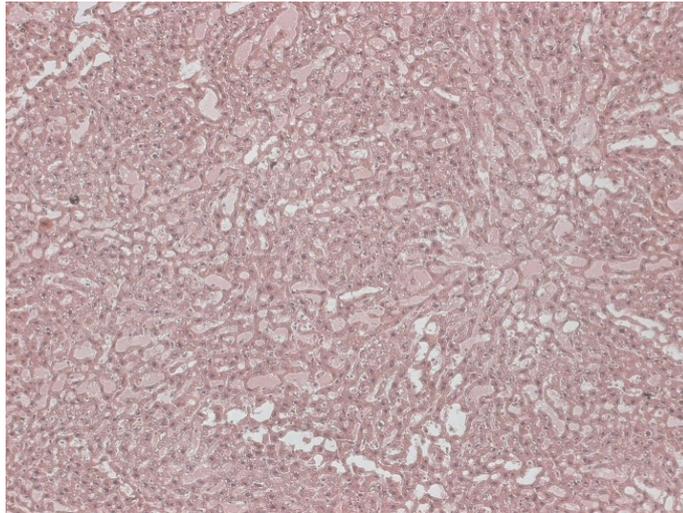


Abb. 359: Nr. 27, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit, Leber. Akute Blutstauung. Keine weitere pathologische Veränderung.

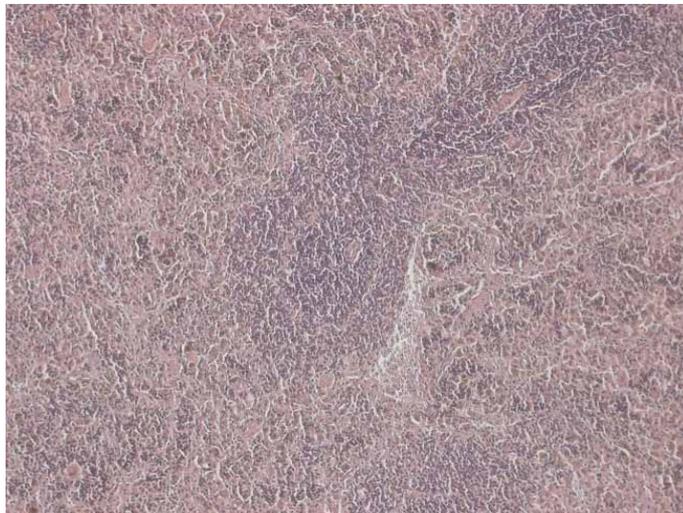


Abb. 360: Nr. 27, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit, Milz. Neben einer geringen akuten Blutstauung kein weiterer pathologischer Befund.

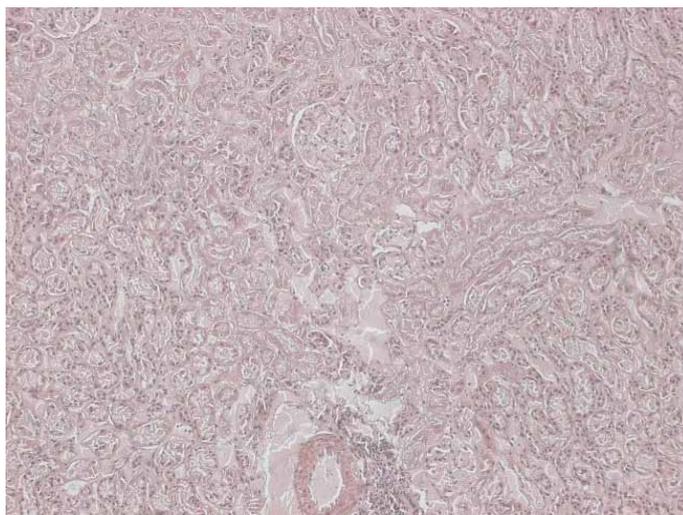


Abb. 361: Nr. 27, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate Kontrollzeit, Niere. Akute Blutstauung. Keine weiteren pathologischen Veränderungen.

3.4 Tumoren

Die elf Tumorerkrankungen traten einschließlich und vor allem in der Kontrollgruppe auf.

Die einzelnen Tumorfälle dieser Studie in tabellarischer Übersicht:

Gruppe	Ident.- Nummer	Überlebens- zeit	Tumorlokalisation	Tumorentität
CPZ	112	22 Monate	vordere Bauchwand	gering differenziertes Liposarkom
Knochenkollagen	151	20 Monate	vordere Bauchwand	mittelgradig differenziertes Liposarkom
TCP	-			kein Tumor
PMMA	93	3 Monate	Hirn	malignes Gliom
	68	14 Monate	Thoraxwand	mittelgradig differenziertes Sarkom (MFH)
	84	16 Monate	Thoraxwand	synoviales Sarkom
Gelatine	61	22 Monate	vordere Bauchwand	mittelgradig differenziertes Liposarkom
Kontrolle	26	16 Monate	Nase	papilläres Fibroepitheliom
	2	18 Monate	Bauchwand/Leiste	gering differenziertes spindeliges Sarkom (MFH)
	15	20 Monate	Unterbauch/Leiste	regressiv verändertes Sarkom (MFH)
	27	22 Monate	Halsregion	Struma colloidosa nodosa
	27	22 Monate	Bauchwand	undifferenziertes Sarkom (MFH)

3.4.1 Calcium-Phosphat-Zement- (BoneSource®-) Gruppe

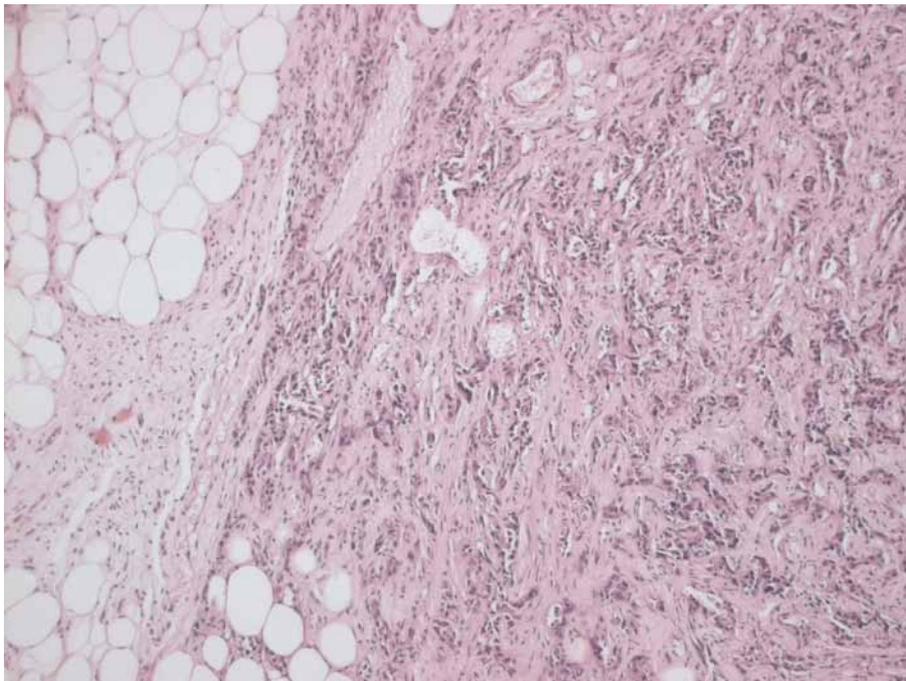


Abb. 362: (Code-Nr. 112 sar BS x 10), HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Weichteilpräp. der vorderen Bauchwand:

Tumorformationen im subkutanen Weichgewebe mit infiltrierend und destruierend gewachsenen vorwiegend spindeligen, teils aber auch ovalären mittel- bis hochgradig pleomorphen mitosereichen Tumorzellen (Lipoblasten) unter Einschluss bizarrer Riesenzellen. Mitunter Einschluss von vorbestehenden Fettgewebsinseln. Extrazelluläre Matrix gering eosinophil und mit mäßigem Kollagenfasergehalt. Kein Nachweis von Nekrosen.

Bewertung: **Gering differenziertes Liposarkom**

Kommentar: Das Tier ist zum Abtötungszeitpunkt ca. 22 Monate alt, für Ratten dieser Spezies ein Methusalem. Die Tumorentstehung ist somit mit großer Wahrscheinlichkeit als spontan einzuschätzen. Siehe Diskussion.

3.4.2 Knochenkollagen- (Coloss®-) Gruppe

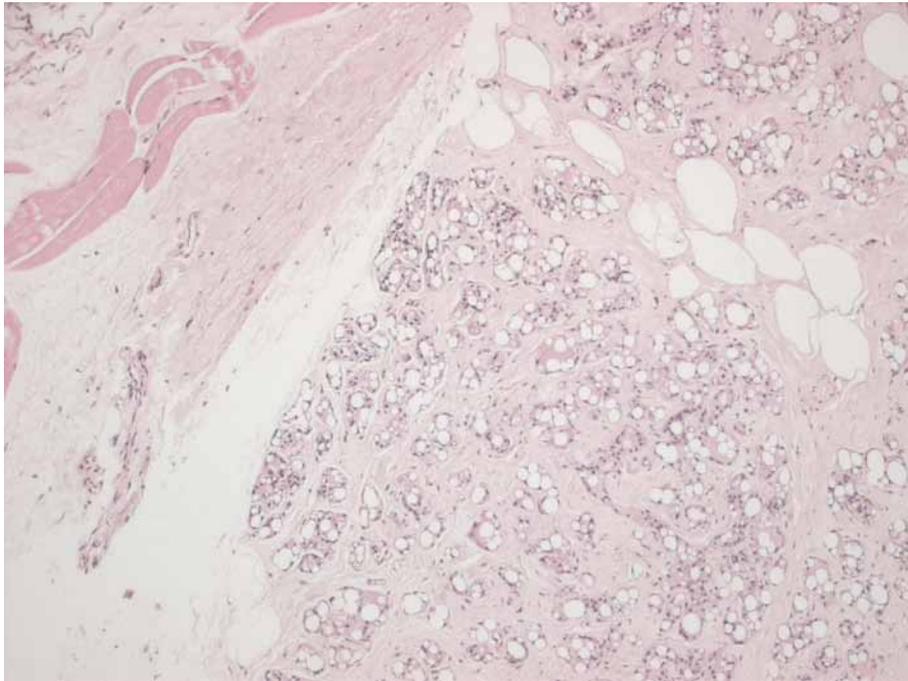


Abb. 363: (Code-Nr. 151 lip KOL x 10), HE-Fbg., 100-fache Vergr., 20 Monate postop., Weichteilpräp. der vorderen Bauchwand:

Man erkennt rechts im Bild eine infiltrierend gewachsene Neubildung von atypischen Lipoblasten mit mittelgradiger Zell- und Kernpolymorphie. Mitunter Einschluss vorbestehender Fettgewebsinseln. Die extrazelluläre Matrix ist mäßig eosinophil und gering kollagenfaserhaltig. Kein Nachweis von Nekrosen oder anderen regressiven Veränderungen. Einige Mitosen.

Bewertung: **Typisches, mittelgradig differenziertes Liposarkom**

Nebenbefund: Am linken Bildrand altersentsprechend reguläre quergestreifte Skelettmuskulatur und Faziengewebe.

Kommentar: Auch dieses Tier ist mit seinem Lebensalter von ca. 20 Monaten zum Abtötungszeitpunkt im Greisenalter. Die Tumorentstehung ist somit wiederum mit großer Wahrscheinlichkeit als spontan einzuschätzen. Siehe Diskussion.

3.4.3 Tricalciumphosphat- (BioBase®-) Gruppe

In dieser Versuchsgruppe traten keine Tumorerkrankungen auf.

3.4.4 Polymethylmethacrylat- (Palacos®-) Gruppe

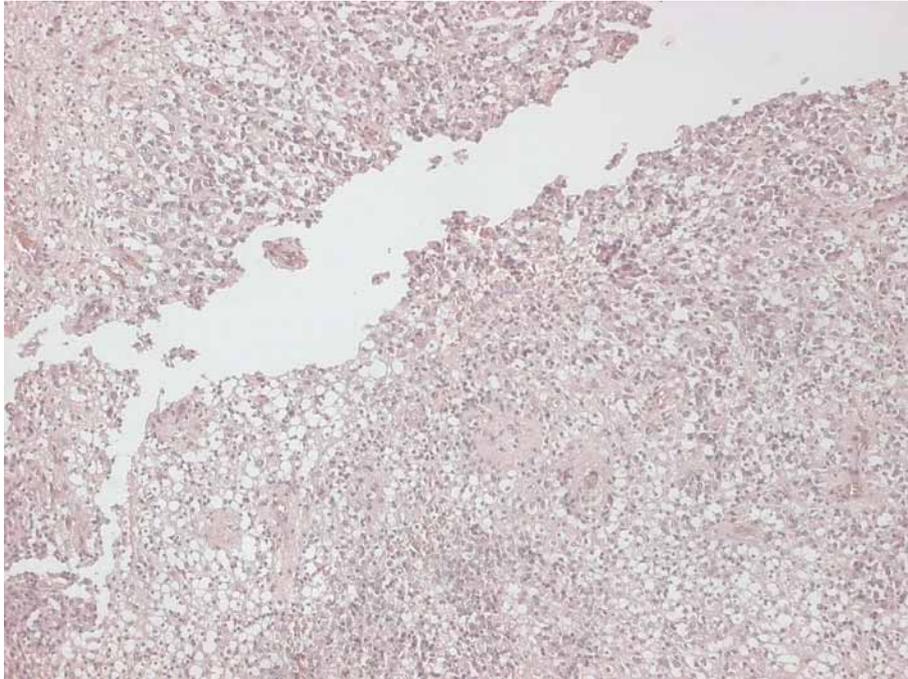


Abb. 364: Nr. 93 hir, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 3 Monate postop., Hirn. Infiltrierend gewachsene hirneigene Tumorstrukturen stören die Hirnarchitektur. Das vorbestehende Hirngewebe ist auf dem vorliegenden Bild kaum mehr nachweisbar. Zahlreiche Gefäße durchziehen das Tumorgewebe. Etliche Mitosen. Vor allem links unten im Bild einige sogenannte Honigwabenzellen.
Bewertung: **Malignes Gliom (Maligner Hirntumor)**

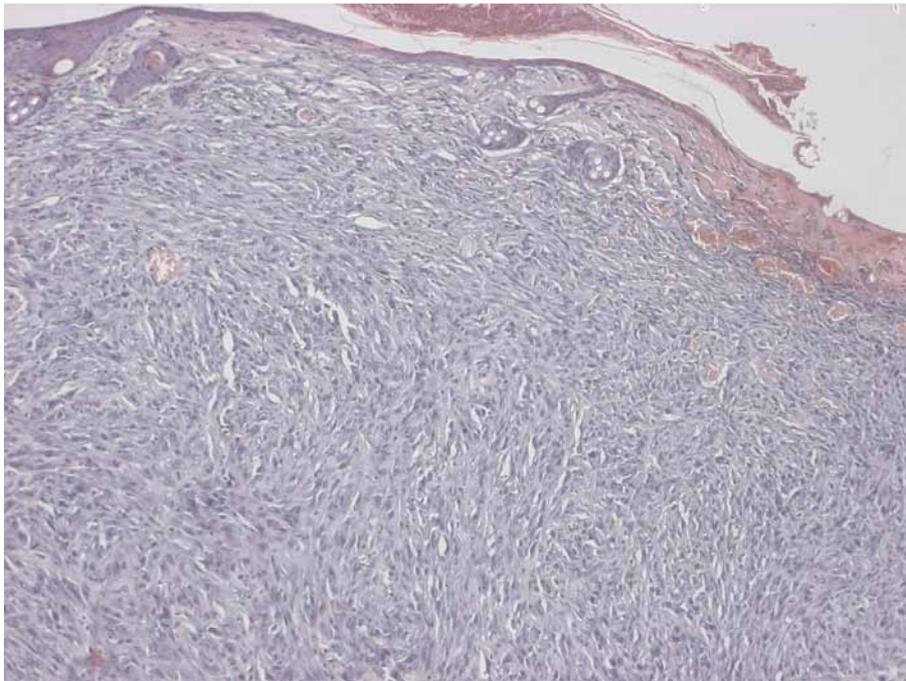


Abb. 365: Nr. 68 tho, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 14 Monate postop., Thoraxwand. Im subkutanen Weichgewebe ein infiltrierend gewachsener Tumor, der aus spindeligen mittelgradig pleomorphen Tumorzellen mit einigen Mitosen besteht. Am oberen Bildrand originäre Hautstrukturen, rechts oben mit fokaler Hautulzeration.
Bewertung: **Mäßig differenziertes Malignes Fibröses Histiocytom (MFH)**
Neuere Bezeichnung: Spindelzellsarkom, nicht weiter klassifizierbar (NOS)

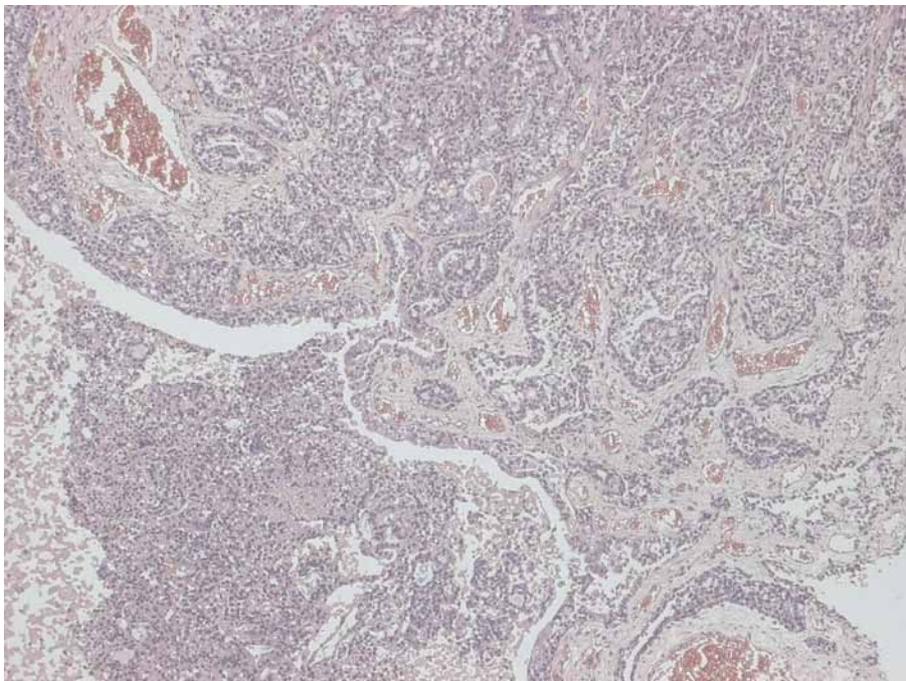


Abb. 366: Nr. 84 tho, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 16 Monate postop., Thoraxwand. Im subkutanen Weichgewebe der vorderen Thoraxwand gelegene infiltrierend gewachsene nesterartige Tumorformationen mit überwiegend ovalären Tumorzellen, die eine mittelgradige Pleomorphie aufweisen. Einige Mitosen.
Bewertung: **Synoviales Sarkom**
Differenzialdiagnostisch kommt auch ein malignes Pleuramesotheliom mit vorwiegend epitheloider Differenzierung in Betracht.

3.4.5 Gelatine- (Leerdefekt-) Gruppe

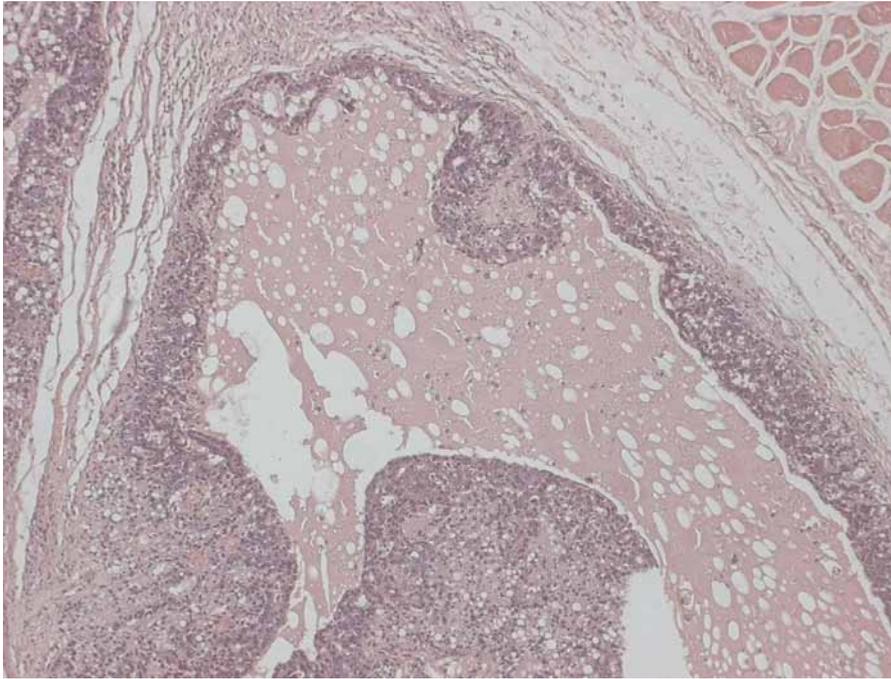


Abb. 367: Nr. 61 abd, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop.; Subkutanes Weichgewebe des Abdomens.

Im subkutanen Weichgewebe infiltrierend gewachsene Tumorformationen, die mitunter nekrotisches Abschnitte aufweisen. Überwiegend ovaläre atypische Zellen, die als atypische Lipoblasten angesprochen werden. Einige Mitosen.

Bewertung: Auf Grund der Morphologie und der Lokalisation kommt am ehesten ein **mittelgradig differenziertes Liposarkom** in Betracht.

3.4.6 Kontrollgruppe

Nr. 26, 16 Monate postop., benigner Tumor an der Nase: **Papilläres Fibroepitheliom**.
Kein histologisches Bild eingefügt.



Abb. 368: Nr. 2 abd, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 18 Monate postop., Abdomen /Leiste.
Im subkutanen Weichgewebe infiltrierend gewachsene Tumorformationen. Die Tumorzellen
sind zumeist spindelzellig, mittelgradig pleomorph und weisen einige Mitosen auf.
Bewertung: **Mittel- bis geringgradig differenziertes spindelzelliges Sarkom, nicht
weiter klassifizierbar (NOS)**
Frühere Bezeichnung: Malignes Fibröses Histiocytom (MFH)

Nr. 15, 20 Monate postop., Unterbauch / Leiste: **Regressiv verändertes Sarkom**. Kein
histologisches Bild eingefügt.

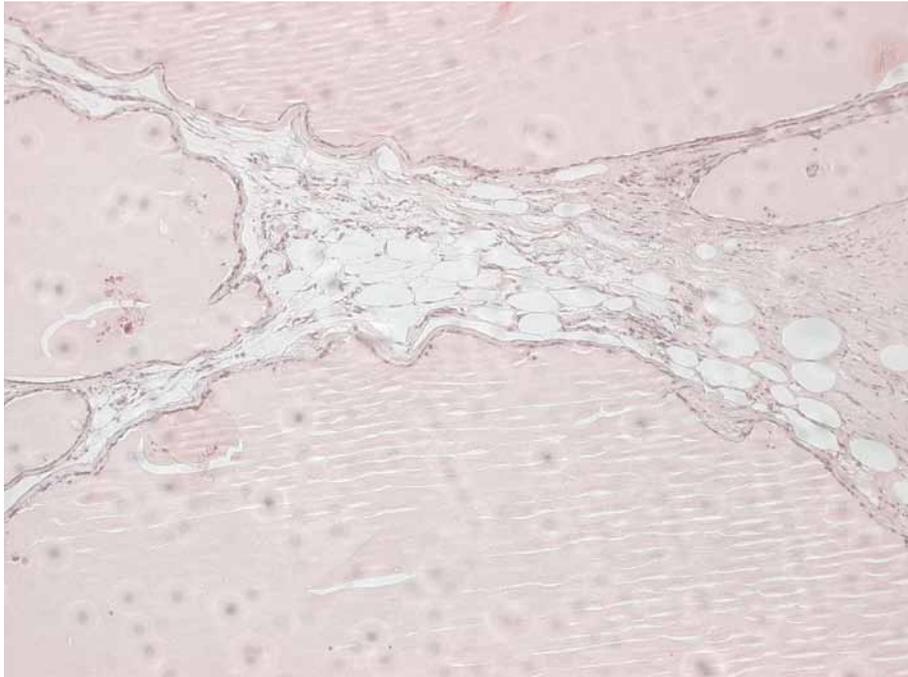


Abb. 369: Nr. 27 cer, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Hals.
Benigne noduläre Hyperplasie des Schilddrüsenparenchyms mit makrofollikulärer Textur.
Mehrere mit eosinrotem Kolloid gefüllte Follikel. Keine Malignitätskriterien.
Bewertung: **Struma colloidosa nodosa (Gutartige Schilddrüsenvergrößerung)**

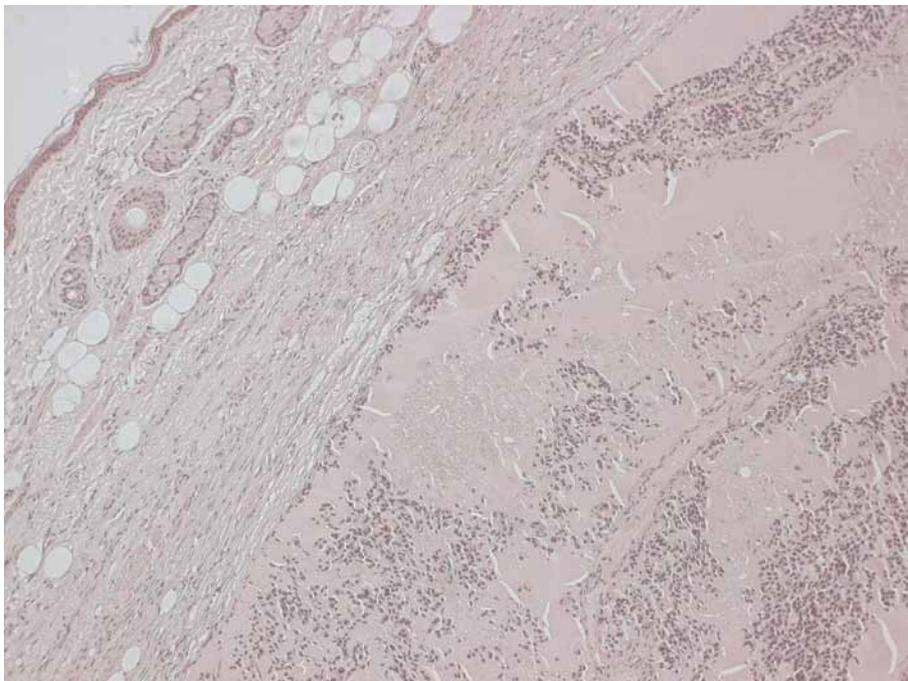


Abb. 370: Nr. 27 abd, HE-Fbg., 100-fache Vergr., 22 Monate postop., Abdomen.
Im subkutanen Weichgewebe infiltrierend gewachsene Tumorformationen. Hochgradig pleomorphe Tumorzellen mit etlichen Mitosen. Nekrotische Bezirke.
Bewertung: Auf Grund der Morphologie und der Lokalisation handelt es sich am ehesten um ein **Undifferenziertes Sarkom, nicht weiter zu klassifizieren (NOS)**
Frühere Bezeichnung: Malignes Fibröses Histiocytom (MFH)

4 Diskussion

Als Ziel dieser Studie ist der histologische Vergleich des biologischen Verhaltens verschiedener Modifikationen eines Calcium-Phosphat-Zementes im Knochen und Weichgewebe der Wistar-Ratte definiert worden. Durch die Weiterentwicklung von knochenmineralähnlichen Calciumphosphaten soll ein klinischer Einsatz gerechtfertigt und optimiert werden.

Begründung für die Unerlässlichheit des Tierversuches in dieser Studie

1. Die standardisierte Norm nach ISO/DIS 10993-6 verlangt vier Versuchstiere pro Tötungszeitpunkt unter Einschluss von Vergleichssubstanzen. Wie in der o.g. Norm gefordert, wurden dabei mehrere Vergleichssubstanzen untersucht.
2. In allen bisher bekannten Studien wurden dagegen weniger als die in dieser Studie beurteilten 192 Tiere einbezogen. Oftmals war die Anzahl der Versuchstiere dadurch statistisch nicht relevant.
3. Weiterhin wurden die Beobachtungszeiträume postoperativ meist kürzer gewählt. In der vorliegenden Arbeit werden Nachbeobachtungszeiträume bei den verschiedenen Versuchsarmen von bis zu 24 Monaten erreicht.
4. Außerdem weist diese Studie eine detaillierte histomorphologische Dokumentation auf. Auch dieser Aspekt trifft nur auf wenige bisher bekannte Arbeiten zu.
5. Verlässliche Daten über die mechanische Stabilität und damit die Integration des neuentstandenen Gewebes in den umgebenden körpereigenen Strukturen gibt es bisher kaum. Auch dazu werden Aussagen getroffen.
6. Auf Grund des Fortschrittes in der Entwicklung von neuen und der chemischen Weiterentwicklung bzw. Modifikation bereits bekannter Knochenersatzmaterialien, beispielsweise von Hydroxylapatitzement, Tricalciumphosphaten oder Polymeren, machen sich wiederholte histopathologische Untersuchungen bereits eingeführter Materialien notwendig.

Nicht alle tierexperimentellen Untersuchungen sind ohne Abstriche auf den Menschen übertragbar und eine interpretatorische Vorsicht ist geboten, wenngleich es ohne diese Tierversuche leider oftmals nicht möglich ist, neue Werkstoffe zu prüfen (Eitel et al. 1981, Hönig et al. 1997, Gomoll et al. 1999).

In-vitro-Untersuchungen weisen eine weniger gute Beurteilbarkeit auf, vor allem weil bei ihnen die Interaktionen zwischen Implantat und Lagergewebe nicht beobachtet werden können (Burkhardt 1992, Thornton et al. 1993, Zou et al. 2003).

Die am besten geeigneten humanbiologischen Untersuchungen sind aus verständlichen Gründen kaum zu realisieren und klinische Studien sind erst nach erfolgreichen Tests an Tieren genehmigungsfähig (Testori et al. 1998, Wilson et al. 1998).

4.1 Implantatmaterialien

4.1.1 Biokompatibilität und Biodegradation der Implantatmaterialien

Biokompatibilität, also Gewebeverträglichkeit in der Definition nach Epple, ist eine der Grundvoraussetzungen, damit ein Werkstoff als Knochenersatzmaterial angewendet werden darf.

Ziel der Verwendung eines Implantates ist die Funktionsübernahme im Bereich eines wie auch immer entstandenen Knochendefektes, seien es eine angeborene Missbildung, ein Tumorgeschehen, ein Trauma oder ein kosmetisches „Problem“ (Spielermann 1994, Wetzel et al. 1995, Zitzmann et al. 1996, Hürzeler et al. 1996, Hürzeler 1997 a und b, Quinones et al. 1997, Merten et al. 1998, Soost et al. 1998).

Erreichen lässt sich diese komplexe Eigenschaft der Biokompatibilität durch die Verwendung solcher Materialien, die vom Lagergewebe als nicht so „gefährlich“, also antigen bzw. körperfremd angesehen werden, dass eine stärkere oder länger andauernde Abwehrreaktion aufrechterhalten wird.

So werden seit etlichen Jahren z.B. Silikonkissen als kosmetische Formgeber vor allem im Brustbereich nach Operationen von Mamma-Karzinomen eingesetzt, wobei das hier zugrundeliegende Element Silizium im Periodensystem der Elemente nahe bei den im menschlichen und tierischen Organismus hauptsächlich vorkommenden Elementen Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Wasserstoff liegt und zumindest teilweise gleiche oder ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften aufweist.

Das gleiche Prinzip macht man sich bei der Verwendung von gut verträglichem Titan als Implantatmaterial in der Endoprothetik zunutze. Zukünftig zum Einsatz als Knochen- oder sonstigem Ersatzmaterial vorgesehene chemischen Stoffe bzw. Elemente müssen (bewusst oder unbewusst) diesem Gesichtspunkt der Materialkompatibilität unterworfen werden.

Bei allen in dieser Studie untersuchten Materialien konnte eine Biokompatibilität belegt werden. Es waren keine Abstoßungsreaktionen oder längerdauernde Entzündungsreaktionen zu beobachten. Diesbezüglich erfüllten damit alle hier untersuchten Werkstoffe die Kriterien. Unterschiede zu bisherigen Materialstudien wurden nicht gefunden.

Sowohl der verwendete Calcium-Phosphat-Zement ohne Beimengungen (Versuchsgruppe 1) als auch die Modifikationen mit Knochenkollagen (Versuchsgruppe 2) oder Tricalciumphosphat (Versuchsgruppe 3) zeigten eine reizlose Einheilung und keine Stimulation einer Abwehrreaktion. Auch die mit untersuchten PMMA-Implantate in Versuchsgruppe 4 und die in die Leerdefekte der Versuchsgruppe 5 implantierte Gelatine waren durch Biokompatibilität gekennzeichnet.

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Biodegradation sind im Unterschied zu anderen Studien in der Auswertung dieser Studie als nicht allein wesentlich für die gewünschte Biokompatibilität zu beurteilen. Nach bisherigen Studien sollte die Biodegradation nicht zu langsam erfolgen, weil sonst die hier gesehene meist geringgradige resorptive Entzündung monatelang aufrechterhalten würde, ebensowenig sollte sie nicht zu schnell erfolgen, weil möglicherweise die Resorptions- und Phagozytosekapazität

zität des Lagergewebes überschritten werden könnte und unerwünschte Nebenwirkungen wie höhergradige aseptische Entzündungen mit Implantatlockerung und/oder -verlust auftreten (Weckbach 1990, Rokkanen 1990, Steinmann 1990, Santavirta et al. 1990, Böstmann 1991, Hofmann 1992 und 1995).

Biodegradation bedeutet den Verlust des Materialgefüges, verursacht durch auf das Implantat einwirkende physikalische oder chemische Kräfte. Damit diese Kräfte wirken können, bedarf es mehrerer Voraussetzungen, insbesondere einer entsprechenden Materialbeschaffenheit.

Der Calcium-Phosphat-Zement zeigt in allen Versuchsgruppen keine Biodegradation. Begründet wird dieses Verhalten in seiner chemischen Zusammensetzung und offenbar unzureichenden Porosität. Damit lässt sich hier ein Unterschied zu einigen anderen Studien belegen.

Das osteokonduktive Knochenkollagen im Versuchsarm 2 ist durch eine Biodegradation und einen Umbau in Bindegewebe und partiell in neues Knochengewebe gekennzeichnet. Das wird auf die osteoinduktiven Eigenschaften dieses Materials zurückgeführt. Damit ist hier eine Übereinstimmung mit gleichlautenden bisherigen Studien zu verzeichnen.

Der Tricalciumphosphat im Versuchsarm 3 zeigt eine oberflächliche Biodegradation. Auch hier ist damit eine Übereinstimmung mit bisherigen Studien zu verzeichnen.

Das PMMA zeigt keine Biodegradation und ein bioinertes Verhalten, wie hinreichend aus bisherigen Studien und Materialanwendungen bekannt.

Die Gelatine wird bei bekannter Osteoinduktivität biodegradiert und resorbiert.

Übereinstimmend mit der guten Biokompatibilität von Knochenkollagen, Gelatine und TCP war eine unterschiedlich ausgeprägte Biodegradation dieser Materialien zu verzeichnen. Doch zeigten auch der CPZ und PMMA eine Biokompatibilität trotz der fehlenden bzw. nicht zu belegenden Biodegradation.

4.1.2 Materialeigenschaften

Intraoperativ sind einige Materialeigenschaften wie die Festigkeit durch Zementpastenkompression, Luftfeuchtigkeit oder Oberflächengüte nicht zu beeinflussen.

Andere Eigenschaften wie die Porosität des Kristallgefüges, Defektgrößen, Defekthäufigkeit oder Umsetzrate lassen sich beeinflussen.

Die in dieser Arbeit festgestellte bzw. bestätigte Beständigkeit von Calcium-Phosphat-Zement im biologischen Lagergewebe ist auf dessen thermodynamische, biochemische und biophysikalische Eigenschaften zurückzuführen. Die bei der Aushärtung des Materials nach dessen Abbindereaktion und Einbringung ins Lagergewebe eingegangenen Bindungen (hier die nahezu unlösliche Ionenstruktur im Salz) können von den Osteoklasten bzw. Fremdkörperriesenzellen nicht aufgebrochen werden. Es ist ein Zement entstanden, der sich durch die Osteoklasten nicht phagozytieren lässt. Die Porengröße ist für das Einwachsen von Gefäßen und osteoinduktiven Substanzen zu klein bzw. eine ausreichende Mikro- und Makroporosität liegen nicht vor.

Dieses Material ist gesichert chemisch zu stabil. Von sich aus ist dieses Material auf Grund fehlender osteoinduktiver Eigenschaften nicht in der Lage, sich zu degradieren. Möglicherweise ist aber eine Vermischung mit anderen Werkstoffen angezeigt. Eine Nutzung der durchaus vorhandenen vielfältigen positiven Eigenschaften dieses Materials in Bezug auf die Anwendung als Knochenersatzmaterial in nicht Last tragenden Bereichen mit zwei oder noch besser drei begrenzenden Defekträndern bzw. Zystenwänden und bei solchen Indikationen, bei denen die (vollständige) Resorption nicht primäres Ziel ist, scheint eine pragmatische und medizinisch vertretbare Lösung.

Die Beimengung von stabilisierenden Fasern könnte die Festigkeit bzw. biomechanische Stabilität von CPZ soweit verbessern, dass ein Einsatz dieses Materials auch in Last tragenden Bereichen diskutiert werden sollte und realisiert werden kann (Hing et al. 1999, dos Santos et al. 2003, Gbureck 2004).

Das hier untersuchte Colloss[®] ist ein Vertreter dieser Werkstoffklasse. Es wurde von der Fa. Ossacur, Oberstenfeld, zur Verfügung gestellt.

Colloss[®] ist ein aus bovinem Knochen gewonnenes Biomaterial mit osteoinduktiven Eigenschaften. Es unterstützt und induziert die Knochenneubildung. Da es aus Kalbsknochen hergestellt wird, handelt es sich immunologisch um einen Fremdprotein-Komplex. Durch die De- und Renaturierung bei der Herstellung und die fibrilläre Struktur sind Kollagene aber laut Herstellerangaben in seltenen Fällen unverträglich, dennoch keimfrei und mit erhaltener biologischer Aktivität. Gegebenenfalls sind hier auch noch laufende tierexperimentelle und klinische Studien abzuwarten und auszuwerten.

Der Vorteil dieses Materials im Vergleich zu anderen Wachstumsfaktoren besteht darin, dass es mehrere osteoinduktive Proteinkomplexe enthält und deshalb dem physiologischen Normalzustand eher gerecht werden kann als die Verwendung eines einzelnen Wachstumsfaktors.

In der hier untersuchten Charge von Knochenskollagen im Versuchsarm 2 konnte eindrucksvoll dessen osteoinduktives Potenzial belegt werden. Allerdings waren nur Teile der Kollagenareale knöchern ersetzt; andere waren bindegewebig umgewandelt. Offenbar sind größere Mengen BMP sowie weitere osteoinduktive Stimulanzen zur Osteoneogenese notwendig. Auch muss noch weiter untersucht werden, ob es sich um eine echte oder um eine metaplastische Knochenneubildung handelt, falls man hier einen Unterschied postulieren will. Letztere ist auf Grund versprengter Stammzellen und Osteoblasten im Narbengewebe um große ehemalige Traumabezirke, z.B. Zustand nach Hüft-TEP, allgemein bekannt. Das Prinzip der Osteoinduktion durch entsprechende Vorläuferzellen ist jedoch gleich.

Die ideale Dosisbestimmung der osteoinduktiven Substanzen muss noch ausgearbeitet werden, damit weder eine überschießende noch eine lediglich partielle Umwandlung des Implantates in neuen Knochen resultiert (Kawamoto et al. 2003). Denkbar wären auch eine Anreicherung der eingesetzten Kollagene mit BMP's (Kübler 1995, 1997, 1998 a, b und c, Kübler et al. 1999) sowie eine Beimischung mit Stammzellen oder Wachstumsfaktoren, z.B. TGF beta-1. BMP's sind aber derzeit noch sehr kostenintensiv. Die von Kübler et al. eingesetzten BMP-Mengen in ihren Versuchstieren würden bei der Anwendung am Menschen mit ungleich höherer Körpermasse außerhalb von Studien derzeit nicht finanzierbar sein.

In der Verwendung von Kollagenen als Knochenersatzmaterial steckt ein großes Potenzial, wenn sein vollständiger Abbau und Ersatz durch körpereigene knöchernen Strukturen ein primäres Ziel ist.

In einer aktuellen Arbeit von Kloss et al. 2004 wurde auf die Anwendungsmöglichkeit von Colloss[®] als einem osteoinduktiven Proteinkomplex zur Regeneration knöcherner Defekte verwiesen. Wie in der hier vorliegenden Studie wurde der Nachweis eines osteoinduktiven Potenzials dieses Materials erbracht.

Im Vergleich zur Implantation autogener Spongiosa findet sich in der Studie von Kloss eine frühzeitige, überstürzte Knochenneubildung. Diesen Sachverhalt kann man als Vorteil sehen, weil dadurch eine schnellere Wiederherstellung der mechanischen Stabilität im Defektbereich realisiert wird und das vergleichsweise schneller erfolgende Einwachsen von Bindegewebe verhindert werden kann. Als Nachteil könnte sich die möglicherweise geringere Qualität des überstürzt neu gebildeten Knochens erweisen. Die zuviel gebildete Knochenmenge unterliegt einem Rückbau und einer Remodellation, wodurch erst nach Monaten eine nach Form und Funktion ansprechende Knochen substanz vorliegt. Zur Objektivierung diesbezüglicher bisher noch nicht geklärter Sachverhalte sind noch weitere Studien und Verlaufsbeobachtungen notwendig. Eine aktuelle Arbeit von Würzler et al. 2004 hat sich der überstürzten Knochenneubildung angenommen und zeigt als Ergebnis ihrer histologisch abgesicherten Studie (mit Beimengung von BMP-2 zu einem kollagenen Scaffold) einen biomechanisch stabilen Knochen, der Zeichen einer funktionellen Adaptation aufweist. Weiterhin kann der Vorteil einer schnelleren Konsolidierung des Defektbereiches gegenüber einem autologen Knochen transplantat bestätigt werden.

Im physiologisch entstehenden Knochen werden durch die Einlagerung von Calciumsalzen in Kollagenstrukturen große Härten erreicht. Die bisherige Verwendung von Kollagen in Reinform als Knochenersatzmaterial weist jedoch bisher eine unzureichende mechanische Stabilität auf. Die Einlagerung von Calciumsalzen in Kollagene ist im Labor noch nicht etabliert.

Die Herausforderung fehlender bzw. unzureichender biomechanischer Stabilität von Kollagenfasern, Wachstumsfaktoren oder BMP's beschäftigt mehrere Forschungsgruppen. So wird in einer Arbeit von Ruhe et al. 2004 in einem ersten Versuchsarm ein poröser Calcium-Phosphat-Zement (mit osteokonduktiven Eigenschaften, ausreichender biomechanischer Stabilität, aber fehlender Degradation, kombiniert mit BMP-2 wegen der exzellenten Osteoinduktivität) mit einer Komposition aus absorbierbaren osteoinduktiven Kollagenfasern (ACS) mit BMP-2 in einem zweiten Versuchsarm verglichen. Es findet sich jeweils eine Knochenneubildung, aber im CPZ-Versuchsarm mit unvollständiger Degradation und Resorption, im Kollagen-Versuchsarm mit fehlender bzw. unzureichender biomechanischer Stabilität.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist bei osteoinduktiven Knochenkollagenen, aber auch bei Wachstumsfaktoren und BMP's festzustellen, dass bisher noch ungeklärte Fragen der biomechanischen Stabilität, der richtigen bzw. optimalen Dosis wie auch gelegentlich berichteter aseptischer entzündlicher Schwellungen geklärt werden müssen, um durch gesicherte Fakten einen Einsatz dieser interessanten Werkstoffe als vollständig resorbierbare sowie immunologisch und biomechanisch sichere Knochenersatzmaterialien zu ermöglichen (Marukawa et al. 2001, Santhosh et al. 2001, Yokota et al. 2001, Choi et al. 2002, Seto et al. 2002, Nagao et al. 2002, Rickert et al. 2003, Kasahara et al. 2003, Ueki et al. 2003).

Das im Versuchsarm 3 untersuchte Alpha-Tricalciumphosphat zeigt zwar eine im Vergleich zu Calcium-Phosphat-Zementen etwas bessere Degradation, jedoch insgesamt nur geringgradig und randständig. Der volumenmäßig größte Teil der Implantate verblieb nahezu inert bzw. biotoleriert über den gesamten Beobachtungszeitraum im Lagergewebe liegen. Offensichtlich sind auch hier durch die Entstehung von Hydroxylapatitzement bei der Abbindereaktion und Aushärtung die Porengrößen nicht ausreichend groß genug für ein Einwachsen von Zellen und Gefäßen. Es fehlt offenbar das Stimulans für eine Umwandlung in körpereigene Strukturen.

Durch die Verwendung von Beta-Tricalciumphosphat mit zahlreicheren Makro- und Mikroporen ließe sich aber eine Verbesserung der Degradation und Resorption erreichen (vgl. hierzu u.a. die Angaben der Fa. Curasan zum Beta-TCP Cerasorb[®]).

Tricalciumphosphate eignen sich nach dem derzeitigen Wissensstand sehr gut als Trägersubstanzen für osteoinduktive Materialien, welche selbst keine ausreichende Stabilität aufweisen.

Unter der Bezeichnung Acrylate werden eine Vielzahl von Polymeren auf der Basis von Acrylsäure und Methacrylsäure sowie deren Ester zusammengefasst. PMMA wurde erstmals 1933 von Röhm und Haas zu harten, transparenten Blöcken polymerisiert. Es wird heute vielfältig eingesetzt. Besonders geschätzt werden seine hohe Härte bei hoher Festigkeit und Steifigkeit. Polymethylmethacrylate sind die derzeit am häufigsten verwendeten nichtresorbierbaren polymeren Knochenersatzmaterialien (Breusch et al. 2003). Das hier zum Einsatz gekommene Palacos[®] der Fa. Merck ist eines der bekanntesten PMMA.

Sie sind ausreichend mechanisch stabil und biokompatibel. Günstige Eigenschaften sind die von Anfang an feste Knochenzement-Verankerung, die einfache Verarbeitbarkeit, die kurze Polymerisationszeit (ca. 10 Minuten), die rasche Belastbarkeit und die Möglichkeit, Zusätze beizumischen. Nachteile bestehen in der kontinuierlichen Abgabe kleiner Mengen toxischer Substanzen postoperativ in das benachbarte Gewebe (nicht polymerisierte Methylmethacrylat-Monomere) sowie in einer reichlichen Freisetzung toxischer Substanzen beim Abbindevorgang und in einer Wärmeentwicklung bei der Aushärtung des Materials bis zu 70 °C und nach anderen Angaben bis 120 °C.

Die aus der häufigen operativen Anwendung, z.B. bei der Implantation von zementierten Totalendoprothesen des Hüftkopfes, bekannten Materialeigenschaften konnten in der Versuchsgruppe 4 mit PMMA bestätigt werden. Degradation und Resorption des Implantatmaterials fanden sich nicht, jedoch besteht ein bioinertes Verhalten in knöchernen Strukturen. Bei der Implantation in Weichgewebe findet sich eine fibröse Einschcheidung und es handelt sich damit um ein biotoleriertes Material. Damit ergeben sich einige gute Biokompatibilitätseigenschaften, die beim derzeitigen Fehlen besserer Alternativen trotz der oben genannten Unzulänglichkeiten zur Anwendung als Knochenzement und Knochenersatzmaterial berechtigen.

Gelatine weist eine allgemein bekannte Resorbierbarkeit auf (Bigi et al. 2004). Es ist ein Material, welches ähnliche Proteinbestandteile wie die dekalzifizierte Knochenmatrix aufweist.

In knöchernen Strukturen lässt sich eine Knochenneubildung nachweisen. Im Weichgewebe wird es durch Narbengewebe ersetzt.

Die Verwendung in der Studie als Platzhalter im Leerdefekt ermöglichte die Beobachtung von Umbauvorgängen in den verschiedenen definierten postoperativen Zeiträumen. So konnten unter anderem die einzelnen Phasen der Osteogenese stellvertretend mit ihren spezifischen zellulären Vertretern histologisch identifiziert, verfolgt und bewertet werden.

4.1.3 Herstellungsverfahren und Herstellungstemperaturen

Neben der chemischen Zusammensetzung von Implantaten spielen auch Herstellungsmethoden eine wichtige Rolle bei den Materialeigenschaften und damit für Festigkeit, Degradation und Resorptionsverhalten.

In einer Studie wurden deshalb Versuche mit einer Vorverdichtung von Zementpasten vor der Sinterung durchgeführt (Gbureck et al. 2003 a). Dabei wurde durch eine Vorverdichtung des verwendeten TCP eine höhere Festigkeit erreicht.

Die durch die Verdichtung des Materials und damit Verringerung der Poren zu vermutende Verschlechterung der Degradations- und Resorptionseigenschaften wurde dabei zugunsten der angestrebten biomechanischen Stabilität bewusst in Kauf genommen.

In diesem Zusammenhang ergibt sich folgende Überlegung: Bei der Zielsetzung muss bei den derzeitig verwendeten Knochenersatzmaterialien, dem derzeitigen Wissensstand und dem bisherigen Fehlen eines idealen klinisch anwendungsbereiten Knochenersatzmaterials grundsätzlich bei jeder Materialentwicklung, bei jedem tierexperimentellen Versuch und später bei jeder klinischen Anwendung am Patienten die Entscheidung getroffen werden, ob das eingesetzte Implantat vor allem einen Defekt stabilisieren soll und man unter Umständen auch eine fehlende oder unvollständige Resorption akzeptiert, oder ob die vollständige Resorption unbedingt gefordert wird und dafür der Stabilität des Konstruktes nicht das primäre Interesse gilt. Die Stabilität könnte dann mit temporären Metallschienen oder einer Ruhigstellung des Operationsbereiches gewährleistet werden.

Das Sintern stellt seinerseits einen weiteren Eingriff in die Materialbeschaffenheit dar. Durch den Sinterungsvorgang (beschrieben im Glossar) werden Partikel bzw. Granula verschmolzen und miteinander verbacken. Dadurch wird eine u.U. vorteilhafte Materialverdichtung und -verfestigung erreicht, die jedoch zu Lasten der Porenanzahl und Porengröße geht. Durch die Schrumpfung des Implantates ergibt sich eine geringere Oberfläche und damit Angriffsfläche. Die Biodegradierbarkeit wird vermindert.

Das Sol-Gel-Verfahren (ebenfalls im Glossar beschrieben) stellt eine weitere Innovation bei der Herstellung von Knochenersatzmaterialien dar.

Bisher waren für die Herstellung verschiedenster Knochenersatzmaterialien, insbesondere Keramiken, hohe Temperaturen von z.T. mehr als 1000°C notwendig. Es gibt in letzter Zeit Entwicklungen, bei denen durch ein Sol-Gel-Verfahren nur noch Temperaturen von etwa 200°C benötigt werden. Dadurch entstehen im Rahmen von Ausfällungs- oder Abscheidungsvorgängen viel kleinere Partikel, die viel leichter und schneller phagozytiert werden können.

Auch Bohner berichtete schon 2001 von unterschiedlichen Materialeigenschaften bei Niedrig- und Hochtemperatur-Calciumphosphaten.

Die in dieser Studie untersuchten Calcium-Phosphat-Zemente und deren Modifikationen wurden noch konventionell hergestellt.

Der Calcium-Phosphat-Zement wurde durch eine Abbindereaktion gewonnen .

Das Knochenkollagen entstand durch Lyophilisation aus Rinderknochen.

Das Tricalciumphosphat ist durch einen Sinterungsvorgang hervorgegangen.

PMMA wurde durch Polymerisation von Methylmethacrylatmonomeren hergestellt.

4.1.4 Oberflächengestaltung und Oberflächenbeschichtung

Zunächst ist bei Zielsetzung einer möglichst schnellen und umfassenden Degradation und Resorption des implantierten Materials für eine größtmögliche Oberfläche des Implantates zu sorgen, weil dadurch die Kontaktfläche zum umgebenden Lagergewebe und damit die Angriffsfläche für degradierende Faktoren und resorbierende Zellen vergrößert wird. Dies kann auch durch die Gestaltung der Implantatoberfläche oder eine Oberflächenbeschichtung versucht werden.

Wie in den vorangegangenen Kapiteln, insbesondere bei der histologischen Auswertung, gezeigt werden konnte, kommt dem Grenzbereich (Interface) zwischen dem Implantat und dem umgebenden Lagergewebe die entscheidende Bedeutung für chemische und enzymatische Reaktionen zu. In diesem Bereich ist es für die zur Osteoneogenese befähigten Zellen, Botenstoffe etc. möglich, ihre Wirkung zu entfalten (bspw. Anheftung, Initiation chemischer Reaktionen oder biologischer Vorgänge).

Durch eine Aufrauung der Implantatoberfläche ist eine Vergrößerung und eine Verbesserung der Verankerungsmöglichkeit für angeschwemmte Zellpopulationen möglich (Buser et al. 1991, Wong et al. 1995).

Durch eine Beschichtung von weniger gut biokompatiblen oder zu glatten Werkstoffen, die aber andere Vorteile wie z.B. eine hohe Stabilität aufweisen, mit kompatibleren Materialien wird der Versuch unternommen, die Vorteile beider Werkstoffe zu nutzen und das für das umgebende Lagergewebe biokompatiblere und resorbierbarere Material an die Außenseite des weniger gut tolerierten und resorbierbaren Implantates zu bringen (Feifel et al. 1994).

So wird bereits seit einigen Jahren versucht, auf diesem Wege der Oberflächenbeschichtung eine höhere Einheilungsfestigkeit von implantierten Titanschäften im Rahmen einer Hüft-Totalendoprothese (Hüft-TEP) zu erreichen (Hartwig et al. 2003). Dabei werden aufgeraute Titanschäfte durch ein Spritzgussverfahren mit Plasmasprayern beschichtet. Verwendet wird TCP.

Als weiterer Aspekt wird bei diesem Beispiel weniger oder kein PMMA-Zement benötigt, der bekanntermaßen nicht resorbierbar ist und geringe Mengen toxischer Monomere freisetzt.

Die in dieser Studie untersuchten Implantate haben die bekannten Oberflächeneigenschaften der eingesetzten Materialien. Eine zusätzliche Oberflächenbeschichtung oder -behandlung war nicht ausgeführt worden.

Der CPZ ist an der Außenseite nur geringgradig oberflächenaktiv, wenig rau und damit relativ glatt. Somit erklärt sich hier das fehlende biodegradable Verhalten.

Das Knochenkollagen weist eine watteartige Konsistenz und eine fibrilläre Struktur und somit eine insgesamt große Oberfläche auf. Die gefundene Biodegradation kann damit mit erklärt werden.

Der TCP ist in gesinterter Granulatform vorhanden und damit an der Oberfläche aufgeraut und stellt damit eine größere Angriffsfläche als der CPZ dar. Die geringgradig gefundene Biodegradation kann damit erklärt werden.

Das PMMA ist durch eine relativ glatte spröde Oberfläche gekennzeichnet. Die bekannte Nichtresorbierbarkeit und das inerte bzw. biotolerierte Verhalten finden hier ihr entsprechendes strukturelles Korrelat.

4.1.5 Hinzufügen osteoinduktiver Substanzen

Durch die Benetzung oder Durchtränkung der oben beschriebenen osteokonduktiven Stützgerüste (Scaffolds) wie z.B. CPZ, TCP und BCP (biphasisches Calciumphosphat) mit osteoinduktiven Substanzen, z.B. mit BMP (Wang E. A. et al. 1990, Herr et al. 1993, Terheyden et al. 1997, 1999 und 2001, Bessho et al. 1999, Marukawa et al. 2001, Seto et al. 2002, Nagao et al. 2002, Choi et al. 2002, Kawamoto et al. 2003, Ueki et al. 2003), Fibrin (Zilch 1980, Daculsi et al. 1992, Santhosh et al. 2001, Bagot D'Arc et al. 2003), Thrombozyten oder Platelet Rich Plasma (Zechner et al. 2003, Luboshitz et al. 2004) wird erwartet, die Osteoneogenese zu initiieren und/oder zu verstärken. Die Bioaktivität solcherart behandelte Materialoberflächen bzw. Implantatmaterialien wird dabei deutlich verbessert (Jung et al. 2003). Der biowissenschaftliche Hintergrund sind die in den o.g. osteoinduktiven Zusätzen enthaltenen osteostimulierenden Wachstumsfaktoren.

Weiterhin kann durch eine ausgelöste Verstärkung einer Einheilungsreaktion eine bessere Integration des Implantates im Lagergewebe und damit eine höhere Belastungstoleranz, insbesondere bei Zug, Torsion oder Druck, erwartet werden.

Derartige Prinzipien einer kontrollierten Wirkstofffreisetzung werden bereits bei der Beimengung von Antibiotika (Gentamicinkugeln) in granulatartigen teilweise bzw. langsam resorbierbaren Materialien angewendet.

Durch die Verstärkung der Osteoinduktion und eine möglichst vollständige Resorption des Implantatmaterials werden weiterhin aseptische Spätkomplikationen mit einer Akkumulation von Fremdkörperriesenzellen um Implantatreste vermieden bzw. ausgeschlossen. Diese Entzündungen sind immer an Fremdkörper gebunden und erweisen sich dadurch als morphologisches Korrelat für verbliebenes körperfremdes Implantatmaterial. Wo sich keine Implantatreste befinden, kann es keine chronisch-rezidierte Entzündung geben, da kein entsprechendes Substrat vorliegt (Foitzik et al. 1999).

In der hier zu besprechenden Studie wurde in Versuchsgruppe 2 durch die Vermengung von CPZ mit osteoinduktivem Kollagen eine Hinzufügung osteoinduktiver Substanzen realisiert.

In der histomorphologischen Auswertung konnten eindrucksvolle Veränderungen in der Morphologie der Implantate dokumentiert werden. Es waren eindeutig neugebildete

Knochenstrukturen sowohl in den Knochen- als auch in den Muskellokalisationen der Implantate zu finden. Im Vergleich mit den Versuchsarmen 1 und 3, bei denen solche Veränderungen nicht gefunden wurden, ist damit der Nutzen osteoinduktiver Zusätze belegt. Es war hier eine Übereinstimmung mit vorbestehenden Studien zu diesem Material zu verzeichnen.

Die z.Z. spektakulärste Veröffentlichung für die Anwendung von Wachstumsfaktoren betrifft einen 56-jährigen Patienten der Universität Kiel. Dabei wurde eine heterotopische Knochenneubildung im Musculus latissimus dorsi aus Bio-Oss® und Wachstumsfaktoren (hier: rhBMP-7 bzw. Op-1) eindrucksvoll belegt. Das Langzeitergebnis einschließlich Remodellation und biomechanischer Belastbarkeit (Kaudruck!) nach kürzlich erfolgter Rekonstruktion im Unterkieferbereich nach tumorbedingter Resektion der gesamten Mandibula wird in einer späteren Studienauswertung erwartet (Warnke et. al. 2003 und 2004).

Einen anderen interessanten Ansatz verfolgt die Arbeitsgruppe um Würzler in Würzburg, die einen rekombinanten Wachstumsfaktor an Heparin koppelt, um dessen Verweildauer am Wirkort zu erhöhen.

Bei der Anwendung von rekombinanten Wachstumsfaktoren sind noch viele Fragen zu klären. Proteine unterliegen Umbauvorgängen wie Dimerisierung, Glykosylierung oder Acetylierung. Die dabei potenziell auftretenden Modifikationen sind nur schwer vorhersehbar und nachvollziehbar und können beim klinischen Einsatz zu einer verminderten Leistungsfähigkeit oder zu einer allergischen Reaktion führen. Auftretende Schwellungen stören die lokale Funktionalität. Etliche Fragen bezüglich Dosisfindung von Proteinen, Ausscheidungsmöglichkeiten oder ektopischer Knochenneubildung sind noch nicht ausreichend beantwortet.

Aus betriebswirtschaftlicher Sicht ist auch auf Grund des nicht überschaubaren Marktpotenzials und patentrechtlicher Vorschriften, u.a. dem Medizinproduktegesetz mit der Einstufung neuer Implantatmaterialien als Medizinprodukt oder Arzneimittel und damit verbundener langwieriger Zulassungsverfahren, ein Engagement in diesem Bereich ein wirtschaftliches Wagnis.

4.1.6 Interkonnektierende Porosität und Porengröße

Durch die poröse Gestalt eines Implantates lassen sich Material und Gewicht sparen. Weiterhin wird durch idealerweise miteinander kommunizierende Poren und Hohlräume die Möglichkeit geschaffen, die innere Oberfläche eines Implantates um ein Vielfaches zu vergrößern. In diese „Leitstraßen“ (eine der Voraussetzungen für Osteokonduktivität) können entsprechend den Porengrößen Wachstumsfaktoren, Zellen und Gewebe ein- und vordringen und dort ihre Funktion übernehmen.

Die optimale Porengröße für ein Einwachsen von Gewebe liegt zwischen 100 und 500 Mikrometer (Eggli et. al. 1988, Dalculsi et. al. 1990, Chang et. al. 2000). Die optimale Porosität für ein Gewebewachstum liegt bei ca. 70 % (Toth et. al. 1995).

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Bedeutung der Größe der einzelnen Granula beim Einsatz von Granulaten verwiesen. Je größer eine Granulatpartikel, desto länger dauert deren Resorption.

Für die Problematik der sogenannten Partikelkrankheit ist die Größe der bei Abbau- oder Degradationsvorgängen freigesetzten Partikel von Bedeutung. Die kritische Partikelgröße scheint dabei bei den verschiedenen Materialien durchaus zu differieren. Zumeist werden aber Partikel von mehr als 10 Mikrometern als der Phagozytose nicht mehr zugänglich beschrieben. Die kritische Größe liegt nach unterschiedlichen Literaturangaben bei ca. 0,3 bis 10 Mikrometern (Kobayashi et al. 1997, Green et al. 1998). Kleinere Gewebebröckel können relativ problemlos phagozytiert werden, größere als körperfremd erkannte Implantatpartikel werden durch anhaftende Fremdkörperriesenzellen mit Hilfe von organischen Säuren weiter angedaut. An den Partikeln mit kritischer Größe jedoch gehen die Makrophagen offenbar aus chronisch-„frustranter“ Überlastung und Übersättigung zugrunde, wodurch bei ihrem Zerfall eine sich immer wieder und weiter unterhaltende Entzündungsreaktion initiiert und aufrechterhalten werden kann (Maguire et al. 1987, Ersek et al. 1991, Lemperle et al. 1995).

Ideal wären demzufolge solche Knochenersatzmaterialien, die rückstandslos in ausscheidbaren Abbaustoffen wie Kohlendioxid und Wasser enden oder in zellmembrangängige Mineralien und Elektrolyte wie z.B. Calcium oder Phosphor bzw. Phosphat metabolisiert werden.

Materialinnovationen, z.B. die aus Hydroxylapatit bestehende Ostim[®]-Paste der Fa. Heraeus Kulzer, enthalten Partikelgrößen im Nanometerbereich. Die Partikel werden laut Herstellerangaben vollständig phagozytiert und durch eine dem Material innewohnende „intrinsische“ Osteoinduktivität durch neugebildeten Knochen ersetzt. Wie dabei die offenbar entzündlichen Abbauvorgänge moderiert werden und wie die mechanische Stabilität über die ersten postimplantären Wochen bei ca. 60 % Wasseranteil gesichert wird, muss in noch ausstehenden Studien mit EU-Richtlinien beobachtet und dokumentiert werden. Auch das beschriebene Einwachsen von Gefäßen (Gefäßendothelien), aber dennoch ein ausbleibendes Einwachsen von störendem Bindegewebe (Fibroblasten), sollte noch objektiviert werden. Osteoblasten als aus genetischer Sicht spezialisierte Fibroblasten sind zur Osteoneogenese im Implantatbereich notwendig.

Dieses Material wurde von russischen Wissenschaftlern entwickelt und Produktinformationen liegen bisher nur in russischer Sprache vor (Pankratov et al. 1995, Bezrukov et al. 1998).

Durch die Pastenform scheint eine gute intraoperative Handhabung gewährleistet und die vollsynthetische Herstellung schließt ein Infektionsrisiko aus.

Durch die Porosität eines Implantatwerkstoffes lassen sich demnach Aspekte wie die Vaskularisation, das Einwachsen von Kollagenfibrillen, bindegewebige Verkapselung, aber auch Osteokonduktivität und Osteoinduktivität für jedermann offensichtlich hervorragend beeinflussen (LeGeros et al. 1988, Yokozeki et al. 1998, Demers et al. 2002, del Real et al. 2003, Zou et al. 2003, Ginebra et al. 2004).

Durch das ermöglichte Einwachsen von Zellen und Gefäßen kann einerseits eine Beschleunigung von Umbauvorgängen in Gang gesetzt werden, andererseits wird die Implantatstabilität durch gleichzeitig auch von innen heraus mit stattfindende Umbauvorgänge besser gewährleistet.

Soll bei einem Implantat keine vollständige Resorption erfolgen, so wird aber durch eine hochgradige Porosität des implantierten Materials mit großer Wahrscheinlichkeit durch einwachsende Zellen und Gewebe eine sehr gute Integration des Implantates im

Lagergewebe erfolgen (können) und eine höhere mechanische Stabilität gewährleistet (Verbesserung der Osteointegration).

In dieser Studie zeigte sich eine offenbar zu geringe Porosität des CPZ, wodurch es nicht zu einer Degradation und Resorption dieser Implantatgruppe gekommen war.

Das Komposit CPZ mit Knochenkollagen in Versuchsgruppe 2 wies entsprechende Poren an der Grenze der beiden Komponenten und eine lockere Textur des Kollagens auf. Es waren eindrucksvolle Degradations- und Resorptionserscheinungen zu beobachten.

Das Komposit CPZ mit Alpha-TCP in Versuchsgruppe 3 zeigte in den CPZ-Anteilen wiederum eine nahezu fehlende Porosität, in den Alpha-TCP-Anteilen war sie geringgradig ausgeprägt. Dadurch konnte lediglich eine oberflächliche und geringgradige Degradation belegt werden. Eine Resorption war nur sehr spärlich zu belegen. Das Ergebnis befindet sich in Übereinstimmung mit den meisten bisherigen Studien zu dieser Materialmodifikation (Daculsi et al. 2003).

Das PMMA war durch eine fehlende Porosität gekennzeichnet. Eine Degradation oder Resorption waren nicht aufgetreten.

4.1.7 Phasenreinheit

Die Phasenreinheit eines keramischen Werkstoffes ist verantwortlich für ein einheitliches Löslichkeitsverhalten. Fremdphasen stören insofern, dass sie entweder zu schnell degradieren und resorbiert werden und damit die Materialstabilität gefährden oder bei zu langsamer bzw. fehlender Degradation und Resorption als Rest im neu entstandenen Knochen verbleiben und dort die Remodellation behindern.

Die in dieser Studie zum Einsatz gekommenen Materialien, insbesondere der Calcium-Phosphat-Zement BoneSource® und das Alpha-Tricalciumphosphat BioBase®, weisen nach Herstellerangaben eine Phasenreinheit von mehr als 99% auf. Damit wurden die an die Implantatmaterialien gestellten diesbezüglichen Anforderungen in dieser Studie erfüllt.

4.2 Implantatlager/ Lagergewebe

Da es beim Zusammentreffen von Implantat und umgebendem Lagergewebe zu Interaktionen kommt, die idealerweise das Zustandekommen einer biofunktionellen Einheit und den vollständigen Umbau des Implantates als Ergebnis haben, muss dem das Implantat umgebende Lagergewebe eine ebensolche Bedeutung wie dem Implantat selbst beigemessen werden. Lexer beschrieb als erster die Bedeutung des Implantatlagers. Seine Einteilung in ersatzstarkes, ersatzschwaches und ersatzunfähiges Lagergewebe ist noch immer gültig (Lexer 1908 und 1911).

Selbst wenn das Implantat osteoinduktive Substanzen enthält, so kommt dem Lagergewebe dennoch eine überragende Bedeutung bei der Osteoneogenese zu (Merten et al. 1993 b, Stark et al. 1998, Rickert et al. 2003). Mitunter wird dabei noch zwischen der spontanen und der assistierten Knochenneubildung unterschieden.

Das Implantat allein kann ohne die entsprechende Umgebung, ein ansprechendes Milieu, seine Möglichkeiten nicht ausspielen.

Die autochthone Knochenregeneration ist zwar ab einer bestimmten Defektgröße limitiert (critical-size-defect mit ca. 10 mm Defektdurchmesser; vgl. Johner 1972, Schenk et al. 1977, Schmitz et al. 1986, Mittelmeier 1991, Merten et al. 1994), im Lagergewebe finden sich jedoch im Bereich der Havers'schen Kanäle kleinste Blutgefäße, die zunächst einmal für das Überleben eines osteogenen Implantates von außerordentlicher Bedeutung sind, die aber zusätzlich die für die Degradation und Resorption eines Implantates notwendigen Zellen, Enzyme und bioaktiven Substanzen herantransportieren (Bedeutung eines regenerationsstarken Lagers; vgl. Katthagen 1986, Merten et al. 1991, Mittelmeier 1991, Roesgen 1991, Rueger 1992). Je schlechter die Qualität des umgebenden Lagergewebes ist, desto mangelhafter ist auch die nutritive Versorgung des Implantates (Owen 1963, Eitel et al. 1980 und 1987, Schweiberer et al. 1982 und 1986, Rueger 1992).

Das Zugrundegehen eines Implantates kann oftmals zwar nicht verhindert werden, doch ist von entscheidender Bedeutung, welche Informationen von diesem Implantatmaterial an das umgebende Lagergewebe ausgesandt wurden, damit in diesem „Defektbereich“ eine Osteoneogenese initiiert wird. Weiterhin ist das Lagergewebe als Widerlager und mechanischer Formgeber unerlässlich. Deshalb sind z.B. auch dreiwandige Defekte prognostisch besser zu behandeln und erfolgreicher mit Knochenersatzmaterialien zu füllen als zwei- oder erst recht einwandige Defekte (Horch et al. 1985, Hürzeler et al. 1996, Choi et al. 2002).

Für die Befestigung und Anlagerung von temporären Membranen bei der GTR und GBR gilt selbiges (Kenney et al. 1988, Jensen et al. 1996, Strietzel et al. 1998, Buser et al. 1998, Kloss et al. 1999, Matsumoto et al. 2001).

Von Bedeutung ist weiterhin, in welche Versuchstiere die zu beforschenden Knochenersatzmaterialien implantiert werden, um eine uneingeschränkte Übertragbarkeit und Relevanz von Forschungsergebnissen auf den Menschen zu gewährleisten.

So können verständlicherweise an Kleinsäugetieren keine humanrelevanten Defektdimensionen gesetzt werden. Der in dieser Studie gesetzte Defekt kann auch deswegen kein critical-size-defect gewesen sein, da sich an den Leerdefekten mit Gelatinefüllung in

den Knochenpräparaten neue Knochenstrukturen mit einer restitutio ad integrum beobachten ließen.

Mäuse und Ratten weisen eine im Vergleich zu Kaninchen und Schweinen geringere Lebenserwartung auf, sodass Nachbeobachtungszeiträume von mehr als zwei Jahren kaum realisiert werden können.

Demgegenüber sind Schweine dem Menschen, was anatomische Verhältnisse und andere physiologische Aspekte wie die Regenerationsrate von Knochen betrifft, recht ähnlich und noch am ehesten humanäquivalent unter den üblichen Versuchstierarten, wenn einmal von Affen abgesehen wird. Andererseits ist die Haltung einer großen Anzahl von z.B. sehr gut geeigneten Göttinger Minischweinen über mehrere Jahre hinweg sehr aufwändig und kostspielig (Eitel et al. 1981, Gomoll et al. 1999).

Auf diese Studie bezogen kann auf Grund des zum Implantatzeitpunkt junges Alters und des dokumentierten guten Gesundheitszustandes bei allen Versuchstieren ein ersatzstarkes Lager vorausgesetzt werden. Seitens des Implantatlagers sind somit keine Beeinträchtigungen der hier untersuchten Knochenersatzmaterialien zu berichten.

4.3 Schaffung eines idealen physikalisch-chemischen Milieus

Eine Zelle, ein Gewebe oder ein Organ müssen ausreichend ernährt werden und sich „wohlfühlen“, damit sie ihre Aufgaben erfüllen können. Somit sollte auch diesem Aspekt bei der Entwicklung von Ersatzmaterialien Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Neben den für alle Zellen wichtigen Kriterien wie z.B. ausreichender Sauerstoff- und Nährstoffversorgung haben Knochen- und Knorpelzellen noch ein weiteres für sie offenbar exklusives Bedürfnis. Sie benötigen zu ihrer Ausdifferenzierung aus Stammzellen und mesenchymalen Vorläuferzellen mechanischen Druck, vielleicht auch noch Vibrationen (Carver et al. 1999). Diese Erfordernisse für die Osteoneogenese zu kopieren, fällt in vitro noch schwer. Vielleicht erklärt sich daraus aber der fehlende Erfolg bei der Entwicklung von größeren, mehrere Millimeter oder gar Zentimeter messenden Konstrukten von Knochen- und Knorpelgewebe. In der Literatur wird jedenfalls auf die Notwendigkeit einer partiellen Immobilisation bei der Frakturheilung, nicht aber auf eine totale Immobilisation hingewiesen (Danis 1949, Blockley 1956, Hicks 1961).

Andere Autoren vertreten dazu andere Ansichten (Schenk 1977).

Erwünscht bzw. notwendig für eine Kallusentstehung sind Mikrobewegungen und entsprechende mechanische Reize: “It is likely that some minute degree of movement is required to stimulate callus formation mechanically, but excessive movement, that is inadequate immobilisation, affects healing adversely.“; und weiter: “The repair process is, however, modified when methods of secure fixation and rigid immobilisation are used.” (Auszug aus Peter A. Revell: „Pathology of bone“, Springer-Verlag Berlin 1986, S. 207.)

Einige Forschungsgruppen haben versucht, die physiologischen Mikrobewegungen und damit die Osteogenese durch die Anlage eines geringen elektrischen Feldes zu stimulieren (Black 1984, Pollack 1984).

Auf diese Studie bezogen konnte durch die optimale Betreuung der Versuchstiere ein physiologisches und dabei gutes physikalisch-chemisches Milieu über den gesamten Untersuchungszeitraum hin aufrechterhalten werden. Vgl. hierzu auch 4.2 mit einem ersatzstarken Lagergewebe.

4.4 Biomechanische Aspekte

Eine angestrebte Degradation und Resorption des implantierten Knochenersatzmaterials ist bisher meistens mit einem Verlust der mechanischen Stabilität verbunden. Diese muss durch neuentstehende Strukturen, idealerweise durch neuen Knochen, oftmals durch Kallusgewebe oder minderwertiges Narbengewebe, kompensiert werden. So ist es für die Wahrung der Stabilität entscheidend, dass der Abbau eines stabilisierenden Knochenersatzmaterials zeitgleich mit dem Aufbau bzw. der Konstituierung eines mechanisch qualitativ gleichwertigen Ersatzgewebes einhergeht. Über mindestens 12 Wochen muss die Stabilität im Implantationsbereich durch ein Stützgewebe gewährleistet sein, bis ausreichend neuentstandene Zellen eines mechanisch stabilen Ersatzgewebes diese Aufgabe übernehmen können.

Weiterhin ist zu prüfen, ob durch die Degradation eine Zusammensinterung des Implantatmaterials auftritt und wie deshalb zur Wahrung der Implantatausdehnung und des Implantatvolumens verfahren wird. Die Platzhalter- und Stützfunktion soll und muss bei den zumeist ausreichend stabilen osteokonduktiven, aber erst recht bei den bisher meist nicht so biomechanisch stabilen osteoinduktiven Knochenersatzmaterialien aufrechterhalten werden. Nur durch die Wahrung eines entsprechenden vor dem Einwachsen von bindegewebigen Strukturen geschützten Implantatvolumens und der Wahrung der Implantatgeometrie ist es möglich, dass dort neue Knochenstrukturen ungestört entstehen. So wird z.B. versucht, nicht ausreichend stabile Knochenersatzmaterialien durch Kohlenstofffasereinbau bezüglich ihrer Biegefestigkeit zu verstärken (Wang H. et al. 2004). Andere Arbeitsgruppen bevorzugen mineralische Fasern, z.B. Calciummetaphosphat.

Die spontane oder auch assistierte Knochenheilung verläuft hinreichend bekannt langsamer als die Proliferation von Binde- bzw. Narbengewebe. Narbengewebe ist aber auf Grund von funktioneller und anatomisch-struktureller Minderwertigkeit unerwünscht (Buchmann et al. 1996). Die Anwendung von Membranen oder membranähnlichen Konstrukten verhindert das Einwachsen von bindegewebigen Strukturen in den Defektbereich, bis sich dort ausreichend neues Knochengewebe gebildet hat (Fath et al. 1993, Gottlow 1993, Schenk et al. 1994, Gottlow et al. 1996, Hürzeler et al. 1996, Zitzmann et al. 1996, Buser et al. 1998).

Die lichtmikroskopischen Untersuchungen an den Materialproben dieser Studie verdeutlichen, dass der Festigkeitsabfall der Proben unter physiologischen Bedingungen mit dem Grad der Degradation korreliert. Diese Feststellung bezieht sich insbesondere auf den zweiten Versuchsarm (Kollagen). Dabei wurden eindrucksvolle Degradations- und Resorptionsvorgänge sichtbar. Die stabilisierenden Aufgaben im Operationsbereich wurden hier zunächst durch die CPZ-Formationen und später sukzessive von neugebildeten Knochen- und Bindegewebsstrukturen übernommen. Frakturen traten jedenfalls bei keinem der Versuchstiere auf. Dieser Versuchsarm zeigt den Weg auf zu einem mechanisch und biochemisch stabilen Trägersystem, aus dem heraus sich neue Knochenstrukturen entwickeln. Die Kombination aus osteokonduktiven und osteoinduktiven Materialeigenschaften verspricht Synergieeffekte bei der Entstehung neuen Knochengewebes bei gleichzeitiger Wahrung der mechanischen Stabilität.

Im Versuchsarm 5 (Gelatine) wird die mechanische Stabilität im Implantatbereich während der Degradation und Resorption zunächst durch Granulationsgewebe, später dann im Femur durch neu gebildeten Knochen, im Oberschenkelmuskelgewebe durch Narbengewebe gewährleistet.

Bei den Versuchsarmen 1 (CPZ), 3 (TCP) und 4 (PMMA) waren wegen fehlender oder lediglich geringer Degradation und Resorption der jeweils angewandten Materialien auch keine Stabilitätsverluste zu befürchten.

Kraftübertragung und Kraftüberleitung

Ein indikationsgerecht eingesetztes Implantatmaterial kann auf Grund seiner Materialeigenschaften wie z.B. Härte, Druck-, Zug- und/oder Biegefestigkeit die am Implantationsort einwirkenden Kräfte abfangen bzw. weiterleiten. Im Gegensatz zu den originären Knochenstrukturen sind jedoch keine lastenspezifischen Trajekturen im Implantatmaterial aufgebaut. Bei einer Knochenneubildung wird immer erst ein weniger stabiler Faser- bzw. Geflechtknochen mit irregulärer Anordnung der Kollagenfibrillen entwickelt, der danach entsprechend den Belastungsanforderungen in Lamellenknochen mit gerichteter Anordnung der Kollagenfibrillen umgewandelt wird. Bis dieser Zustand erreicht ist, muss der Implantatbereich entweder mechanisch geschont oder durch andere Vorrichtungen unterstützt werden.

So ist zur Zeit noch die Verwendung von Metallschrauben und -platten bei einer Osteosynthese notwendig, damit eine Fraktur ohne größere mechanische (Über-) Beanspruchung ausheilen kann. Wenn zukünftig andere Werkstoffe vor allem in Last tragenden Bereichen zum Einsatz kommen sollen, so muss bei ihnen auch der Aspekt einer möglichst von Anfang an gegebenen Kraftübertragung und -überleitung bedacht und realisiert werden. Sollte dieser Aspekt nicht realisiert werden können, muss weiterhin zumindest zeitweise eine mechanische Schonung des Implantationsortes erfolgen.

Die nicht erfolgte Resorption z.B. der TCP- und CPZ-haltigen Knochenersatzmaterialien in zahlreichen Studien ist evtl. wegen fehlender funktioneller Belastung erklärbar. Dagegen ist in mehreren Studien (Foitzik und Merten 1999, Verheggen und Merten 2001, Rupprecht et al. 2003) eine eindrucksvolle Resorption von Alpha- und Beta-Tricalciumphosphaten in funktional stark belasteten Kieferabschnitten beschrieben worden. Demgegenüber konnten in der hier besprochenen Studie im CPZ-Versuchsarm keine und im Alpha-TCP-Versuchsarm lediglich eine geringgradige Degradation und Resorption gefunden werden. Dabei waren die Versuchstiere nach der Implantation der jeweiligen Materialien in ihren Käfigen durchaus sehr mobil und die Implantatregionen erfuhren eine physiologische funktionelle Belastung.

Selbst zwischen proximalem und distalem Kieferabschnitt bestehen dokumentierte Unterschiede in der Knochenregeneration. Auf Grund der Verschmelzung der äußeren und inneren Kortikalis in kieferwinkelwärts gelegenen Kieferabschnitten und der mechanischen Einwirkung der Kaumuskeln ist im proximalen Kiefer ein forcierterer Umbau als in distalen Abschnitten zu erwarten und bei den entsprechenden Studien auch zu verzeichnen.

Zudem wird der Keramikabbau im Tibiadefekt langsamer als im Unterkiefer-Bohrlochdefekt beschrieben (Foitzik et al. 1997), was ebenfalls auf Unterschiede in der biofunktionellen Belastung der verschiedenen Muskelgruppen und deren benachbarten Knochen, mit denen sie eine funktionelle Einheit bilden, zurückgeführt wird. Allgemein

anerkannt ist, dass Knochen bei funktioneller Belastung mit einer Verstärkung und bei Nichtbelastung mit Verminderung seiner Strukturen reagiert (funktionelle Adaptation; vgl. Wolff 1892).

4.5 Indikationsgerechte Anwendung

Als Schlussfolgerung vom letzten Diskussionspunkt ergibt sich, dass es offenbar bis auf Weiteres für verschiedene Regionen des menschlichen knöchernen Skeletts mit unterschiedlichen regional spezifischen Anforderungen, insbesondere der mechanischen Stabilität, auch verschiedener Knochenersatzmaterialien bedarf.

Je nach Indikation und Modifikation können Calcium-Phosphat-Zemente und deren Modifikationen als lange Zeit stabile oder resorbierbare Implantate gestaltet werden und damit unterschiedlichen Anforderungen genügen.

Nach der Abbindereaktion bei der Zemententstehung liegt eine strukturelle Stabilität vor. Dieser Unterschied zu den Granulaten oder Pulvern ermöglicht beim heutigen Entwicklungsstand der CPZ eine Anwendung in mechanisch exponierteren Bereichen als dies für TCP-Keramiken möglich ist. Kraftbelastete Bereiche sind bisher jedoch auch noch nicht uneingeschränkt für Zemente geeignet.

Die Anwendung der TCP-Keramiken ist auf Bereiche ohne funktionelle oder externe Krafteinleitung beschränkt.

4.5.1 Nicht Last tragende Bereiche und geeignete Werkstoffe

Die einzelnen Skelettbereiche des menschlichen Organismus werden unterschiedlich stark mechanisch belastet. Die Anforderungen an Zug- oder Scherkräfte, an den Biegemoment oder gegenüber einwirkenden Torsionskräften sind oftmals ganz verschieden. Dennoch sind wir bei adäquater Belastung sehr selten mit Frakturen konfrontiert. Wie haben sich die einzelnen Knochen an verschiedene Herausforderungen adaptiert? Neben Unterschieden in der Länge, Form, Biegung und Dicke von knöchernen Strukturen spielen auch Unterschiede im Verhältnis von Kortikalis und Spongiosa sowie beim Elastizitätsmodul eine Rolle.

Nicht Last tragende knöcherne Bereiche am Hirnschädel werden anderen Kräften ausgesetzt als Last tragende Bereiche am Unterschenkel. Noch ganz andere komplexere Anforderungen kommen im Bereich der Mandibula bzw. am Kiefergelenk durch den Kaudruck zustande. Die Natur hat darauf unter anderem auch durch die unterschiedlichen Varianten der Knochenentstehung eine Antwort gefunden (desmale und chondrale Ossifikation).

In den nicht Last tragenden Körperregionen werden von einem Knochenersatzmaterial eher Formstabilität und Erhalt der Volumenmenge gefordert als Kraftüberleitung. Deshalb kann hier ein evtl. kostengünstigeres und leichter zu bearbeitendes Knochenersatzmaterial ohne Abstriche des gewünschten Ergebnisses zum klinischen Einsatz kommen. So können am Hirnschädel nicht oder nicht vollständig resorbierbare Hydroxylapatit-Zemente mit gutem Erfolg eingesetzt werden, wie deren häufige und erfolgreiche Anwendung zeigt.

Somit sind die in dieser Studie erwähnten Materialien Calcium-Phosphat-Zement bzw. Hydroxylapatit oder auch Tricalciumphosphate für diese Anwendungen ohne höhere mechanische Belastung gut geeignet und werden auch breit eingesetzt (Gottlow et al. 1993, Kaptain et al. 2001, Piesold et al. 2004). Weiterhin können mit diesen Implantatwerkstoffen auch sehr gut kleinere, möglichst von ausreichend stabilisierend wirkenden knöchernen Defekträndern umgebene Knochenzysten aufgefüllt werden. Durch eine Verbesserung der Porosität und der Oberflächenbeschaffenheit kann zusätzlich eine Vermischung mit Antibiotika oder osteoinduktiven Substanzen realisiert werden (Gbu-reck et al. 2002, Gbureck 2004).

4.5.2 Last tragende Bereiche und geeignete Werkstoffe

In anderen Regionen des knöchernen Skeletts kommen zu den in 4.5.1. genannten Anforderungen weitere hinzu.

In Last tragenden Körperregionen werden Kräfte wirksam, die höhere Anforderungen an die stabilitätsrelevanten Eigenschaften von Knochenersatzmaterialien stellen. Um eine dauerhafte Stabilität z.B. im Femur oder in der Tibia zu gewährleisten, sind neben einer evtl. erforderlichen Ruhigstellung oder Schienung eines Defektbereiches solche Knochenersatzmaterialien perspektivisch einzusetzen, die durch ihre vollständige Degradation und anschließende Resorption das Entstehen oder das Einwachsen körpereigener oder körperidentischer Knochenstrukturen sicherstellen. Nur so ist eine ungestörte Kraftab- und -überleitung gewährleistet. Bei einem vollständigen Ersatz des Implantatmaterials durch körpereigenen hochwertigen Knochen ist zusätzlich eine Homogenität gegenüber anderen einwirkenden Parametern garantiert.

Dies trifft wegen der zusätzlichen Belastungen durch den Kauvorgang und dabei auftretende hohe Drücke erst recht auf die Region der Mandibula und der Kiefergelenke zu (vgl. Marukawa et al. 2001, Seto et al. 2002, Sayer et al. 2003, Ueki et al. 2003).

Da in den eben geschilderten Bereichen noch keine ausgereiften biomechanisch stabilen und vollständig resorbierbaren Knochenersatzmaterialien zur Anwendung kommen, wird durch die Operateure auf Hydroxylapatit- und Tricalciumphosphat-beschichtete Metallimplantate sowie das Polymer Palacos[®] zurückgegriffen.

Im Bereich von Wirbelsäule und Oberschenkelhals (meist als Folge einer Osteoporose) werden Stabilisierungen nach Frakturen notwendig. Hier müssen große Lasten getragen, weitergeleitet und/oder abgefangen werden. Die Verwendung von Titankörben im Bereich der Wirbelsäule oder von (mittlerweile beschichteten) Titanschäften in Femora weisen wiederum auf noch fehlende ausgereifte Alternativen hin. Aus dem gleichen Grund wird derzeit bei zementierten Hüftendoprothesen oder bei der Stabilisierung von Wirbelfrakturen trotz bekannter Nebenwirkungen wiederum noch am Polymer Polymethylmethacrylat (Palacos[®]) als sog. Knochenzement festgehalten.

4.6 Materialeinbringung

Die Art und Weise der Materialeinbringung ins Lagergewebe ist für den Erfolg eines Knochenersatzmaterials wesentlich. So kann es für eine Implantatverankerung in knöchernen Strukturen von Bedeutung sein, ob zwischen Implantat und Lagergewebe noch ein Spalt für das Eindringen von Blut und damit für undifferenzierte Stammzellen, Histiozyten usw. erhalten bleibt oder ob zwischen Implantat und Lagergewebe von Anfang an ein enger Kontakt besteht bzw. bestehen soll. Einige Implantatmaterialien können ihre Wirkung nur entfalten, wenn ein enger Kontakt zum Lagergewebe besteht, z.B. Ostim® der Fa. Heraeus Kulzer (vgl. Produktbeschreibung).

Das umgebende knöcherne Gewebe weist zahlreiche Havers'sche Kanäle mit kleinen Kapillaren auf, deren Durchmesser und Kapazitäten durchaus ausreichend für die Versorgung mit Blut und dessen einzelne für die Umgestaltung eines Implantates notwendigen Bestandteile sein können.

Um eine ausreichende Stabilität und Beständigkeit des Implantates im Lagergewebe sicherzustellen, muss das Implantat intraoperativ in einem gewissen Maße komprimiert und in den Gewebedefekt verbracht werden. Inwieweit es dabei zu Konflikten mit der gewünschten aufrechtzuerhaltenden Porosität und dem Flüssigkeitsanteil kommt, wenn das Implantatmaterial zu sehr in den Defektbereich gepresst wird, muss offenbar dem operativen Geschick und den individuellen Erfahrungen des Operateurs überlassen bleiben. Hier spielt der Implantationsort im Organismus eine Rolle (Barralet et al. 2002, Gbureck et al. 2003).

Herr Dr. M. Merwald nimmt in seinem Teil der Studie zu Fragen der Materialeinbringung Stellung.

4.7 Histologie

4.7.1 CPZ- (BoneSource-®) Gruppe

Wie bereits in verschiedenen Arbeiten dargelegt (u.a. Piesold et al. 2004), konnte auch in der vorliegenden Studie bei der Verwendung von CPZ ohne Zusätze keine oder allenfalls eine sehr geringe Degradation oder Resorption des Implantates belegt werden.

Die Untersuchungen zeigen aber insgesamt, dass dieser Calcium-Phosphat-Zement (BoneSource®) exzellent biokompatibel ist. Das Material erfüllt am Implantationsort seine tragende bzw. stützende oder zumindest raumfüllende Funktion. Es ist bei den gefundenen Eigenschaften und dem belegten Verhalten als osteokonduktives Knochenersatzmaterial geeignet. Es waren keine Anhaltspunkte für ein osteoinduktives Verhalten zu verzeichnen. So waren am Ende der Versuchszeiträume noch nahezu vollständige Implantate vorgefunden worden. Eine partielle oder gar vollständige Degradation und Resorption konnte nicht gezeigt werden.

Dagegen konnten die Ergebnisse in den Arbeiten von Foitzik und Merten aus 1999, Verheggen und Merten aus 2001 sowie Rupprecht et al. aus 2003 nicht nachvollzogen

werden, in denen im Tierexperiment eine weitgehende Resorption und knöcherner Substitution des Knochenersatzwerkstoffes BoneSource[®] beobachtet worden war.

Wie konnten die unterschiedlichen Ergebnisse zustande kommen? Es werden mehrere Möglichkeiten favorisiert. Die hier vorliegende Studie wurde beim Antrag des Tierversuches und dessen Unerlässlichkeit damit begründet, dass erstmals standardisierte Normen mit einer ausreichenden Anzahl von Versuchstieren und ein ausreichend langer postoperativer Beobachtungszeitraum eingehalten werden. Weiterhin sind die unter 4.1. bis 4.6. genannten Aspekte zu nennen. Weitere Studien mit Beachtung der hier erfüllten Normen werden zur Klärung beitragen.

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich u.a. mit der Verbesserung der Festigkeit und Degradierbarkeit von Calcium-Phosphat-Zementen, da diese Werkstoffklasse einige interessante Aspekte wie eine exzellente Osteokonduktivität und vergleichsweise moderate Kosten aufweist, die sie als Knochenersatzmaterialien prädestinieren (Hosikawa et al. 2003, Gbureck et al. 2004).

Ziel der Anstrengungen zur Löslichkeitsverbesserung und damit Verbesserung der Degradations- und Resorptionseigenschaften von Hydroxylapatit- bzw. Calcium-Phosphat-Zementen könnte deshalb perspektivisch die Entwicklung der physiologisch vorkommenden Typ B-Apatite sein.

Neuere Studien beschreiben gute Degradations- und Resorptionsergebnisse mit im Sol-Gel-Verfahren bzw. im Niedrigtemperaturbereich bis 200 °C hergestellten Hydroxylapatiten, die nicht gesintert wurden. Somit ergeben sich auch hier interessante Perspektiven.

4.7.2 Knochenkollagen- (Colloss[®]-) Gruppe

Durch die Kombination des in Versuchsgruppe 1 beschriebenen Calcium-Phosphat-Zementes (CPZ) mit einem osteoinduktiven Knochenkollagen (KK) in Versuchsgruppe 2 war beabsichtigt, die Verhältnisse im natürlichen Knochen zu imitieren. Es waren die im physiologischen Knochen vorherrschenden Komponenten Kollagen aus der extrazellulären Matrix (ECM) sowie eingelagerte Calciumsalze zur Stabilisierung der Implantate vorhanden. Die im physiologischen Knochen herrschenden Mischungs- bzw. Anordnungsverhältnisse konnten jedoch bei der intraoperativen Zubereitung des Kompositmaterials aus pastenähnlichem CPZ und watteähnlichem KK verständlicherweise nur begrenzt realisiert werden. Die Voraussetzungen für eine Osteoinduktion waren aber auf Grund der eingesetzten Komponenten mit osteokonduktiver Matrix (CPZ), osteoinduktiven Wachstumsfaktoren (KK) sowie osteogenen Zellen (aus dem Lagergewebe und dem eingesickerten Blut) gegeben.

So ist das Ergebnis sehr vielversprechend. Eine vollständige Degradation und Resorption war zwar an keinem Implantat nachweisbar. Die mitunter großen Formationen der CPZ-Anteile vom Kompositimplantat verhielten sich nahezu inert im Knochen und wurden biotoleriert im Muskelgewebe analog den Befunden in Versuchsgruppe 1. Die Knochenkollagen-Anteile waren teilweise fibrös-bindegewebig umgewandelt, entscheidend sind aber auf Grund des osteoinduktiven Potenzials des Materials selbst und/oder dessen osteoinduktiven Zusätzen die unterschiedlich großen Areale mit einer fokalen Knochenneubildung. Es ist eine Degradation (Fragmentation) des Implantates mit bindegewebiger (im Muskel) oder direkter knöcherner (im Knochen) Einscheidung zu beobachten. Resorptive Granulome wurden nicht gefunden. Offenbar waren die

Bruchstücke des abgebauten Kollagens klein und immunogen genug, um phagozytiert zu werden.

Da keine längerdauernde Entzündung vorgelegen hat, ist der neuentstandene Knochen auf die Osteoinduktivität des Implantatmaterials und nicht auf eine metaplastische Knochenbildung zurückzuführen.

Im Unterschied zu den Knochenpräparaten lassen sich bei den neuentstandenen Knochenstrukturen in den Muskelpräparaten keine oder nur geringe Zeichen einer Ausreifung beobachten. Zurückgeführt wird dieser Befund auf eine fehlende mechanische oder auch genetisch festgelegte Stimulation zum weiteren Ausreifen hin zu belastungsabhängig modelliertem Lamellenknochen mit entsprechend ausgerichteten Kollagenfaserbündeln.

Sollten bei den Knochenpräparaten Zweifel an der Knochenneubildung und damit an der osteoinduktiven Potenz vom verwendeten Material bestehen, so können an den Muskelpräparaten, die ja primär ohne knöcherne Strukturen waren, diese Zweifel ausgeräumt werden.

Osteoinduktives Knochenkollagen verspricht nach derzeitigem Kenntnisstand bei Optimierung der Dosis und Anmischbarkeit mit stabilisierenden Komponenten vielversprechende Fortschritte auf dem Weg zu einem vollständig resorbierbaren Knochenersatzmaterial. So sind organische Kollagenfibrillen auf Grund ihrer Proteinstruktur und ihrer Oberflächenarchitektur besser als anorganische Materialien geeignet, mit gleichfalls organischen osteoinduktiven Zusätzen wie BMP's beimpft zu werden. Dazu gibt es bereits einige Studien (Geiger et al. 2003, Noth et al. 2003).

Andere Forschungsgruppen haben die Wirkung von Wachstumsfaktoren, z.B. des Transforming Growth Factor beta-1 (TGF beta-1), als Zusätze zu Kollagenen untersucht (Szivek et al. 2004).

Durch die im vorliegenden Versuch realisierte Vermischung von CPZ und KK war die Stabilität des Implantates über den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum gesichert. Diese Stabilität ist bei der Verwendung von reinem Kollagenen bisher nicht gewährleistet. Es trat in dieser Versuchsreihe keine einzige Fraktur auf. Sollte bei einem neuen Versuch das Knochenkollagen ohne Zusätze verwendet werden, so muss der zu wahrenenden Implantatstabilität ausreichend Rechnung getragen werden. Eine aktuelle Studie von Wang, Terheyden et al. 2004 beschäftigt sich z.Z. mit der Verstärkung und damit biomechanischen Stabilisierung kollagener Fasern durch Zellulose und mit der Dosisbestimmung der eingesetzten Wachstumsfaktoren.

Die gefundenen interindividuellen Unterschiede im Degradations- und Resorptionsverhalten bei gleichem Implantatmaterial weisen auf eine individuell quantitativ unterschiedliche Stammzellpopulation und eine zu diskutierende Qualität der individuellen Stammzellpopulationen hin. Somit kommt der Auswahl geeigneter Tier- oder später einmal Patientenkollektive bei geplanten tierexperimentellen oder klinischen Studien eine große Bedeutung zu. Auch Unterschiede in der interindividuellen Verteilung von osteoinduktiven Substanzen in den einzelnen Implantatlagern kommen in Betracht. Diese wiederum sind von einer entsprechenden Gefäßverteilung abhängig. Bereits in früheren Studien wird auf die Bedeutung der Mikrozirkulation und des O₂-Gradienten zwischen Kapillaren und Umgebung verwiesen.

Insgesamt ist von einer Kumulation der oben aufgeführten Faktoren bei der Osteoinduktivität auszugehen.

4.7.3 TCP- (BioBase®-) Gruppe

Die Implantate bestehend aus der 1:1-Vermischung von Alpha-Tricalciumphosphat (TCP) mit Calcium-Phosphat-Zement (CPZ) zeigen im Vergleich zu dem in Versuchsgruppe 1 untersuchten CPZ ohne Zusätze eine gering gesteigerte Degradation und geringfügige Resorption. Diese Veränderungen in Form und Volumen sind jedoch nur oberflächennah zu verzeichnen und werden auf hydrolytische Vorgänge des mäßig porösen TCP zurückgeführt (vgl. auch Salthouse et al. 1976, Williams et al. 1977, Minamide 2004).

Eine vollständige oder höhergradige Degradation oder gar Resorption und Ersatz durch neugebildeten Knochen, wie in anderen Studien (Hirakata et al. 2003, Ge et al. 2004, Almirall et al. 2004) beschrieben, konnte hier nicht gezeigt werden.

Die Ursachen für die Unterschiede der hier gefundenen Ergebnisse zu denen aus anderen Studien liegen möglicherweise wiederum in den aufgezählten Aspekten, wie unter 4.7.1. beschrieben, mit differierendem Studiendesign und der hier realisierten Einhaltung standardisierter Normen.

Das Ziel bei der Weiterentwicklung dieser Stoffklasse ist es, die mechanische Stabilität zu verbessern und gleichzeitig das Degradationsverhalten nicht negativ zu beeinflussen (Gbureck et al. 2003 und 2004, Wang C. et al. 2004). Insbesondere wird auf eine Verbesserung der Last tragenden Eigenschaften fokussiert. Durch eine Vorverfestigung vor dem Sintern der Ausgangsmaterialien wird dies bereits versucht (Gbureck et al. 2003 a).

Durch eine Optimierung der interkonnektierenden Porosität und die Beschichtung mit osteoinduktiven Substanzen könnte auch eine Verbesserung der Degradations- und Resorptionseigenschaften gelingen. Neuere Bemühungen streben Makro-, Meso- und Mikroporen zur Verbesserung der Degradation und Resorption an (Simon et al. 2004).

Da beim oben geschilderten Vorverfestigen die Porenqualität sicherlich nicht verbessert wird, besteht eine gewisse Entscheidungsnot, ob eine höhere Porosität und damit eine Verbesserung des Degradationsverhaltens oder eine geringere Porosität und damit eine größere Stabilität erreicht werden sollen.

Eine osteoinduktive Potenz konnte an den ausgeführten Trenndünnschliffen in dieser Studie nicht gezeigt werden. Das Komposit aus CPZ und Alpha-TCP ist nach den Ergebnissen dieser Studie als osteokonduktiv und biokompatibel einzuschätzen.

Derzeit ist die Anwendung von biphasischen Calciumphosphaten (BCP) aus HA und TCP sowie reinen Tricalciumphosphaten (TCP) bei solchen Indikationen gerechtfertigt, bei denen vor allem eine Formstabilität, eine Platzhalterfunktion sowie eine optimale Integration des Implantates im Lagergewebe gefordert werden.

4.7.4 PMMA- (Palacos®-) Gruppe

PMMA war als Vergleichssubstanz ausgewählt worden, da es derzeit mangels Alternativen das am häufigsten eingesetzte Material zur Verwendung als sog. Knochenzement bei zementierten Prothesen des Hüft- oder Kniegelenkes oder bei der Stabilisierung von Wirbelkörperfrakturen darstellt (Cho et al. 2003, Ooms et al. 2003 a und b). Es weist die notwendige Härte nach einer relativ kurzen Abbindezeit auf und ist intraoperativ frei formbar. Außerdem spielen relativ günstige Materialkosten und eine gesicherte relativ gute Biokompatibilität (Einstufung in Gruppe 2 bei 3 Stufen) eine Rolle. Außerdem kann es mit Zytostatika oder Antibiotika vermischt werden, die dann allmählich freigesetzt werden (Healey et al. 2003). Deswegen wird seitens der Operateure die fehlende Resorbierbarkeit und eine als gering eingeschätzte Toxizität freigesetzter Monomere toleriert.

Die in dieser Studie gefundenen histologischen Veränderungen inklusive des Verhaltens bezüglich Biokompatibilität, Biodegradation und Resorption sowohl bei den Implantaten im Knochen als auch bei den Implantaten im Weichgewebe stimmen mit denen aus bisherigen Studien überein.

4.7.5 Gelatine- (Leerdefekt-) Gruppe

Gelatine weist nach den Ergebnissen dieser Studie eine vollständige Resorbierbarkeit sowohl im Knochen als auch in der Muskulatur auf, wie dies hinlänglich aus der Literatur bekannt ist (Bigi et al. 2004). In der Muskulatur bleibt bei einigen Versuchstieren eine kleine Narbe zurück. Insgesamt erfolgte eine restitutio ad integrum, wie es für ein ideales Knochenersatzmaterial angestrebt wird. Somit sollten Gelatine bzw. die biochemisch ähnlich strukturierte demineralisierte Knochenmatrix als Scaffolds für Knochenersatzmaterialien weiterhin zum Einsatz kommen.

4.7.6 Kontrollgruppe

Die nichtoperierte Kontrollgruppe war zum Vergleich mit den operierten anderen Versuchsgruppen insbesondere zur Abschätzung operationsbedingter Veränderungen mitgeführt worden.

Je nach postoperativem Beobachtungszeitraum und Alter der Tiere fanden sich lediglich haltungs-, diät- und alterungsbedingte morphologische Veränderungen.

4.7.7 Histologie der inneren Organe

Die Untersuchung der großen parenchymatösen Organe erfolgte zum Ausschluss unerwünschter systemischer Auswirkungen durch die Implantatmaterialien. Diese traten nicht auf. Die Ungefährlichkeit der hier untersuchten Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes BoneSource® insbesondere bezüglich einer extraossären Knochenneubildung konnte damit belegt werden. Somit spricht von dieser Warte aus nichts gegen die klinische Anwendung der CPZ-Modifikationen.

4.7.8 Histologie der Tumoren

Nahezu alle Tumoren traten im höheren und hohen Lebensalter auf. Sie waren in allen Versuchsarmen einschließlich und vor allem in der Kontrollgruppe zu berichten. Für die Studie kann zusätzlich auf eine ausreichende statistisch relevante Versuchstieranzahl und ausreichend lange postoperative Beobachtungszeiträume verwiesen werden. Dies alles sind Argumente, die für eine spontane Tumorgenese sprechen. Ein Oppenheimer-Effekt (eine erhöhte Tumorrates beim Langzeitverbleib von Implantatmaterialien; vgl. Nothdurft 1955, 1956 a und b, 1960 und 1961, Oppenheimer 1955, Ott 1970, Hamblen et al. 1984, Jennings et al. 1988) konnte damit weitgehend ausgeschlossen werden.

Erstaunlicherweise werden in einigen Studien mit implantierten Fremdmaterialien keine fremdkörperassoziierten Tumore beschrieben (Miller et al. 1977, Gerlach 1986, Bos 1989, Bos et al. 1993). Zu diskutieren sind hier zu kurze Beobachtungszeiträume oder statistisch nicht relevante zu kleine Versuchstiergruppen.

Beim Menschen sollen nach Studienergebnissen fremdkörperassoziierte Tumoren seltener auftreten (Jennings et al. 1988). Die Übertragbarkeit der hier und in anderen Studien gefundenen Ergebnisse auf den Menschen muss kritisch hinterfragt werden. Ohne eine klinische Anwendung der in dieser Studie untersuchten Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes BoneSource[®] kann es diesbezüglich keine abschließende Beurteilung geben.

4.8 Ausblick

Die vorliegende Arbeit beschreibt in einer Übersicht den derzeitigen Wissensstand des Gewebeersatzes im Bereich der Knochenersatzmaterialien.

Insgesamt wird der Tierversuch dieser Studie als Baustein auf dem Weg zur Entwicklung eines optimalen Knochenersatzmaterials gewertet, wenn auch noch viele weitere Schritte bis dahin zurückzulegen sind.

Folgende wesentliche Schlussfolgerungen werden gezogen:

1. Sowohl der hier im Versuch verwendete Calcium-Phosphat-Zement als auch seine Modifikationen erweisen sich als gute Träger für zum Teil erst noch zu entwickelnde osteoinduktive Zusätze.
2. Für die unterschiedlichen Körperregionen mit unterschiedlichen Belastungen und damit Anforderungen an ein Knochenersatzmaterial sind bei heutigem Wissensstand auch unterschiedliche Materialien einzusetzen, die den jeweils wichtigsten Anforderungen der jeweiligen Lokalisation gerecht werden.
3. Insbesondere der Versuchsarm 2 mit dem Komposit-Implantat, bestehend aus einem anorganischen und einem organischen Anteil (Calcium-Phosphat-Zement und Knochenkollagen im Volumenmischungsverhältnis 1:1) in Nachahmung natürlicher Verhältnisse (Kollagengerüst mit Einlagerung von Calciumsalzen bei der natürlichen bzw. physiologischen Osteogenese), verspricht bei aller gebotenen Vorsicht Erfolg. Es sind noch Verbesserungen in der Porositätsgestaltung von Knochenzementstrukturen sowie eine Erhöhung der Reißfestigkeit und damit der mechanischen Stabilität der Kollagene zu diskutieren.
4. Zusätzlich sollte der Einsatz von die Osteoinduktivität modellierenden und verstärkenden Substanzen wie z.B. BMP's, aber auch anderen Zytokinen und Wachstumsfaktoren, in Erwägung gezogen werden. Hier besteht noch Forschungsbedarf hinsichtlich der Dosis der einzusetzenden Wachstumsfaktoren.

Für die Zukunft wird ein biokompatibler Ersatz angestrebt, sodass die autogene Knochenentnahme entfällt.

Deutlich wird, dass die Entwicklung neuer Biomaterialien nur dann erfolgreich sein kann, wenn zellbiologische Interaktionen im Implantat wie unter natürlichen Bedingungen ablaufen können. Dazu müssen noch viele ungeklärte Entwicklungsschritte hinterfragt werden.

Beispielsweise bestehen bekannte biochemische Querverbindungen zwischen der Embryogenese und der Wundheilung, die beim Tissue Engineering insgesamt Beachtung finden.

Es muss die Frage beantwortet werden, wie aus einem embryonal angelegten Gewebe ein funktionelles Gewebe entstehen kann, wie also neben einer initiierten Gewebeproliferation eine Gewebereifung realisiert wird. Dazu wiederum sind einige falsche Vorstellungen zu revidieren, dass beim Tissue Engineering und somit auch bei der Osteogenese immer eine kontinuierliche Zellvermehrung erwünscht und notwendig ist. Nur ein

Gewebe mit downreguliertem Zellzyklus bildet gewebespezifische Eigenschaften und Funktionen aus oder nimmt diese wahr. Neben einer Hochregulierung und Aufrechterhaltung von Zell- und Gewebeproliferationen müssen auch eine Verminderung der Zellteilungsrate und danach die notwendige Ausreifung von Zellen und Geweben beherrscht werden. Es besteht damit das bisher noch weitgehend ungelöste Problem, eine Steuerung der funktionellen Gewebeentwicklung zu realisieren. Ein weiterer noch zu verbessernder Aspekt ist die Gestaltung der Zellanhaftung auf fremden Oberflächen, die keine molekularen Ähnlichkeiten aufweisen.

Jedes zu züchtende Gewebe braucht seinen speziellen Scaffold (vgl. auch Gutwald et al. 1994, Schnurer et al. 2003, Nüsslein-Volhard 2004, Knabe et al. 2004, Shinzato et al. 2004).

Die eben genannten Beispiele sind nur eine Auswahl noch zu bewältigender Probleme bei der Optimierung und Weiterentwicklung der Knochenersatzmaterialien.

Realistisch betrachtet ist der heutige Wissensstand derart, dass Knochenersatzmaterialien kommerziell erhältlich sind, die keine Abstoßungsreaktionen oder Entzündungen verursachen. Mit diesen Materialien kann durchaus gearbeitet werden, da sie osteokonduktiv, osteoinduktiv oder osteogen, jedenfalls biokompatibel sind.

Alle Veröffentlichungen über vollständig resorbierbare und gleichzeitig biomechanisch ausreichend stabile Knochenersatzmaterialien sind durch klinische Studien mit ausreichend großen Patientenkollektiven erst noch abzusichern.

Die derzeitige Verwendung von Hydroxylapatit- oder Tricalciumphosphat- beschichteten Titanprothesen könnte dann z.B. durch einen neuen Entwicklungssprung abgelöst werden: der Ersatz künstlicher Bandscheiben, Knochen und Gelenke durch biologische Implantate. Derzeit ist zumindest belegt, dass sich ausreichend zur Verfügung stehende vom Knochenmark stammende mesenchymale Stammzellen durch osteoinduktive Substanzen, insbesondere BMP's und TGF beta-1, osteogen weiter- bzw. ausdifferenzieren (Marukawa et al. 2001, Troum et al. 2001, Nagao et al. 2002, Choi et al. 2002, Wang Y. X. et al. 2003). Als möglicher Ort der Gewinnung solcher Stammzellen ist u.a. auch humanes Nabelschnurblut in der Diskussion (Rosada et al. 2003).

Der Fokus der derzeitigen Forschung auf dem Gebiet der Knochenersatzmaterialien ist auf Kompositmaterialien gerichtet, um die Vorteile der einzelnen Werkstoffe synergistisch zu nutzen und bestehende Nachteile einzelner Materialkomponenten zu überwinden (Ge et al. 2004).

So ist die Arbeitsgruppe um Wintermantel in Garching bei München bemüht, Konstrukte aus Polymeren und Tricalciumphosphaten weiterzuentwickeln, um sowohl die Degradation und Resorption als auch die mechanische Stabilität des Implantates zu gewährleisten. Letztere ist derzeit noch nicht gesichert.

Auch die Arbeitsgruppe um Ignatius in Ulm beschäftigt sich mit Kompositen aus Keramiken und Polylactiden bzw. Glaskeramiken (Ignatius et al. 2002).

Perspektivisch könnte durch eine Verstärkung der Osteoinduktivität eine vollständige Degradation und Resorption von Kompositen gelingen, wenn gleichzeitig die biomechanisch stabilen CPZ- (oder auch TCP-) Scaffolds eine Bioaktivierung erfahren.

Vor allem in den USA wird zudem am Einsatz von Steroidhormonen zur Beeinflussung der Osteogenese geforscht (Butler et al. 2003).

Der derzeitige Entwicklungsstand z.B. bei der Autogenen (Osteo-) Chondrozyten-Transplantation (AOCT) ist dagegen noch lange nicht zufriedenstellend. Zwischen Materialentnahme, Anzucht der Zellen, definitiver Implantation und Erreichen der endgültigen belastbaren Gewebequalität vergehen immer noch ca. zwei Jahre! Eine sofortige oder zumindest frühzeitige postop. Belastbarkeit und Sportfähigkeit wird hierbei noch nicht erreicht (Peterson et al. 2002).

Möglicherweise wird die Entwicklung aber auch so verlaufen, dass das Tissue Engineering und als Teildisziplin davon die Fortentwicklung von Knochenersatzmaterialien einen anderen Weg einschlagen, indem pluripotente Stammzellen in den Mittelpunkt der Forschung rücken.

Zusätzlich werden auch die Möglichkeiten der Gentechnologie an Bedeutung gewinnen. So wird versucht, im Rahmen einer Gentransfektion bzw. einer DNA-Vakzination mit DNA beladene Nanokristalle aus Calciumphosphaten in Zellen einzuschleusen, wo dann die mitgeführte DNA mit ihrer genetischen Information zur Osteogenese exprimiert wird (Kasahara et al. 2003, Epple 2004, Ross 2004).

5 Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Studie wurden drei verschiedene Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes BoneSource[®] sowie Vergleichssubstanzen hinsichtlich der Überprüfung ihrer Biodegradation und Biokompatibilität untersucht und verglichen.

Die histomorphologische Auswertung und Beurteilung der verschiedenen Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes BoneSource[®] bezüglich Biodegradation, Resorption und Biokompatibilität sowie die Beurteilung einer eventuellen Osteoneogenese waren damit Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Der Calcium-Phosphat-Zement (CPZ) BoneSource[®] ohne Zusätze (Versuchsgruppe 1) zeigte dabei eine Osteokonduktivität im Knochen sowie im Muskel- bzw. Weichgewebe eine Biotoleranz. Eine Resorption oder Degradation war im Unterschied zu anderen Studien nicht nachweisbar.

Der Calcium-Phosphat-Zement BoneSource[®] in einem Volumenmischungsverhältnis 1:1 mit dem osteoinduktiven Knochenkollagen (KK) Colloss[®] (Versuchsgruppe 2) verhielt sich in den Arealen mit BoneSource[®]-Anteilen (CPZ) wie in Versuchsgruppe 1 osteokonduktiv und bioinert im Knochen und wurde im Muskel- und Weichgewebe biotoleriert. Die Areale mit Colloss[®] (KK) im Materialgemisch zeigen ein osteoinduktives Potenzial und damit ein bioaktives Verhalten. Es ist hier eine Osteoneogenese zu verzeichnen. Trabekel neuentstandenen Knochens waren dabei sowohl in den Knochen als auch in den Muskelpräparaten nachweisbar. Eine vollständige knöcherne Substitution der gesetzten Defekte war nicht zu verzeichnen.

Der Calcium-Phosphat-Zement BoneSource[®] mit 1:1-Volumenverhältnismischung mit Alpha-Tricalciumphosphat (BioBase[®]; Versuchsgruppe 3) führte im Vergleich zur Versuchsgruppe 1 zu einer geringfügigen Verbesserung der osteokonduktiven Eigenschaften mit histologisch nachweisbarer geringfügiger oberflächlicher Degradation und partieller lokaler Resorption. Im Vergleich zur Versuchsgruppe 2 waren diese Resorptionserscheinungen jedoch deutlich weniger ausgeprägt.

Bei der Versuchsgruppe 4 wurde als Kontrollgruppe das derzeit meistverwendete nichtresorbierbare polymere Implantatmaterial Polymethylmethacrylat (PMMA; Palacos[®]) mitgeführt. In beiden Einsatzgebieten (Knochen und Muskel) waren die Implantate eingeschleudert und wurden demzufolge biotoleriert. Bei den Knochenpräparaten liegt ein bioinertes Verhalten des Lagergewebes gegenüber PMMA vor.

Bei der Versuchsgruppe 5 wurde als 2. Kontrollgruppe ein Leerdefekt präpariert, der mit Gelatine gefüllt wurde, welches bei bekannter Resorptionsfähigkeit innerhalb weniger Wochen postoperativ einen vollständigen Ersatz durch körpereigenen Knochen in den Knochenpräparaten bzw. einen Ersatz durch Narbengewebe in den Muskelpräparaten aufwies.

Bei der Versuchsgruppe 6 (Kontrollgruppe) wurde eine nichtoperierte Kohorte Versuchstiere mitgeführt, um alters- und/oder diätbedingte Veränderungen abschätzen bzw. beurteilen zu können. Es fanden sich bei den Versuchstieren am Ende des Versuchszeitraumes lediglich physiologische altersbedingte Veränderungen.

Die großen inneren Organe der Versuchstiere wurden histologisch untersucht, um eventuelle systemische Auswirkungen der o.g. Modifikationen des Calcium-Phosphat-Zementes BoneSource[®] beurteilen zu können. Dabei konnten keine pathologischen Veränderungen gefunden werden. Es liegen somit keine systemischen Auswirkungen der Implantatmaterialien vor.

Im Laufe der Versuchszeit traten vereinzelt Tumore auf, die jedoch nicht den Implantatmaterialien geschuldet sind und einer spontanen Tumorgenese zugeordnet werden konnten. Spontane Todesfälle sind unabhängig von den Implantatmaterialien aufgetreten.

Gemessen an der Zielsetzung sind die gefundenen Ergebnisse dieser Studie statistisch auswertbar, objektivierbar und für die Weiterentwicklung von Knochenersatzmaterialien relevant.

Insbesondere wird auf die in dieser Studie nicht erfolgte Degradation von CPZ und Alpha-TCP und das osteoinduktive Potenzial des untersuchten Kollagens verwiesen.

6 Glossar

allogen: von anderem Individuum der gleichen Spezies stammendes Gewebe; genetisch differente Individuen, die jedoch derselben Spezies angehören

alloplastisch: einem anderen Aufbau zugrundeliegend

autogen: vom selben, eigenen Organismus stammendes Material, z.B. vom Beckenkamm entnommener Knochen zur Augmentation beim Sinuslift; synonym: autolog; Transplantation von körpereigenem Material des Patienten

Biodegradation: Zersetzung eines Implantates bzw. eines Materials ohne zelluläre Aktivität. Nach Kronenthal 1975 findet dieser Abbau in vier Phasen statt: 1. Wasseraufnahme (Hydratation); 2. Festigkeitsverlust durch Veränderungen in chemischen Bindungen; 3. Formverlust durch Änderungen in der Implantatstruktur; 4. Masseverlust (Phagozytose durch resorbierende Zellen).

Im angelsächsischen Raum wird auch der zelluläre Abbau als Biodegradation bezeichnet, der im deutschen Sprachraum oftmals unter „Bioresorption“ geführt wird.

biodegradierbar: vom lebenden Organismus (teilweise) abbaubar bzw. zersetzbar; idealerweise gesteuert nach erfolgter Funktion (Beispiel: Knochenersatzmaterial mit osteoinduktiven Eigenschaften, z.B. das hochgereinigte Knochenkollagen Colloss®).

bioinert: ein eingebrachter Werkstoff ruft keine Körperreaktion hervor; das Implantat erfährt keine mechanische Anbindung an das umgebende Gewebe

biokompatibel: alle Materialien, die nach ihrer Implantation im Organismus keine Abwehr- oder Abstoßungsreaktion auslösen; gewebeverträglich;

Biokompatibilität: „Die Klassifikation von geeigneten Werkstoffen für den biomedizinischen Einsatz erfolgt nach den Materialeigenschaften bzw. das Verhalten von Werkstoffen im Organismus. Außerdem sollte dabei auch das Verhalten eines Implantates abhängig von funktionellen Bewegungen mitbeurteilt werden. Es werden zumeist drei Eigenschaftsfelder unterschieden: Mechanische, chemische und biologische Kompatibilität. Alle drei gemeinsam machen die Biokompatibilität aus.

Mechanische Kompatibilität: Beispiele für Anforderungen sind der feste Sitz einer Endoprothese, der feste Sitz eines Zahnimplantates, die ausreichende Härte eines Zahnersatzes oder die Druckfestigkeit einer Gefäßprothese bei ausreichender Elastizität. Beispiele für Probleme sind die Lockerung einer Endoprothese, der Bruch einer Osteosyntheseschraube oder das Versagen eines Gefäßverschlusses.

Chemische Kompatibilität: Beispiele für Anforderungen sind die Degradationsgeschwindigkeit eines resorbierbaren Implantats (z.B. Knochenersatzmaterialien), die Abwesenheit toxischer Abbauprodukte und eine gute lokale Gewebeverträglichkeit (z.B. Beschichtung von Endoprothesen). Beispiele für Probleme sind die Freisetzung toxischer Komponenten aus PMMA-Knochenzement während der Aushärtung, eine mangelnde Resorption von Implantaten (z.B. Keramiken im Knochenersatzmaterialgemisch) oder eine lokale Gewebebeschädigung durch saure Abbauprodukte (pH-Wert!), z.B. von Polyestern (Osteolyse).

Biologische Kompatibilität: Beispiele für Anforderungen sind das Ausbleiben einer Immunreaktion und günstige lokale Bedingungen für anhaftende Zellen (z.B. Oberflächenrauigkeit, freigesetzte Ionen). Beispiele für Probleme sind eine Immunreaktion (lokal oder systemisch) durch körperfremde Proteine, die Verkalkung künstlicher Herzklappen oder Abwehr- bzw. Entzündungsreaktionen auf Abriebpartikel aus Endoprothesen (z.B. Polyethylen aus einer künstlichen Gelenkpfanne).

Die drei Anforderungsprofile lassen sich nicht streng voneinander trennen. So kann beispielsweise die Freisetzung einer chemischen Komponente aus einem Implantat zu einer biologischen Abwehrreaktion führen, die ihrerseits den mechanischen Halt des Implantates im Gewebe herabsetzt (z.B. Lockerung einer Hüftprothese).

Je nach biologischer Verträglichkeit kann die Klassifizierung von Biomaterialien in **bioinert**, **biotolerant** / **biokompatibel** oder **bioaktiv (degradierbar)** erfolgen.

Kriterium ist dabei die zunehmende biologische Aktivität. Beispielsweise ist reines Titan auf Grund seiner benachbarten Lage neben Kohlenstoff und Sauerstoff im Periodensystem der Elemente und der damit verbundenen Stoffeigenschaften sehr gut biologisch verträglich, die mechanische Anbindung an das umgebende Gewebe (z.B. Knochen oder Weichgewebe) bleibt jedoch aus. Durch Aufrauen der Oberfläche wird jedoch eine Vergrößerung der Oberfläche und eine mechanische Verankerung möglich. Durch zusätzliche Beschichtung mit biologisch aktiveren bzw. knochenmineralähnlicheren Substanzen wie z.B. Calciumphosphat wird eine chemische Anhaftung möglich, die wiederum eine feste Verbindung zum umgebenden Knochen herstellt. Eine weitere Steigerung der biologischen Aktivität lässt sich durch die Anbindung von Biomolekülen an die Titanoberfläche erreichen.“ (Epple 2003 a)

Beispiele für **bioinerte** Materialien bzw. bioinertes Verhalten:

1. BoneSource[®] - Implantat im Knochen (geringe Osteointegration, keine Degradation);
2. eine Titanschraube im Frakturgebiet.

Beispiele für **biotolerante** Materialien bzw. biotoleriertes Verhalten:

1. BoneSource[®] - Implantat im Muskel (Ausbildung einer fibrösen Einscheidung); 2.

tricalciumphosphatbeschichtetes Titan im Weichgewebe.

Beispiele für **bioaktive** / **degradierbare** Materialien bzw. bioaktives Verhalten:

1. Colloss[®] - Implantat in Knochen oder Weichgewebe (Degradation und Resorption mit Osteoinduktion und Remodellation); 2. Gelatineimplantat im Knochen oder Weichgewebe; 3. biologisch funktionalisiertes Titan.

Für den Begriff „Biokompatibilität“ gibt es außerdem eine Definition der European Society for Biomaterials (1986):

„The ability of a material to perform with an appropriate host response in a specific application.“ (Die Fähigkeit eines implantierten Materials, mit einem Wirt (Organismus) eine „Kooperation“ einzugehen bzw. die Eignung eines Materials für eine bestimmte Anwendung, kurz: Gewebeverträglichkeit.)

Eine weitere Definition von „Biokompatibilität“ wurde von Wintermantel und Ha entwickelt (Wintermantel 2002 a):

„Unter Biokompatibilität wird die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System verstanden. Sie gliedert sich in die Strukturkompatibilität und die Oberflächenkompatibilität. Diese Semantik folgt zum einen dem Wort Biokompatibilität, zum anderen entspricht sie der klinischen Erfahrung, an der sich jede neue Technologie zur Schaffung biokompatibler Werkstoffe und Bauteile messen lassen muss.

Strukturkompatibilität: Anpassung der Implantatstruktur an das mechanische Verhalten des Empfängergewebes. Damit ist sowohl die Formgebung (Design), als auch die innere Struktur (z.B. die Ausrichtung von Fasern in einigen Werkstoffen) gemeint. Man strebt Struktur-Mimikry an.

Oberflächenkompatibilität: Anpassung der chemischen, physikalischen, biologischen und morphologischen Oberflächeneigenschaften des Implantates an das Empfängergewebe mit dem Ziel einer klinisch erwünschten Wechselwirkung.

Im optimalen Fall sollen die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Implantatwerkstoffe mit denjenigen des zu ersetzenden Gewebes weitgehend übereinstimmen. Eine wesentliche Einschränkung bildet die Tatsache, dass es sich bei den natürlichen Geweben um lebende Systeme handelt, welche die Fähigkeit besitzen, sich selbst zu regenerieren. Implantate werden dann benötigt, wenn der natürliche Regenerationsprozess aufgrund von Krankheit oder Alter ungenügend ist. Eine eigene Regenerationsfähigkeit besitzen Implantate jedoch nicht.“

Im Jahre 1986 wurde von der Europäischen Gesellschaft für Biomaterialien eine Konferenz zum Thema „Definitions in Biomaterials“ organisiert, die zum Ziel hatte, die Terminologie zu vereinheitlichen. Nachfolgend sind die dort festgelegten Definitionen der wichtigsten Begriffe aufgeführt:

Biomaterial	A non-viable material, used in a medical device, intended to interact with biological systems
Implant	Any medical device made from one or more materials that is intentionally placed within the body, either totally or partially buried beneath an epithelial surface
Prosthesis	A device that replaces a limb, organ or tissue of the body
Artificial organ	A medical device that replaces, in part or in whole, the function of one of the organs of the body
Biocompatibility	The ability of a material to perform with an appropriate host response in a specific application

Bei Knochenimplantaten unterscheidet Schenk (Schenk R. K. 1986) folgende Grade der Kompatibilität:

Inkompatibel	Freisetzung von Substanzen in toxischen Konzentrationen oder Antigenen, die Immunreaktionen hervorrufen und zu Allergien, Fremdkörperreaktionen, Entzündungsreaktionen, Nekrosen oder möglichen Abstoßungsreaktionen führen können.
---------------------	---

Biokompatibel	Freisetzung von Substanzen in nicht-toxischen Konzentrationen, die zu Einkapselung in Bindegewebe oder schwachen Fremdkörperreaktionen führen können.
Bioinert	Keine Freisetzung toxischer Substanzen.
Bioaktiv	Positive Interaktion mit Gewebedifferenzierung und als Folge davon Bindung oder Adhäsion von Knochen entlang der Grenzfläche zwischen Implantat und Empfängergewebe.
Induktiv	Induktion von heterotoper Knochenbildung.
Konduktiv	Werkstoff dient als Gerüst für Knochenablagerung, aber nur in osteogener Umgebung.

Biomechanik: Lehre von den statischen und stabilitätsrelevanten Aspekten im Bereich der Gewebezüchtung und der Biologie insgesamt

biostabil: ein Stoff oder Implantat widersteht den chemischen Einwirkungen in einem Gewebe; die Funktion des Implantates bleibt gleich, es soll so lange als irgend möglich verbleiben (Beispiel: Hüftendoprothese)

BMP's: bone morphogenetic proteins; eine Gruppe von für die Knochenentstehung natürlicherweise im Organismus vorhandene und zuständige Enzyme bzw. Botenstoffe; können mittlerweile synthetisch hergestellt und angereichert werden; Verwendung zur Initiierung bzw. Verstärkung einer Knochenneubildung; kostenintensiv.

critical size defect: bei Mensch und Schwein ca. 5 cm³ umfassender oder ca. 1 cm durchmessender Gewebedefekt im Knochen, bei dessen Größenüberschreitung eine spontane restitutio ad integrum nicht mehr ermöglicht werden kann und der deshalb mit einem Knochenersatzmaterial aufgefüllt wird

Degradation: Abbau, Zerbröselung; Auflösung einer kompakten Implantatstruktur;

Ein Biomaterial (oder auch andere Materialien) degradiert durch den Einfluss von äußeren Faktoren, z.B. Feuchtigkeit, Blut oder Körperflüssigkeiten. Man spricht von hydrolytischer Degradation.

Distanzosteogenese: zwischen dem Lagergewebe und dem Implantat mit der initiierten Knochenneubildung besteht eine bindegewebige Kapsel, verursacht durch mechanische Bewegungen oder die Materialeigenschaften

Duktilität: Fähigkeit eines Materials, sich plastisch zu verformen, ohne zu brechen

ektop: außerhalb der ursprünglichen Lage; hier: Knochenbildung außerhalb von Knochen, z.B. im Bereich von Narben

Ermüdung: Verlust der mechanischen Integrität eines Materials durch fortgesetzte mechanische Belastung

Fibroblasten: Bindegewebe und interzelluläre Matrix bildende Zellen; Vorläuferzellen der Fibrozyten

Fibrozyten: Bindegewebszellen

Granulat: Ein Werkstoff, aufgebaut aus zusammengepressten pulverförmigen Ausgangsmaterialien; ein Granulat beschreibt die Form eines Materials; liegt ein Material granulär vor, so besteht es aus einem Haufwerk von kleinen Stücken und/oder Kugeln (bis ca. 5 mm)

Granulationsgewebe: Stufe der Wundheilung; gekennzeichnet durch zahlreiche Fibroblasten- und Gefäßproliferate; die Fibroblasten produzieren eine Matrix für spätere Narbenbildung bei einem Gewebedefekt, die Gefäße dienen der Heranführung von Abwehrzellen und Botenstoffen sowie dem Abtransport verbrauchten Materials

Härte: Fähigkeit eines Materials, äußeren mechanischen Einflüssen ohne Verformung zu widerstehen

Histiozyten: eine Entzündungszellart, tritt im Rahmen der Wundheilung und bei Gewebeumbauvorgängen auf

Interface: Grenzfläche, hier die Grenzfläche zwischen Implantat und Gewebe gemeint; die Natur der Grenzfläche ist entscheidend für die Gewebeverträglichkeit eines Implantates

Keramik: nichtmetallischer anorganischer Werkstoff, z.B. Hydroxylapatite, Tricalciumphosphate, bioaktive Gläser, Glaskeramiken, Aluminiumoxid und Zirkoniumdioxid;

Herstellung aus hochreinen, pressfähigen Massen, dabei mitunter Vorverdichtung, Sinterung und ggf. Nachverdichtung; es entsteht ein Material mit hoher Dichte bei feinkörnigem Gefüge; Qualitätskontrolle im Proof-Test üblich

Kollagen: fibrilläres Strukturprotein im Bindegewebe, wichtig für Zell- und Gewebestabilität

Kollagenasen: Enzyme, die Kollagene spalten

Komposite: Stoffgemische, hier im Sinne von Knochenersatzmaterialien aus mindestens zwei Komponenten (Werkstoffklassen)

Kontaktosteogenese: direkter Kontakt Knochen vom Lagergewebe/Implantat; neuer Knochen wächst dabei in Richtung Implantatoberfläche aus dem umgebenden Lagergewebe

Korrosion: Oxidierung einer Oberfläche; hier nutzbar gemacht bei Metalloberflächen zur Verbesserung der Biokompatibilität, z.B. bei Titanimplantaten

Kristall und **kristallin:** hochgeordnete (Fern-)Anordnung der Einzelbausteine eines Stoffes, meist in einer dichten Packung mit wenig Totvolumen; Bausteine ziehen sich auf Grund von Bindungen an, dadurch kommt der Kristall zustande; Kristallstruktur verantwortlich für viele Stoffeigenschaften, z.B. elektrische und thermische Leitfähigkeit, Härte, Löslichkeit, chemische Reaktivität

Kristallisation: Bildung eines kristallinen Festkörpers aus einer Lösung;

Lamellenknochen: Endform von Knochen bei der Knochenneuentstehung; sehr belastungsstabil, da ständig entsprechend den ausgesetzten Belastungen umgebaut; entsteht direkt aus Knorpelvorstufen bei der enchondralen und über Zwischenstufe von weniger stabilem Knochen (Geflecht- oder Faserknochen) bei der desmalen Ossifikation

Löslichkeit: Stoffkonstante, abhängig von Temperatur und Druck; beschreibt den Grad der Auflösung von Bindungen in einem Stoff oder Material

Mineralisation: hier: Einlagerung von Kalksalzen in kollagene Fasern

Monomer: Strukturbaustein eines Kunststoffes mit bestimmter chemischer Formel; durch deren Zusammenlagerung (Polymerisation) entstehen Polymere

Oberflächenkompatibilität: Ein Implantat ist auf Grund seiner Wechselwirkungen mit der Umgebung für eine bestimmte Anwendung geeignet

Osteoblasten: bewegliche osteoid- (kollagen-) bzw. knochenbildende Zellen

osteogen: knochenbildend

Osteoid: knocheneigenes Kollagen bzw. nichtmineralisierte neue Knochensubstanz, von Osteoblasten sezerniert;

Osteoinduktion: Beschleunigung bzw. Initialisierung einer Knochenneubildung, z.T. über das natürliche Maß hinaus; oftmals angestrebte Eigenschaft von Knochenersatzmaterialien;

Osteoinduktivität ist die Eigenschaft bestimmter Zytokine, Stammzellen zu Osteoblasten (Knochen aufbauende Zellen) differenzieren zu lassen; solche Cytokine (z.B. Bone Morphogenetic Proteines, BMP's) induzieren die Knochenbildung von sich aus; problematisch kann dabei eine ungewollte ektope Knochenbildung an Orten sein, wo kein Knochen wachsen soll (chronische Entzündung oder Trauma im Weichgewebe mit ektoper Knochenbildung)

Osteointegration: Einfügung bzw. Einheilung eines Implantates in Knochen

Osteoklasten: knochenauflösende bewegliche mehrkernige Riesenzellen; können saures Milieu initiieren und dann mineralisierten Knochen auflösen

Osteokonduktion: Leitschienenefekt bestimmter Materialien für Knochenentstehung; beispielsweise durch Porosität oder chemische Zusammensetzung gegeben; an osteokonduktiven Materialien wächst der Knochen entlang wie Efeu an einer Wand, deshalb „Leitschienenefekt“ genannt; Knochenersatz- oder -aufbaumaterialien sollten diese Eigenschaft besitzen, damit ein Defekt überbrückt werden kann; osteokonduktive Materialien werden nur in der Umgebung von bestehendem Knochen resorbiert; sie können als Trägersubstanzen für osteoinduktive Faktoren verwendet werden

Osteoprogenitorzellen: Vorstufen der Osteoblasten, der knochenbildenden Zellen

Osteosynthese: Knochenvereinigung im Rahmen einer Frakturversorgung, z.B. Nagelung und / oder Schienung einer Radiusfraktur

Osteozyten: im Knochen befindliche unbewegliche Zellen

Pathologische Mineralisation: Mineralisation am falschen Ort; verursacht offenbar durch ein Versagen physiologischer Kontrollmechanismen mit krankhaft erhöhten Calcium-Ionen-Konzentrationen und Überschreiten des Löslichkeitsproduktes, z.B. bei den Krankheitsbildern Arteriosklerose, Gallensteinleiden, Nierensteinleiden

Periost: Knochenaußenhaut, trägt zur Versorgung des Knochens bei; enthält Zellen mit Regenerationspotential

PMMA: Polymethylmethacrylat, ein Polymer und als „Knochenzement“ bekannt

Polylactide: Polymerisationsprodukte der Milchsäure, angewendet z.B. als resorbierbare Schrauben bei der Osteosynthese

Polymer: ein Polymer ist ein Kunststoff; durch Vernetzung kleinerer Moleküle (Monomere) entstandenes „Riesen“-Molekül, insbesondere in der Kunststoffherstellung, z.B. Polyethylen, Polylactide, Polyglycolide, Polystyrol, Polysiloxane (Silikon), aber auch Polymethylmethacrylat (ein „Knochenzement“)

Polymerisation: Herstellungsverfahren von Polymeren; Vernetzung von Molekülen zu einem „Riesen“- Molekül

Porosität: Gehalt eines Materials an Hohlräumen; miteinander in Verbindung stehende (interkonnektierende) Hohlräume oder Spalten in einem Gewebe, hier insbesondere in Knochenpongiosa oder in Knochenersatzmaterialien, in die idealerweise Zellen einwandern können durch die auf Grund unterschiedlich großer Poren gegebene Zugänglichkeit; wichtig für Stoffaustausch, aber auch für Material- und Gewichtersparnis

Präzipitation: Bildung eines nichtkristallinen Festkörpers aus einer Lösung

Remodellation: Umbau; hier Umstrukturierung von Knochenbälkchen in einem Knochen je nach Belastungslinien (Trajektorien) ähnlich den Stützen in einem Kran oder Gerüst

Resorption: Auflösung; resorbiert wird ein Biomaterial durch zelluläre Vorgänge; einzig Osteoklasten können Knochen resorbieren.

Restitutio ad integrum: Wundheilung bzw. Ausheilung vollständig, ohne Narbe; Wiederherstellung der morphologischen Strukturen wie vor einem Schadensereignis

Sarkom: maligne Neubildung mesenchymaler Zellen, beispielsweise von Muskulatur, Binde- oder Fettgewebe; deren unreife Vorläuferzellen Myoblasten, Fibroblasten und Lipoblasten stammen aus dem mittleren Keimblatt (Mesoderm)

Sintern: ein Prozess aus der keramischen Terminologie; bedeutet nichts anderes als „Backen“ oder „Erhitzen“ in einem Ofen; dabei werden kleine Körnchen (Granula), welche vorher zusammengebracht wurden (z.B. verpresst oder durch Wasser angeteigt), an ihrer Oberfläche aufgeschmolzen und dadurch miteinander verbunden; diese Schmelzzonen werden Sinterhalse genannt; durch Sinterungsvorgänge wird die mechanische Stabilität erhöht und die Formgebung eines Materialpulvers realisiert, weiterhin ist damit jedoch eine Schrumpfung des Materials und eine Verminderung der Porosität und damit der Löslichkeit / Degradierbarkeit / Resorbierbarkeit verbunden;

vor allem bei den Hydroxylapatiten konnte gezeigt werden, dass die natürlich vorkommenden Niedertemperaturformen besser resorbieren als die gesinterten Hochtemperaturformen

Sol-Gel-Verfahren: Neue Herstellungsvariante von keramischen Werkstoffen, z.B. Hydroxylapatiten oder Tricalciumphosphaten. Dabei lassen sich durch die Niedrigtemperatursynthese andere Phasen mit anderem Degradations- und Resorptionsverhalten herstellen als bei den bisherigen Methoden, bei denen viel höhere Temperaturen notwendig waren (Gerber et al. 2000).

Nach Herstellerangaben wird das Ausgangsmaterial in ein Siliziumdioxid-Sol auf der Basis von Alkoxiden gegeben und homogen verteilt. Das SiO_2 bildet bei Überführung des Gemisches vom Sol- zum Gelübergang ein nanoporöses Gerüst und verbindet die dazwischenliegenden locker verteilten Hydroxylapatitkristalle. Durch die Wahl der Pulverkörnung, die Verdunstung des Lösungsmittels und das Verhältnis zwischen Granulat, Lösungsmittel und Gelpräkursor lassen sich die Porengrößen und damit wiederum die Degradation und Resorption beeinflussen. Das SiO_2 hält dabei die neuentstandenen HA-Partikel zusammen. Diese sind auf Grund ihrer kleinen Größe und einer hohen Porosität (ca. 70 % Volumenverhältnis der Poren) gut abbaubar. Osteoklasten können bei dieser Partikelgröße phagozytieren.

Als Nachteil ist die fehlende mechanische Stabilität zu nennen, die durch den Einsatz von Metallplatten und Schrauben gewährleistet werden muss.

Strukturkompatibilität: das Implantat ist bezüglich seiner mechanischen Eigenschaften bzw. seiner inneren Zusammensetzung für ein bestimmtes Gewebe bzw. für eine bestimmte Anwendung geeignet

Trenn-Dünnschliff-Technik nach Donath, Hamburg, zur Herstellung histologischer Präparate unter Einschluss von Hartsubstanzen“ : vgl. 2.4.

Tumor: Im wörtlichen Sinne nur Gewebeschwellung oder Gewebsplus; umgangssprachlich verwendet für Krebserkrankung; hier in der Arbeit allgemein verwendet als zunächst wertungsfreie Bezeichnung als eine Gewebeneubildung

Verbundosteogenese: direkter Kontakt Knochen/Implantat; Knochenbildung beginnt im Unterschied zur Kontaktosteogenese an Implantatoberfläche und wächst in Richtung Implantatlager

xenogen: von nicht-humanem Spendermaterial, also von Tieren stammend; z.B. Herzklappen (vom Schwein) oder Knochenersatzmaterialien (vom Rind)

Zemente: bei Abbindevorgängen auskristallisierte Materialien, können resorbierbar oder nicht resorbierbar sein; Materialien mit einer zumeist kristallinen Struktur

7 Literatur

Die nachfolgende umfangreiche Literaturübersicht ergibt sich aus den langjährigen Bemühungen zahlreicher Arbeitsgruppen zur Entwicklung eines idealen Knochenersatzmaterials. Es wurde versucht, wesentliche Meilensteine auf dem Weg dahin zu erfassen; ein Anspruch auf Vollständigkeit ist bei der Fülle der Veröffentlichungen und der Vielfalt der entwickelten Produkte kaum zu realisieren.

Die umfassende Literaturrecherche in den verschiedenen Datenbanken, zahlreiche Produktinformationen der verschiedenen Anbieter sowie der Besuch von Weiterbildungsveranstaltungen führten zu einer umfangreichen Sammlung von Übersichtsarbeiten, Primärstudien, Metaanalysen und Reviews mit unterschiedlichem Impact-Faktor.

1. Abbas S., Clohisy J. C., Abu-Amer Y.: Mitogen-activated protein (MAP) kinases mediate PMMA-induction of osteoclasts.

J Orthop Res 2003 Nov; 21(6): pp.1041-1048.

2. Ackermann K. L., Kirsch A., Donath K.: Phylogenes, bovines und korallines Hydroxylapatit als Augmentationsmaterial des Recessus alveolaris maxillae.

Z Stomatol 1994; 91 (5): S. 219 – 224.

3. Akeson W. H., Woo S. L.-Y., Coutts R. D., Matthews J.V., Gonsalves M., Amiel D.: Quantitative histological evaluation of early fracture healing of cortical bones immobilized by stainless steel and composite plates.

Calcif Tiss Res 1975; 19: pp. 27 – 37.

4. Ali S., Doherty P., Williams D.: Molecular biointeractions of biomedical polymers with extracellular exsudate and inflammatory cells and their effects on the biocompatibility in vivo.

Biomaterials 1994; 15: pp. 779 – 785.

5. Allgöwer M.: Grundsätzliches zur Osteosynthese.

Schuchardt K. (Hrsg.): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Bd. XIX, 1975, S. 1 – 3.

6. Almirall A., Larrecq G., Delgado J. A., Martinez S., Planell J. A., Ginebra M. P.: Fabrication of low temperature macroporous hydroxyapatite scaffolds by foaming and hydrolysis of an alpha-TCP paste.

Biomaterials 2004 Aug; 25(17): pp. 3671 - 3680.

7. Amling M., Vogel M., Ritzel H. et al.: Morphologische Regulationsmechanismen des Knochenumbaus und ihre Bedeutung für die Osteoporose.

Liesen H., Weib M., Baum M. (Hrsg.): Regulations- und Repairmechanismen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 1994, S. 647 – 650.

8. Arnett T. R., Henderson B.: Methods in Bone Biology.

Chapman & Hall, London 1998.

9. Axhausen W.: Die Knochenregeneration – ein zweiphasiges Geschehen.

Zentralbibl Chir 1952; 17: S. 435 – 442.

10. Bagot D´Arc M., Daculsi G.: Micro macroporous biphasic ceramics and fibrin sealant as a moldable material for bone reconstruction in chronic otitis media surgery. A 15 years experience.

J Mat Sci: Materials in medicine 2003; 14: pp. 229 – 233.

11. Baker S. B., Weinzweig J., Kirschner R. E., Bartlett S. P.: Applications of a new carbonated calcium phosphate bone cement: early experience in pediatric and adult craniofacial reconstruction.

Plast Reconstr Surg 2002 May; 109(6): pp. 1789 – 1796.

12. Baron R.: Molecular mechanisms of bone resorption by the osteoclast.

Anat Rec 1989; 224: pp. 317 – 324.

13. Baron R., Neff L., Brown W. et al.: Polarized secretion of lysosomal enzymes along the osteoclast exocytic pathway.

J Cell Biol 1988; 106: pp. 1863 – 1872.

14. Baron R., Neff L., Louvard D., Courtoy P. J.: Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: Evidence of a low pH in resorbing lacunae and localisation of a 100 kd lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border.

J Cell Biol 1985; 101: pp. 2210 – 2222.

15. Barralet J. E., Gaunt T., Wright A J., Gibson I. R., Knowles J. C.: Effects of porosity reduction by compaction on compressive strength and microstructure of calcium phosphate cement.

J Biomed Mater Res (Appl Biomater) 2002; 63: pp. 1 – 9.

16. Barrere F., van der Valk C. M., Dalmeijer R. A., van Blitterswijk C. A., de Groot K., Layrolle P.: In vitro and in vivo degradation of biomimetic octacalcium phosphate and carbonate apatite coatings on titanium implants.

J Biomed Mater Res 2003 Feb; 64A (2): pp. 378 – 387.

17. Bergsma J.: Late complications using polylactide osteosyntheses – in vivo and in vitro tests.

Proefschrift, Groningen 1995.

18. Bessho K., Kusumoto K., Fujimura K., Konishi A. Y., Ogawa Y., Tani Y., Iizuka T.: Comparison of recombinant and purified human bone morphometric protein.

Br J Oral Maxillofac Surg 1999; 37: pp. 2 – 5.

19. Bezrukov V. M., Grigoriants L. A., Zuev V. P., Pankratov A. S.: The surgical treatment of jaw cysts using hydroxyapatite with ultrahigh degree of dispersity.

Stomatologija (Moscow) 1998; 77: pp. 33 – 35.

20. Bigi A., Bracci B., Panzavolta S.: Effect of added gelatin on the properties of calcium phosphate cement.

Biomaterials 2004 Jun; 25 (14): pp. 2893 - 2899.

21. Black J.: Tissue response to exogenous electromagnetic signals.

Orthop Clin North Am 1984; 15: pp. 15 – 31.

22. Black J.: Orthopaedic Biomaterials in Research and Practice.

Churchill Livingstone, New York-Edinburgh-London-Melbourne 1988, pp. 292 – 302.

23. Blockley N. J.: The value of rigid fixation in the treatment of fractures of the adult tibial shaft.

J Bone Joint Surg 1956; 38: pp. 518 – 527.

24. Böstman O.: Osteolytic changes accompanying degradation of absorbable fracture implants.

J Bone Joint Surg (Br.) 1991; 73: pp. 679 – 682.

25. Böhner M.: Physical and chemical aspects of calcium phosphates used in spinal surgery.

Eur Spine J 2001; 10: pp. 114 – 121.

26. Bos R. M.: Poly(L-lactide) Osteosynthesis. Development of bioresorbable bone plates and screws.

Thesis, Groningen, 1989.

27. Bos R., Bergsma E., Rozema F., De Bruijn W.: Late complications related to bioresorbable poly(L-lactide) plate-osteosynthesis.

J Oral Maxillofac Surg 1993; 51(Suppl. 3): pp. 190 – 191.

28. Bos R. M., Boering G., Rozema F., Leenslag J.: Resorbable poly(L-lactide) plates and screws for the fixation of zygomatic fractures.

J Oral maxillofac Surg 1987; 45: pp. 751 – 753.

29. Bradley G. W., McKenna G. B., Dunn H. K., Daniels A. U., Statton W. O.: Effects of flexural rigidity of plates on bone healing.

The Journal of Bone and Joint Surgery 1979; 61 A: pp. 866 – 872.

30. Brand G., Buoen L., Brand I.: Foreign-body tumorigenesis by Vinyl chloride-Vinyl acetat-copolymer: No evidence for chemical cocarcinogenesis.

Journal of the National Cancer Institute 1975; 54: pp. 1259 – 1262.

31. Brand G., Buoen L., Brand I.: Foreign body tumorigenesis induced by glass and smooth and rough plastic. Comparative study of preneoplastic events.

Journal of the National Cancer Institute 1975; 55: pp. 319 – 322.

32. Brand G., Buoen L., Johnson K., Brand I.: Etiological factors, stages and the role of the foreign body in foreign body tumorigenesis: A review.

Cancer Research 1975; 35: pp. 279 – 286.

33. Breusch S. J., Kühn K. A.: Bone cements based on polymethylmethacrylate.

Orthopaede 2003; 32(1): pp. 41 – 50.

34. Brown W. E., Chow L. C.: A new calcium phosphate water-setting cement.

Cements Research Progress, P. W. Brown (ed); Am Ceram Soc, Westerville, Ohio 1986, pp. 352 – 379.

35. Buchmann R., Müller R. F., Kesper M., Müller C., Heinecke A., Lange D. E.: Gewebeintegration resorbierbarer Membranen.

Dtsch Zahnärztl Z 1996; 51: S. 283 – 285.

36. Burkhardt R.: Der Osteoblast – Schlüssel zum Verständnis des Skelettorgans.

Osteologie 1992; 1 (3): S. 139 – 151.

37. Buser D., Schenk R. K., Steinemann S., Fiorellini J. P., Fox C. H., Stich H.: Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs.

J Biomed Mater Res 1991; 25: pp. 889 – 902.

38. Buser D., Schenk R. K.: Standortbestimmung der membrangeschützten Knochenregeneration in der oralen Implantologie.

Implantologie 1995; 3: S. 209.

39. Buser D., Hoffmann B., Bernard J. P., Lussi A., Mettler D., Schenk R. K.: Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs.

Clin Oral Implants Res 1998 Jun; 9(3): pp. 137 – 150.

40. Butler K. R. Jr., Benghuzzi H. A.: Immunohistochemical detection of cytokine expression in tissue-implant response associated with TCP bioceramic implants loaded with steroid hormones.

Biomed Sci Instrum 2003; 39: pp. 541 - 546.

41. Campbell P., Klausner B., Schmalzried T. P., Armstutz H. C.: PE wear particle morphology in capsule vs osteolytic lesions.

ORS 1997, 67 (abstract).

42. Carver S. E., Heath C. A.: Semi-continuous perfusion system for delivering intermittent physiological pressure to regenerating cartilage.

Tissue Eng 1999 Feb; 5 (1): pp. 1 – 11.

43. Cassidy C., Jupiter J. B., Cohen M., Delli-Santi M., Fennell C., Leinberry C., Husband J., Ladd A., Seitz W. R., Conzanz B.: Norian SRS[®] cement compared with conventional fixation in distal radial fractures.

J Bone Joint Surg Am 2003 Nov; 85A (11): pp. 2127 - 2137.

44. Chabot F., Christel P., Vert M.: In vivo fate of bioresorbable bone plates in long lasting Poly(L-lactide acid).

UPAC- Symposium "Polymers in medicine and biology", Prague, 9th - 12th July 1984.

45. Chang B. S., Lee C. K.: Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations.

Biomaterials 2000; 21 (12): pp. 1291 – 1298.

46. Chen W. C., Lin J. H., Ju C. P.: Transmission electron microscopic study on setting mechanism of tetracalcium phosphate/dicalcium phosphate anhydrous-based calcium phosphate cement.

J Biomed Mater Res 2003 Mar 15; 64 A (4): pp. 664 - 671.

47. Cho D. Y., Lee W. Y., Sheu P. C.: Treatment of thoracolumbar burst fractures with polymethyl methacrylate vertebroplasty and short-segment pedicle screw fixation.

Neurosurgery 2003 Dec; 53(6): pp. 1354 - 1360; discussion pp. 1360 - 1361.

48. Choi S. H., Kim C. K., Cho K. S., Huh J. S., Sorensen R. G., Wozney J. M., Wikesjo U. M.: Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2/ absorbable collagen sponge (rhBMP-2/ACS) on healing in 3-wall intrabony defects in dogs.

J Periodontol 2002 Jan; 73(1): pp. 63 – 72.

49. Chow L.C.: Developement of self-setting calcium phosphate cements.

J Ceramic Soc Japan 1991; 99: p. 954.

50. Chow L. C., Markovic M., Takagi S.: "Calcium Phosphate Cements."

Cements Research Progress 1997, ed. Struble L. J., pp. 215 – 238, Westerville, Ohio; The Am Ceram Soc 1998.

51. Christgau M.: Therapie von intraossären parodontalen Defekten mit zwei verschiedenen resorbierbaren GTR-Membranen.

Bayerisches Zahnärzteblatt 1996; 35(Heft 11): S. 35 – 41.

52. Christgau M., Schmalz G.: Parodontale Regeneration mit resorbierbaren Membranen.

Dtsch Zahnärztl Z 1995; 50: S.13.

53. Christgau M., Schmalz G., Wenzel A., Hiller K.-A.: Peridontal regeneration of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes.

J Clin Periodontol 1997; 24: S. 17.

54. Claes L.: Mechanical characterization of biodegradable implants.

Clinical Materials 1992; 10: pp. 41 – 46.

55. Claes L., Burri C., Kiefer H., Mutschler W.: Resorbierbare Implantate zur Fixierung von osteochondralen Fragmenten in Gelenkflächen.

Akt Traumatol 1986; 16: S. 74 – 77.

56. Cohen J., Wulff J.: Clinical failure caused by corrosion of a vitallium plate.

J Bone J Surg Am 1972; Vol 54: p. 617.

57. Colangelo, Green: Corrosion and fracture of type 316 SMO orthopaedic implants.

Journal of Biomedical Materials, 1969.

58. Constantino P. D., Friedman C. D., Jones K., Chow L. C., Pelzer H. J., Sisson G. A.: Hydroxyapatite cement – I. Basis chemistry and histologic properties.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: pp. 379 – 384.

59. Craig P., Williams J., Davis K., Magoun A., Levy A., Bogdansky S., Jones J.: A biologic comparison of Polyglactin 910 and Polyglycolic acid synthetic absorbable sutures.

Surgery Gynaecology Obstetrics 1975; 141: pp. 1 – 10.

60. Cutright D., Hunsuck E., Beasley J.: Fracture reduction using a biodegradable material, Polylactid acid.

Oral Surg 1971; 29: pp. 393 – 397.

61. Daculsi G., Laboux O., Malard O., Weiss P.: Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics.

J Mat Sci - Mat in Med 2003; 14: pp. 195 – 200.

62. Daculsi G., Passuti N.: Effect of the macroporosity for osseous substitution of calcium phosphate ceramics.

Biomaterials 1990; 11: pp. 86 – 87.

63. Dahlin C., Lindhe A., Gottlow J., Nyman S.: Healing of bone defects by guided tissue regeneration.

Plast Reconstr Surg 1988; 81: p. 672.

64. Danis R.: Theorie et pratique de l'osteosynthese.

Masson et Cie, Paris, 1949.

65. Daurova T., Degtjareva S.: Biologische Probleme bei der Implantation synthetischer Polymere.

Itogi Nauki Tekh., Ser. Khim Technol. Vysokomol. Soedin 1981; 16: S.152 – 167.

66. Davies J. E.: Understanding peri-implant endosseous healing.

J Dent Educ 2003 Aug; 67(8): pp. 932 - 949.

67. DeGroot K.: Bioceramics consisting of calcium phosphate salts.

Biomaterials 1980; 1: pp. 47 –50.

68. Delling G., Hahn M., Pompesius-Kempa M., Behle K., Vogel M.: Die trabekuläre Mikroarchitektur der menschlichen Wirbelsäule – Ergebnisse einer kombinierten 2- und 3-dimensionalen Analyse.

Verh Dtsch Ges Pathol 1989; 73: S. 631.

69. Delling G., Vogel M., Behle K. et al.: Neuere Vorstellungen zu Bau und Struktur der menschlichen Spongiosa – Ergebnisse einer kombinierten 2- und 3-dimensionalen Analyse.

Hamburger Ärzteblatt 1989; 10: S. 450 – 453.

70. Delloye C., Cnockaert N., Cornu O.: Bone substitutes in 2003: an overview.

Acta Orthop Belg 2003; 69(1): pp. 1 - 8.

71. del Real R. P., Ooms E., Wolke J. G., Vallet-Regi M., Jansen J. A.: In vivo bone response to porous calcium phosphate cement.

J Biomed Mater Res 2003 Apr; 65 A(1): pp. 30 - 36.

72. Demers C. N., Tabrizian M., Petit A., Hamdy R. C., Yahia L.: Effect of experimental parameters on the in vivo release kinetics of transforming growth factor beta-1 from coral particles.

J Biomed Mater Res 2002 Mar; 59(3): pp. 403 – 410.

73. Doddi N., Versfeld C.: Synthetic absorbable surgical devices of Polydioxanon.

U.S. Patent- Nr. 40422988, 1977.

74. Donath K., Breuner G.: A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues.

J Oral Path 1982; 11: pp. 318 – 326.

75. dos Santos L. A., Carrodegua R. G., Boschi A. O., Fonseca de Arruda A. C.:

Fiber-enriched double-setting calcium phosphate bone cement.

J Biomed Mater Res 2003 May; 65 A(2): pp. 244 - 250.

76. Driessens F. C. M., Verbeek R. M. H.: Relation between physico-chemical solubility and biodegradability of calcium phosphates.

In: DePutter C., DeLange G. L., DeGroot K., Lee A. J. C. (eds): Implant materials in biofunction. Elsevier, Amsterdam 1988; pp. 105 – 111.

77. Driessens F. C. M., Planell J. A., Gil F. J.: Calcium phosphate bone cements.

In: Wise D. L., Trantolo D. J., Altobelli D. E., Yaszemski M. J., Cresser J. D., Schwartz E. R. (eds): Encyclopedic handbook of biomaterials and bioengineering 1995, part B, vol. 2, Dekker, New York; pp. 855 – 877.

78. Driessens F. C. M., DeMayer E. A. P., Fernandez E., Boltong M. G., Berger G., Verbeek R. M. H., Ginebra M. P., Planell J. A.: Amorphous calcium phosphate cements and their transformation into calcium deficient hydroxyapatite.

Bioceramics 1996; 9: pp. 231 – 234.

79. Egli P. S., Müller W.: Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution.

Clin Orthop 1988; 232: pp. 127 – 138.

80. Eitel F.: Morphologische Aspekte der Knochenregeneration.

In: Wolter D., Jungbluth K. H. (Hrsg.): Hefte der Unfallheilkunde, Heft 185.

Springer-Verlag Berlin 1987, S. 9 – 30.

81. Eitel F., Schweiberer L., Saur K., Dambe L. T., Klapp F.: Theoretische Grundlagen der Knochentransplantation: Osteogenese und Revaskularisation als Leistung des Wirtslagers.

In: Hierholzer G., Zilch H. (Hrsg.): Transplantatlager und Implantatlager bei verschiedenen Operationsverfahren.

Springer-Verlag Berlin 1980; S. 1 – 12.

82. Eitel F., Seiler H., Schweiberer L.: Vergleichende morphologische Untersuchungen zur Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf den Regenerationsprozess des menschlichen Röhrenknochens.

I. Untersuchungsmethoden und II. Untersuchungsergebnisse. Unfallheilkunde 1981; 84: S. 251 – 254 sowie 255 – 264.

83. Eitel F., Schweiberer L.: Die Revaskularisierung von Lager und Knochentransplantat.

In: Wolter D., Jungbluth K.-H. (Hrsg.): Hefte zur Unfallheilkunde. Springer-Verlag Berlin 1987; Heft 185: S. 55 – 65.

84. Eitenmüller J.: Biodegradierbare Plattenmaterialien im Tierversuch.

Hefte zur Unfallheilkunde 1988; Heft 200: S. 648 – 654.

85. Ekholm M., Syrjänen S., Laine P., Lindquist C., Kellomäki M., Virtanen I., Ruuronen R.: Biocompatibility of solid polyorthoester.

J Cranio Maxillofacial Surgery 1966; 24 (Suppl.1): p. 133.

86. Enneking W. F., Campanacci D. A.: Retrieved human allografts: A clinicopathological study.

J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A (7): pp. 971 – 986.

87. Epple M.: „Biomaterialien und Biomineralisation“, 2003; S. 35 – 38.

88. Epple M.: Calciumphosphate als Biomaterialien: Von der Zentimeter-Skala für den Knochenersatz bis zur Nanometer-Skala zur Gentransfektion.

Vortrag bei der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg am 06.05.2004.

89. Eppley B., Sadove M.: A comparison of resorbable and metallic fixation in healing of calvarial bone grafts.

Plast Reconstr Surg 1995; 96: pp. 316 – 322.

90. Fallschüssel G. K. H.: Kalziumphosphatkeramiken in der Zahnmedizin.

Quintessenz, Berlin 1987.

91. Faroß-Schöning U.: Hydroxylapatit-Keramik als Knochenersatz in der präprothetischen Chirurgie. Eine tierexperimentelle Studie.

Inaugural Diss, Universität Kiel 1993.

92. Fath, S., Wachtel, H. C., Bernimoulin, J. P.: Behandlung vertikaler parodontaler Knochendefekte mit der Membrantechnik und Hydroxylapatit.

Dtsch Zahnärztl Z 1993; 48: S. 250 – 253.

93. Feifel H.: Die Knochenregeneration in unterschiedlichen Knochenersatzmaterialien und ihre Beeinflussung durch einen osteoinduktiven Proteinkomplex. Histologische und histomorphometrische Untersuchungen am Kaninchen.

Med Habil Schr, Universität Aachen 1994.

94. Feifel H., Schmitz H.-J., Albert-Deumlich F., Wimmer F., Schmidt K.-H.: Knöcherne Integration porösen, korallinen Hydroxylapatits nach Beschichtung mit einem osteoinduktiven Proteinkomplex.

Z Zahnärztl Implantol 1994; 10: S. 89 – 98.

95. Feifel, H., Gerner, A., Schmidt, K.-H., Wimmer, F., Schmitz, H.-J.: Die Beeinflussung der Knochenregeneration in phykogener Hydroxylapatitkeramik durch einen osteoinduktiven Proteinkomplex.

Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1995; 19: S. 25 – 27.

96. Ferrell L. D., Beckstead J.H.: Plastic embedding. Use of glycol methacrylate-embedded biopsy material at the light microscopic level.

Pathol Annu 1990; 25 Pt 1: pp. 341 – 360.

97. Fischer-Brandies E.: Hydroxylapatit-Keramik als Knochenersatzwerkstoff für die präprothetische Chirurgie.

Med Habil Schr, LMU München 1986.

98. Foitzik C., Staus H.: Le Fort I osteotomy in atrophied maxilla and bone regeneration with pure-phase beta-tricalcium phosphate and PRP.

Implant Dent 2003; 12 (2): pp. 132 – 139.

99. Foitzik C., Merten H.-A.: Restitutio ad integrum. Vom Knochenersatz zum Knochenaufbau.

Spitta-Verlag Balingen 1999.

100. Foitzik, C., Stamm M.: Einsatz von phasenreinem β -Tricalciumphosphat zur Auffüllung von ossären Defekten – Biologische Materialvorteile und klinische Erfahrungen.

Quintessenz 1997; 48(10): S. 1365 – 1377.

101. Friedman C. D., Constantino P. D., Takagi S., Chow L. C.: Bone Source[®] hydroxyapatite cement: a novel biomaterial for craniofacial skeletal tissue engineering and reconstruction.

J Biomed Mater Res 1998; 43(4): pp. 428 – 432.

102. Frosch K.-H., Barvencik F., Lohmann C. H., Viereck V., Siggelkow H., Breme J., Dresing K., Stürmer K. M.: Migration, matrix production and lamellar bone formation of human osteoblast-like cells in porous titanium implants.

Cells Tissues Organs 2002; 170: pp. 214 – 227.

103. Frost H. M.: Bone remodeling dynamics.

CC Thomas, Springfield, Illinois, 1963.

104. Fujibayashi S., Neo M., Kim H. M., Kokubo T., Nakamura T.: Osteoinduction of porous bioactive titanium metal.

Biomaterials 2004 Feb; 25(3): pp. 443 – 450.

105. Fukase Y., Eanes E. D., Takagi S., Chow L. C., Brown W. E.: Setting reactions and compressive strength of calcium phosphate cements.

J Dent Res 1990; 69: p. 1852.

106. Fulmer M. T., Ison I. C., Hankermayer C. R., Constantz B. R., Ross J.: Measurements of the solubilities and dissolution rates of several hydroxyapatites.

Biomaterials 2002 Feb; 23(3): pp. 751 – 755.

107. Gautier E., Rahn B. A.: Plastikkompositstoffe in der Osteosynthese.

5. DÖSAK-Tagung. Hefte zur Unfallheilkunde 1988, Heft 200: S. 633 – 634.

108. Gay B., Bucher H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung von absorbierbaren Osteosyntheseschrauben aus Polydioxanon (PDS).

Unfallchirurg 1985; 88: S. 126 – 133.

109. Gbureck U.: Injizierbare Calciumphosphat-Zemente als Knochenersatzwerkstoff in niedrig belasteten Bereichen des Skelettsystems.

Habilitationsschrift, eingereicht an der Univ. Würzburg 2004.

110. Gbureck U., Probst J., Thull R.: Surface properties of calcium phosphate particles for self setting bone cements.

Biomolecular Engineering 2002; 19: pp. 51 – 55.

111. Gbureck U., Barralet J. E., Grover L. M., Hofmann M., Thull R.: Mechanische Festigkeit und Porosität von Calciumphosphat-Zementen.
Biomaterialien 2003; 4(4): S. 258 – 263.
112. Gbureck U., Grolms O., Barralet J. E., Grover L. M., Thull R.: Mechanical activation and cement formation of beta-tricalcium phosphate.
Biomaterials 2003 Oct; 24(23): pp. 4123 - 4131.
113. Gbureck U., Barralet J. E., Spatz K., Grover L. M., Thull R.: Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part I: hypodermic injection and strength improvement of apatite cement.
Biomaterials 2004 May; 25(11): pp. 2187 - 2195.
114. Ge J., Wang Y., Jia D.: Development of biodegradable and bioabsorbable bone-repaired materials.
Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2004 Feb; 21(1): pp. 151 - 155.
115. Geiger M., Li R. H., Friess W.: Collagen sponges for bone regeneration with BMP-2.
Adv Drug Deliv Rev 2003 Nov; 55(12): pp. 1613 – 1629.
116. Gerber T., Holzhüter G., Knoblich B., Dörfling P., Bienengraber V., Henkel K.-O.: Development of bioactive sol-gel material template for in vitro and in vivo synthesis of bone material.
J Sol-Gel Sci Technol 2000; 19: pp. 441 – 445.
117. Gerlach K. L.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Anwendung biologisch abbaubarer Polymere in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Med Habil Schr, Univ Köln 1986.
118. Gerlach K. L.: Absorbierbare Polymere in der Mund- und Kieferchirurgie.
Zahnärztliche Mitteilungen 1988; 78: S. 1020 – 1024.
119. Gerlach K.L., Eitenmüller J., Schmitz H.: In vivo-Untersuchungen der Festigkeitseigenschaften biologisch abbaubarer Polymere zur Anwendung als Osteosynthesematerialien.
Mund Kiefer Gesichtschir. 1987; 11: S. 211 – 216.
120. Gerlach K. L.: Langzeitergebnisse nach der Osteosynthese von Jochbeinfrakturen mit absorbierbarem Poly(L-lactide).
Vortrag beim Jahreskongress der Dt. Ges. für MKG-Chirurgie München, Mai 1992.

121. Ghazal G., Prein J., Müller W.: Knochendefektfüllungen in den Kieferknochen mit Tricalciumphosphat.

Swiss Dent 1992; 13: S. 15 – 18.

122. Gilding D.: Biodegradable Polymers.

In: Williams D. (ed): Biocompatibility of clinical implant materials. Volume II.

CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, Chap. 9, 209232, 1981.

123. Ginebra M. P., Driessens F. C., Planell J. A.: Effect of the particle size on the micro and nanostructural features of a calcium phosphate cement: a kinetic analysis.

Biomaterials 2004 Aug; 25 (17): pp. 3453 - 3462.

124. Gogolewski S.: Resorbable Polymers for internal fixation.

In: Hofmann G. O. (ed): Biodegradable implants in orthopaedic surgery. Schriftenreihe "Praxis- Forum", Technik- und Kommunikationsverlag, Berlin 1990.

125. Gomoll H. A., Metak G., Wolter W., Barth G., Ascherl R.: Der Einfluss des Tiermodells auf Knochenheilungsstudien.

Osteologie 1999; 8(Suppl I – III): S. 32 – 33.

126. Gottlow J.: Guided tissue regeneration using bioresorbable and non-bioresorbable devices: Initial healing and long-term results.

J Clin Periodontol 1993; 64: pp. 1157 – 1165.

127. Gottlow J., Nyman S., Karring T.: Maintenance of new attachment gained through guided tissue regeneration.

J Clin Periodontol 1996; 19: pp. 315 – 317.

128. Gourlay S., Rice R., Hegyeli A., Wade C., Dillon J., Jaffe H., Kulkarni R.:

Biokompatibilitätstestung von Polymeren: In vivo Implantationsstudien.

J Biomed Mat Res 1978; 12: pp. 219 – 232.

129. Green T. R., Fisher J., Stone M., Wroblewski B M., Ingham E.: Polyethylene particles of a critical size are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro.

Biomaterials 1998; 19: pp. 2297 – 2302.

130. Gutwald R.: Degradationsverhalten verschiedener Polylactide in vivo.

Inauguraldissertation, Würzburg 1995.

131. Gutwald R., Lauer G., Otten J.-E., Schilli W.: Epithelzellen und Fibroblasten der Gingiva auf resorbierbaren Membranen – Gewebetransfer zur Wundheilung?

Dtsch Zahnärztl Z 1994; 12: S. 1015 – 1018.

132. Gutwald R., Pistner H., Schwartz G., Mühling J.: Biodegradation von Polylactid-Osteosyntheseschrauben im Meerschweinchenfemur.

Biomedizinische Technik 40, Ergänzungsband 1, 1995; S. 49 – 50.

133. Gutwald R., Schmelzeisen R.: Präimplantologischer Knochenaufbau bei atrophiertem Oberkiefer.

Zahnärztliche Mitteilungen 1998; 88(21): S. 2704 – 2710.

134. Habel M. B., Reddi A. H.: Bone grafts and bone induction substitutes.

Clin Plast Surg 1994; 21(4): pp. 525 – 542.

135. Hackenbroch M. H., Refior H.-J., Jäger M.: Osteogenese und Knochenwachstum. Möglichkeiten der Beeinflussung in Experiment und Klinik.

Thieme-Verlag Stuttgart, 1982.

136. Hämmerle, C. H. F., Chiantella, G. C., Karring, T., Lang, N. P.: The effect of a deproteinized bovine bone mineral on bone regeneration around titanium dental implants.

Clin Oral Impl Res 1998; 9: pp. 151 – 162.

137. Hahn M., Vogel M., Eckstein F., Pompesius-Kempa M., Delling G.: Knochenstrukturveränderungen nach mehrjähriger Hüftgelenksendoprothesen-Implantation.

Chirurg 1988; 59: S. 782 – 787.

138. Hahn M., Vogel M., Delling G.: Undecalcified preparation of bone tissue: A report of technical experience and development of new methods.

Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1991; 418: pp. 1 – 7.

139. Hahn M., Vogel M., Schultz C., Niecke M., Delling G.: Histologische Reaktionen an der Knochen-Implantat-Grenze und der Kortikalis nach mehrjährigem Hüftgelenkersatz.

Chirurg 1992, 63: S. 958 – 963.

140. Hamblen D. L., Carter R. L.: Sarcoma and joint replacement. Editorial.

The journal of bone and joint surgery Nov. 1984; 66B: pp. 625 – 627.

141. Harmand M.-F., Michel D., Bagot D´Arc M.: Fibrin sealing in surgical and non-surgical fields.

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1994, p. 52.

142. Hartwig C. H., Esenwein S. A., Pfund A., Küsswetter W., Herr G.: Improved osseointegration of titanium implants of different surface characteristics by the use of bone morphogenetic protein (BMP-3): an animal study performed at the metaphyseal bone bed in dogs.

Z Orthop Ihre Grenzgeb 2003 Nov-Dec; 141(6): pp. 705 – 711.

143. Healey J. H., Shannon F., Boland P., DiResta G. R.: PMMA to stabilize bone and deliver antineoplastic and antiresorptive agents.

Clin Orthop 2003 Oct; 415(Suppl): pp. 263 - 275.

144. Heide H., Karbe F. et al.: Entwicklung und tierexperimentelle Untersuchungen von implantierbaren, porösen keramischen Werkstoffen;

Zwei Teilberichte für das Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn, Referat III B3; 7/12: 1973.

145. Heinemann D. E. H., Peters J. H., Willert H.-G.: Die Rolle von Monozyten und Makrophagen bei der Gewebereaktion auf Verschleißprodukte orthopädischer Implantatwerkstoffe.

Osteologie 1997; 6(3): S. 112 – 124.

146. Hempel U., Goedecke A., Bierbaum S., Poppe M., Scharnweber D., Worch H., Wenzel K.-W.: Immobilization of TGF- β 1 and BMP-4 on collagen type I and proteoglycan coated Ti6Al4V: influence on differentiation of osteoblasts.

Biomaterialien 2003 May; 2: pp. 115.

147. Hench L. L., Wilson J.: An introduction to bioceramics.

Singapore, World Scientific, 1993.

148. Hench L. L.: Ceramics, glasses and composites in medicine.

Med Instrum 1973; 7(2): 136 –144.

149. Henkel K.-O., Gerber Th., Dietrich W., Kundt G., Bienengräber V.: Im Sol-Gel-Verfahren hergestellte Kalziumphosphatkeramiken – Ein Durchbruch in der Therapie von Knochendefekten? Eine tierexperimentelle Studie.

Osteologie 2004; 13: pp. 57 -64.

150. Henkel K.-O., Gerber Th., Dietrich W., Bienengräber V.: Neuartiges Knochenaufbaumaterial auf Kalziumphosphatbasis. Erste In-vivo-Langzeitergebnisse.

Mund Kiefer GesichtsChir 2004; 8: S. 277 – 281.

151. Herold A., Bruch H.-P., Weckbach A., Romen W., Schönefeld G: Polyhydroxybuttersäure – ein biodegradables Osteosynthesematerial?

Hefte zur Unfallheilkunde 1988; Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, Heft 200, S. 665 - 666.

152. Herr G., Wahl D., Küsswetter W.: Osteogenic activity of bone morphogenetic protein and hydroxyapatite composite implants.

Ann Chir Gynecol 1993; Suppl: pp. 99 – 107.

153. Hicks J. H.: Fracture of the forearm treated with rigid fixation.

J Bone Joint Surg 1961; 43: pp. 680 – 687.

154. Hing K. A., Best S. M., Bonfield W.: Characterization of porous hydroxyapatite.

J Mater Sci Mater Med 1999; pp. 135 – 145.

155. Hirakata L. M., Kon M., Asaoka K.: Evaluation of apatite ceramics containing alpha-tricalcium phosphate by immersion in simulated body fluid.

Biomed Mater Eng 2003; 13(3): pp. 247 - 259.

156. Hönig J. F., Merten H.-A., Heinemann D. A.: Risk of transmission of agents associated with Creutzfeldt-Jacob disease and bovine spongiform encephalopathy.

J Plastic and Reconstr Surg 1999; 103: pp. 1324 – 1325.

157. Hofmann A., Konrad L., Gotzen L., Printz H., Ramaswamy A., Hofmann C.: Bio-engineered human bone tissue using autogenous osteoblasts cultured on different biomatrices.

J Biomed Mater Res Oct 2003; 67A (1): pp. 191 – 199.

158. Hofmann G.: Biodegradierbare Polymere als Werkstoff für Osteosynthese-implantate in der Traumatologie.

Med Habil Schr, München 1992.

159. Hofmann G.: Biodegradable implants in traumatology: A review on the state-of-the-art.

Arch Orthop Trauma Surg 1995; 114: pp. 123 – 132.

160. Holten H. C. (Hrsg.): Lactic acid: Properties and chemistry of lactic acid and derivatives.

Verlag Chemie, Weinheim 1971.

161. Horch, H. H., Steegmann, B.: Erfahrungen mit einem resorbierbaren TCP- Keramikgranulat zur Füllung größerer Knochendefekte nach Zystektomie im Kieferbereich.

Dtsch Zahnärztl Z 1985; 40: S. 672 – 677.

162. Hoshikawa A., Fukui N., Fukuda A., Sawamura T., Hattori M., Nakamura K., Oda H.: Quantitative analysis of the resorption and osteoconduction process of a calcium phosphate cement and its mechanical effect for screw fixation.

Biomaterials 2003 Dec; 24(27): pp. 4967 - 4975.

163. Hotz G.: Degradationsstabile Trägersysteme für osteoinduktive Biomaterialien.

In: Tesch H.-J., Stöß H., Kummer B. (Hrsg.): Osteologie aktuell VII. Springer-Verlag Berlin 1993, S. 316.

164. Hu Y., Zhang C., Zhang S., Xiong Z., Xu J.: Development of a porous poly(L-lactic) acid/hydroxyapatite/collagen scaffold as a BMP-delivery system and its use in healing canine segmental bone defects.

L Biomed Mater Res 2003 Nov; 67A(2): pp. 591 – 598.

165. Hürzeler M. B.: Versorgung der augmentierten Kieferhöhle mit implantatgetragenen Zahnersatz – eine tierexperimentelle und klinische Studie.

Quintessenz, 1997.

166. Hürzeler M. B. et al.: Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and dental implants in monkeys. Part I.

Clin Oral Impl Res 1997; 8: pp. 476 – 486.

167. Hürzeler, M. B., Wenig, D., Hutmacher, D.: Knochenregeneration um Implantate – eine klinische Studie mit einer neuen resorbierbaren Membran.

Dtsch Zahnärztl Z 1996; 51: S. 2 – 7.

168. Huggler A. H., Kuner E. H.: Aktueller Stand beim Knochenersatz.

Springer-Verlag Berlin 1991.

169. Hunt D. R., Jovanovic S. A., Wikesjo U. M., Wozney J. M., Bernard G. W.: Hyaluronan supports recombinant human bone morphogenetic protein-2 induced bone reconstruction of advanced alveolar ridge defects in dogs.

J Periodontol May 2001; 72 (5): pp. 651 – 658.

170. Hutmacher D., Hürzeler M. B.: Biologisch abbaubare Polymere und Membranen für die gesteuerte Gewebe- und Knochenregeneration.

Implantologie 1995; 1: S. 21 – 37.

171. Hutmacher D., Kirsch A., Ackermann K. L., Neuendorff G., Liedtke H., Hürzeler M. B.: Membranen, Membranfixations- und Stabilisations-Implantate aus biologisch abbaubaren Kunststoffmaterialien.

Teil 1: Literaturübersicht und werkstoffkundliche Aspekte. Der freie Zahnarzt DFZ 1999; 3: S. 48 – 65.

172. Icart: Letter in response to the memorandum of M. Rujol.

J. med. chir. et pharm. Roux 1775; 44: S. 144. Zitiert nach: Bechtol C., Ferguson A., Laing P.: Metals and engineering in bone and joint surgery. London 1959.

173. Ignatius A. A., Betz O., Augat P., Claes L. E.: In vivo investigations on composites made of resorbable ceramics and poly(L-lactide) used as bone graft substitutes.

J Biomed Mat Res 2002; 58: pp. 701 – 709.

174. Illi O. E.: Biodegradable implant materials in fracture fixation.

In: Hofmann G. O. (ed): Biodegradable implants in orthopaedic surgery. Schriftenreihe "Praxis- Forum", Technik- und Kommunikationsverlag, Berlin 1990.

175. In de Braekt M., Maltha J., Kuijpers-Jagtman A.: Poly(L-lactid) acid membranes in palatal surgery in Beagle dogs: Clinical and histological evaluation.

Cleft Palate-Craniofacial Journal 1995; 32: pp. 290 – 298.

176. Ingham E., Fisher J.: Biological reactions to wear debris in total joint replacement.

Proc Inst Mech Eng (H.) 2000; 214: pp. 21 – 37.

177. Ishikawa K., Takagi S., Chow L. C., Ishikawa Y.: Properties and mechanisms of fast-setting calcium phosphate cements.

J Mater Sci : Mater Med 1995; 6: pp. 528 – 533.

178. Jarcho M.: Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics.

Clin Orthop Relat Res 1981; 157: pp. 259 – 278.

179. Jennings T. A., Petersen L., Axiotis C. A., Friedlaender G. E., Cooke R. A., Rosai J.: Angiosarcoma associated with foreign body material. A report of three cases.

Cancer 1988; 62: pp. 2436 – 2444.

180. Jensen S. S. et al.: Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes.

Int J Oral Maxillofac Implants 1996; 11(1): S. 55 – 66.

181. Johner R.: Zur Knochenheilung in Abhängigkeit von der Defektgröße.

Helv Chir Acta 1972; 39: S. 409 – 411.

182. Jonasova L., Müller F. A., Helebrant A., Strnad J., Greil P.: Hydroxyapatite formation on alkali-treated titanium with different content of Na⁺ in the surface layer.

Biomaterials Aug 2002; 23 (15): pp. 3095 – 3101.

183. Jones D. A., Lucas H. K., O'Driscoll M., Price C. H. G., Wibberley B.: Cobalt toxicity after McKee Hip arthroplasty.

J Bone J Surg Br Vol 1975; 57: p. 289.

184. Jung R. E., Glauser R., Schärer P., Hämmerle C. H. F., Sailer H. F., Weber F. E.: Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans. A randomized, controlled clinical and histomorphometric study.

Clin Oral Impl Res 2003; 14: pp. 556 – 568.

185. Kaptain G. J., Vincent D. A., Laws E. R. jr.: Cranial base reconstruction after transsphenoidal surgery with bioabsorbable implants.

Neurosurgery 2001 Jan; 48(1): pp. 232 – 233, discussion pp. 233 – 234.

186. Karring T.: The biological principle of Guided Tissue Regeneration (GTR).

An overview. Dtsch Zahnärztl Z 1996; 51: S. 265 – 267.

187. Kasahara H., Tanaka E., Fukuyama N., Sato E., Sakamoto H., Tabata Y., Ando K., Iseki H., Shinozaki Y., Kimura K., Kuwabara E., Koide S., Nakazawa H., Mori H.: Biodegradable gelatin hydrogel potentiates the angiogenetic effect of fibroblast growth factor 4 plasmid in rabbit hindlimb ischemia.

J Am Coll Cardiol 2003 Mar; 41(6): pp. 1056 – 1062.

188. Katthagen B.-D.: Knochenregeneration mit Knochenersatzmaterialien.

Springer-Verlag Berlin 1986.

189. Katthagen B.-D., Mittelmeier H.: Histomorphometrische Untersuchung der Knochenregeneration unter dem Einfluss verschiedener Knochenersatzmaterialien.

In: Dietsch P., Keck E., Kruse H.-P., Kuhlencordt F. (Hrsg.): Osteologia 1. Aktuelle Ergebnisse der Osteologie. De Gruyter-Verlag, Berlin 1986; S. 277 – 281.

190. Kawamoto T., Motohashi N., Kitamura A., Baba Y., Suzuki S., Kuroda T.: Experimental tooth movement into bone induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2.

Cleft Palate Craniofac J Sept 2003; 40(5): pp. 538 – 543.

191. Kenley R. A., Yim K., Abrams J. et al.: Biotechnology and bone graft substitutes.

Pharmacol Res 1993; 10: pp. 1393 – 1401.

192. McKenney, E. B., et al.: The use of porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. I. Clinical results after six months.

J Periodontal 1985; 56: pp. 82 – 88.

193. McKenney E. B., Lekovic V., Elbaz J.: The use of porous hydroxylapatite implant in periodontal defects. II. Treatment of class-II-furcation lesions in lower molars.

J Periodontal 1988; 59: pp. 67 – 72.

194. Klein C. P. A. T., Driessen A. A., DeGroot K.: Relationship between the degradation behaviour of calcium phosphate ceramics and their physical-chemical characteristics and ultrastructural geometry.

Biomaterials 1984; 5: pp. 157 – 160.

195. Kloss F. R., Neukam F. W.: Rekonstruktive Knochenchirurgie. Methoden der letzten 15 Jahre.

Z Zahnärztl Implantol 1999; 15: S. 33 – 43.

196. Kloss F. R., Schlegel K. A., Felszeghy E., Falk S., Wiltfang J.: Anwendung eines osteoinduktiven Proteinkomplexes zur Regeneration knöcherner Defekte.

Mund Kiefer GesichtsChir 2004; 8: S. 12 – 17.

197. Knabe C., Berger G., Gildenhaar R., Meyer J., Howlett C. R., Markovic B., Zreiqat H.: Effect of rapidly resorbable calcium phosphates and a calcium phosphate bone cement on the expression of bone-related genes and proteins in vitro.

J Biomed Mater Res 2004 Apr; 69 A(1): pp.145 - 154.

198. Kobayashi A., Kadoya Y., Bonfield W., Revell P. A., Yamac T., Scott G., Freeman M. A.: Quantitative analysis of polyethylene wear particles in osteolytic regions around failed total prostheses.

ORS 1997, 68 (abstract).

199. König F., Fuchs M., Fischer G., Schwartz P., Merten H.-A., Schmid A.: Comparing morphological examinations of osteoconductive bone healing of different bone substitution materials with special regard to the interface in rabbits.

Advan Sci Technol 1995; 12: pp. 421 – 430.

200. Kohal R. J.: Knochenersatzmaterialien in der Parodontologie und zahnärztlichen Implantologie.

Zahnärztl Mitteil 1997; 8(10): S. 1248 – 1253.

201. Kohn D. H.: Materials for bone and joint replacement.

Mat Sci Tec 1992; 24: pp. 31 – 109.

202. Kokubo T., Kim H. M., Kawashita M.: Novel bioactive materials with different mechanical properties.

Biomaterials Jun 2003; 24 (13): pp. 2161 – 2175.

203. Kovacs K., Velich N., Huszar T., Szabo G., Semjen G., Reiczigel J., Suba Z.: Comparative study of beta-tricalcium phosphate mixed with platelet-rich plasma versus beta-tricalcium phosphate, a bone substitute material in dentistry.

Acta Vet Hung 2003; 51(4): pp. 475 - 484.

204. Kreuzsch T., Siems T., Jepsen S., Terheyden H.: Knochenregeneration und Knochentransplantate – ein Vergleich von Membran- und Periosttechnik.

Dtsch Zahnärztl Z 1998; 53(12): S. 876 – 878.

205. Kübler N. R.: Osteoinduktive Implantate.

Med Habil Schr, Univ Würzburg 1995.

206. Kübler N. R.: Osteoinduktion und -regeneration.

Mund Kiefer Gesichtschir 1997; 1: S. 2 – 25.

207. Kübler N. R.: Knochenregeneration durch Osteoinduktion.

Dtsch Zahnärztl Z 1998; 53: S. 834 – 843.

208. Kübler N.R.: Knochenbildung durch Osteoinduktion. Vom demineralisierten Knochen zu rekombinanten Bone Morphogenetics Proteins – experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Quintessenz, Berlin 1998.

209. Kübler N. R., Reinhart E., Pistner H., Bill J. S., Reuther J. F.: Klinischer Einsatz osteoinduktiver Implantate in der kraniofazialen Chirurgie.

Quintessenz, Berlin 1998.

210. Kübler N. R., Würzler K. K., Reuther J. F., Faller G., Sieber E., Kirchner T., Sebald W.: EHBMP-2. Erstes BMP-Analog mit osteoinduktiven Eigenschaften.

Mund Kiefer Gesichtschir 1999; 3(Suppl 1): S. 134 – 139.

211. Kulkarni R. K., Pani K. C., Neuman C., Leonhard F.: Polylactic acid for surgical implants.

Arch Surg 1966; 93: pp. 839 – 843.

212. Lambrecht J. T., Schiel H. J.: Die Kieferhöhlenbodenosteoplastik (Sinus graft).

Acta Dent Helv 1999, vol. 4(3).

213. Laurie S. W., Kaban L. B., Mulliken J. B., Murray J. E.: Donor-site morbidity after harvesting rib and iliac bone.

Plast and Reconstr Surg 1984; 73: pp. 933 – 938.

214. LeGeros R. Z.: Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates.
Clin Orthop 2002; 395: 81 –98.
215. LeGeros R. Z., Parsons J. R., Daculsi G., Driessens F., Lee D., Liu S. T., Metsger S., Peterson D., Walker M.: Significance of the porosity and physical chemistry of calcium phosphate ceramics. Biodegradation - Bioresorption.
Ann New York Acad Sci 1988; 523: pp. 268 – 271.
216. Leriche R., Policard A.: The normal and pathological physiology of bone.
Kimpton, London 1928.
217. Lexer E.: Die Verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über die Gelenkversteifung und Gelenktransplantation.
Langenbecks Arch Klein Chir 1908; 86: S. 939 – 954.
218. Lexer E.: Über freie Transplantationen.
Langenbecks Arch Klein Chir 1911; 95: S. 827 – 851.
219. Li G. H., Hou X. K., Wu X. F.: Experimental research on spine fusion induced by tissue engineered bone.
Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao Feb 2003; 25 (1): pp. 39 – 42.
220. Liefeth K., Hildebrand G., Schade R., Perrin D., Szmukler-Moncler S., Rahm J., Glien W.: A degradable ceramic coating for deposition of load bearing implants.
Biomaterialien 2003 May; 2: p. 125.
221. Liu C., Shao H., Chen F., Zheng H.: Effects of the granularity of raw materials on the hydration and hardening process of calcium phosphate cement.
Biomaterials 2003 Oct; 24(23): pp. 4103 - 4113.
222. Losee J. E., Karmacharya J., Gannon F. H., Slemper A. E., Ong G., Hunenko O., Gorden A. D., Bartlett S. P., Kirschner R. E.: Reconstruction of the immature craniofacial skeleton with a carbonated calcium phosphate bone cement: interaction with bioresorbable mesh.
J Craniofac Surg 2003 Jan; 14(1): pp. 117 – 124.
223. Luboshitz J., Berger U., Yaari O., Wiessman A., Moshonov J.: Platelet rich plasma (PRP) as adjuvant tool for bone augmentation.
Refuat Hapeh Vehashinayim. 2004 Jan; 21 (1): pp. 63 – 70, 103.
224. Lutolf M. P., Weber F. E., Schmoekel H. G., Schense J. C., Köhler T., Müller R., Hubbell J. A.: Repair of bone defects using synthetic mimetics of collagenous extracellular matrices.

Nat Biotechnol 2003 May; 21 (5): pp. 506 – 508, discussion pp. 513 – 518.

225. Ma J., Cao H., Li Y.: Synthesis and characterization of poly(D,L-lactide)-grafted gelatins as bioabsorbable amphiphilic polymers.

J Biomater Sci Polym Ed. 2002; 13(1): pp. 67 – 80.

226. Mardas N., Kostopoulos L., Stavropoulos A., Karring T.: Denaturation of demineralized bone matrix significantly reduces bone formation by guided tissue regeneration.

Clin Oral Implants Res 2003 Dec; 14(6): pp. 804 – 811.

227. Marukawa E., Asahina I., Oda M., Seto I., Alam M. I., Enamoto S.: Bone regeneration using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in alveolar defects of primate mandibles.

Br J Oral Maxillofac Surg 2001 Dec; 39(6): pp. 452 – 459.

228. Marxer M.: Gesteuerte Knochenregeneration: Kombination einer verzögert resorbierbaren Membran mit osteokonduktivem Knochenersatzmaterial.

Dent Implantol 1998; 2(3): S. 190 – 201.

229. Mathey M., Meier C., Lüscher P., Mayer J., Wintermantel E., Koch B.: A new intervertebral disc respacing biomaterial: open porous, hydroxyapatite filled polymethylmethacrylate.

Biomedical engineering – application, basis, communication 1993; pp. 334 – 339.

230. Matsumoto K., Nakamura T., Fukuda S., Sekine T., Ueda H., Shimizu Y.: A gelatin coated collagen-polyglycolic-acid-composit-membrane as a dural substitute.

ASAIO J 2001 Nov-Dec; 47(6): pp. 641 – 645.

231. Meachim G., Williams D. F.: Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants.

In: J Biomed Mater Res 1973; 7: p. 555.

232. Meachim G., Pedley R. B.: The tissue response at implant sites.

In: Williams D. F. (ed): Fundamental aspects of biocompatibility. 1981; Vol. 1, Boca Raton, Florida.

233. Memoli V. A., Urban R. M., Alroy J., Galante J. O.: Malignant neoplasms associated with orthopaedic implant materials in rats.

In: Journal of Orthopaedic Research 1986; 4: pp. 346 – 355.

234. Merritt K., Brown S. A.: Biological effects of corrosion products from metals.

In: Corrosion and degradation of implant materials. ASTM STP, Fraker A. C., Griffin C. D. (eds) 1985; 859: pp. 195 – 206. American Society for Testing Materials, Philadelphia, USA.

235. Merten H.-A., Hönig J. F., Halling F., Lasaridis N.: Knochendefektfüllung mit xenogenem Kollagen, humanem Fibrin, nativem Eigenblut sowie granulärer Hydroxylapatit-Keramik im ersatzstarken Lager - Tierexperimentelle Untersuchungen beim Göttinger Minischwein.

In: Drommer R. B., Hotz G. (Hrsg.): Fibrinklebung in der Mund-, Zahn- und Kieferheilkunde. Springer-Verlag Berlin 1991; S. 142 – 161.

236. Merten H.-A., Hönig J. F., Luhr H. G.: Die Architektur des keramo-ossären Verbund-Regenerates in Abhängigkeit von der Form und Kompaktierung der Hydroxylapatit-Granula. Tierexperimentell-histomorphologische Ergebnisse beim Göttinger Minischwein.

Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 1993; 17: S. 275 – 280.

237. Merten H.-A., Hönig J. F., Wiltfang J., Halling F.: Die Dominanz des periimplantären Lagers bei der HA-Granulat-Inkorporation. Tierexperimentell-histologische Untersuchungen.

Z Zahnärztl Implantol 1993; 9: S. 34 – 41.

238. Merten H.-A., Hönig J. F., Wiltfang J., Ficker E., Luhr H.-G.: Verschluss von Trepanationsdefekten mit porösen HA-Blöcken beim Minipig. Bedeutung des critical size defect (csd) für die Evaluierung osteokonduktiver Eigenschaften von Knochenersatzmaterialien.

Z Zahnärztl Implantol 1994; 10: S. 199 – 211.

239. Merten H.-A., Wiltfang J., Hönig J.-F., Funke F., Luhr H.-G.: Intraindividuellem Vergleich von Alpha- und Beta-TCP-Keramik im Tierexperiment.

Mund Kiefer GesichtsChir 1997; 4(Suppl 2): S. 509 – 515.

240. Merten, H.-A., Wiltfang, J., Hönig, J. F., Luhr, H. G.: Tierexperimentelle Untersuchung zum Ausmaß der spontanen Knochenregeneration im Unterkieferkontinuitätsdefekt.

Dtsch Zahnärztl Z 1998; 53: S. 866 – 870.

241. Metsger D. S., Driskell T. D., Paulsrud J. R.: Tricalciumphosphate ceramic – a resorbable bone implant: review and current status.

JADA 1982; 105: pp. 1035 – 1038.

242. Meyle J., Gültig K., Hüttermann W., von Recum A., Elßner G., Wolburg J., Nisch W.: Oberflächenmorphologie und Zellreaktion.

Z Zahnärztl Implantol 1994; 10: S. 51 – 60.

243. Mickiewicz R. A., Mayes A. M., Knaack D.: Polymer-calcium phosphate cement composites for bone substitutes.

J Biomed Mater Res 2002 Sep; 61 (4): pp. 581 – 592.

244. Miller R. A., Brady J., Cutright D.: Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): Rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios.

J Biomed Mater Res 1977; 11: pp. 711 - 719.

245. Minamide A., Kawakami M., Hashizume H., Sakata R., Yoshida M., Tamaki T.: Experimental study of carriers of bone morphogenetic protein used for spinal fusion.

J Orthop Sci 2004; 9(2): pp. 142 - 151.

246. Mittelmeier W.: Knochenneubildung im ersatzschwachen Lager mit einem spongiösen mineralischen Knochenersatzmaterial und autologer Markinokulation.

Med Inaugural Diss 1991, Univ Homburg / Saar.

247. Miyamoto Y., Ishikawa K., Fukao K., Sawada M., Nagayama M., Kon M., Asaoka K.: In vivo setting behavior of fast-setting calcium phosphate cement.

Biomaterials 1995; 16: pp. 855 – 860.

248. Moghadam H. G., Sandor G. K., Holmes H. H., Clokie C. M.: Histomorphometric evaluation of bone regeneration using allogeneic and alloplastic bone substitutes.

J Oral Maxillofac Surg 2004 Feb; 62 (2): pp. 202 - 213.

249. Monma H., Goto M., Konmura T.: Effect of additives on hydration and hardening of tricalcium phosphate.

Gypsum Lime 1984; 188: pp. 11 – 16.

250. Mulliken J. B., Kaban L. B., Glowacki J.: Induced osteogenesis –the biological principle and clinical applications.

J Surg Res 1984; 37: pp. 487 – 496.

251. Nagao H., Tachikawa N., Miki T., Oda M., Mori M., Takahashi K., Enomoto S.: Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on bone formation in alveolar ridge defects in dogs.

Int J Oral Maxillofac Surg 2002 Feb; 31(1): pp. 66 – 72.

252. Nakamura T., Shimamoto T., Watanabe S., Shimizu Y., Hyon S.-H., Ikada Y.: Über die Anwendung von in vivo zersetzbaren Polymeren in der Thoraxchirurgie.

Makromol Chem Makromol Symp 1988; 19: S. 201 – 208.

253. Nizard M.: Knochengewebsneubildung durch Kollagen-Apatit-Implantation. Tierexperimentelle und histopathologische Untersuchungen sowie klinische Erfahrungen.

Med Habil Schrift, Universität Homburg/Saar, 1981.

254. Noth U., Tuli R., Seghatoleslami R., Howard M., Shah A., Hall D. J., Hickok N. J., Tuan R. S.: Activation of p38 and smads mediates BMP-2 effects on human trabecular bone-derived osteoblasts.

Exp Cell Res 2003 Nov; 291(1): pp. 201 – 211.

255. Nothdurft H.: Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin oder Elfenbein.

Aus: Naturwissenschaften 1955; 42: S. 71.

256. Nothdurft H.: Experimentelle Sarkome durch reizlos einheilende Fremdkörper.

Strahlentherapie 1956; 34: S. 14 – 22.

257. Nothdurft H.: Experimentelle Sarkome durch eingehheilte Fremdkörper.

Strahlentherapie 1956; 100: S. 192 – 210.

258. Nothdurft H.: Tumorerzeugung durch Fremdkörper-Implantation.

Abh Dtsch Akad d Wiss Berlin Med 1960; 3: S. 80.

259. Nothdurft H.: Sarkomerzeugung bei Ratten durch implantierte Fremdkörper.

Reprint 8, C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim 1961; S. 262 – 274.

260. Nüsslein-Volhard, C.: „Das Werden des Lebens. Wie Gene die Entwicklung steuern“. H. Beck-Verlag, München 2004.

J Biomed Mater Res 2003 Jul; 66B (1): pp. 447 - 456.

261. Ooms E. M., Wolke J. G., van de Heuvel M. T., Jeschke B., Jansen J. A.: Histological evaluation of the bone response to calcium phosphate cement implanted in cortical bone.

Biomaterials 2003 Mar; 24(6): pp. 989 - 1000.

262. Ooms E. M., Wolke J. G., van der Waerden J. P., Jansen J. A.: Use of injectable calcium-phosphate cement for the fixation of titanium implants: an experimental study in goats.

Biomaterials 2003 Jun; 21(4): pp. 677 - 689.

263. Oonishi H., Kushitani S., Yasukawa E., Iwaki H., Hench L. L., Wilson J., Tsuji E., Sugihara T.: Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute.

Clin Orthopaedics 1997; 334: pp. 316 – 325.

264. Oppenheimer B. S., Oppenheimer E. T., Danishefsky I., Stout A. P., Eirich F. R.: Further studies of polymers as carcinogenic agents in animals.

Cancer Research 1955; 15: p. 333.

265. Osborn J. F.: Implantatwerkstoff Hydroxyapatitkeramik.

Quintessenz, Berlin 1985.

266. Osborn J. F.: Hydroxylapatitkeramik-Granulate und ihre Systematik.

Zahnärztl Mitteil 1987; 77(8): S. 840 – 852.

267. Osborn J. F., Donath K.: Die enossale Implantation von Hydroxylapatit-Keramik und Tricalciumphosphat-Keramik: Integration versus Substitution.

Dtsch Zahnärztl Z 1984; 39: S. 970 – 976.

268. Ott G.: Fremdkörpersarkome.

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970.

269. Owen M.: Cell population kinetics of an osteogenic tissue.

J Cell Biol 1963; 19: pp. 19 – 32.

270. Pankratov A. S., Zuev V. P., Alekseeva A. N.: The use of hydroxyapatite with ultrahigh dispersity in the combined treatment of patients with mandibular fractures.

Stomatologija (Moscow) 1995; 74: pp. 22 – 25.

271. Perren S., Huggler A., Russenberger M., Allgöwer M., Mathys R., Schenk R., Wilenegger H., Müller M. E.: The reaction of cortical bone to compression.

Acta Orthp Scand 1969; Suppl 125: pp. 19 – 28.

272. Pesch H.-J., Stöß H., Kummer B.: Osteologie aktuell VII. III.: Knochentransplantate und Knochenersatzstoffe.

Springer-Verlag Berlin 1993, S. 151 – 386.

273. Peters F., Reif D.: Functional materials for bone regeneration from beta-tricalcium phosphate.

Mat.-wiss. u. Werkstofftech. 2004; 35/4. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

274. Peterson L., Brittberg M., Kiviranta I., Akerlund E. L., Lindahl A.: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability.

Am J Sports Med 2002; 30: pp. 2 – 12.

275. Piesold J.-U., Merwald M., Pistner H., Braxein K.: Schnell abbindender Kalziumphosphatzement für die kranio-maxillofaziale Chirurgie. Erfahrungen über 6 Jahre.

Mund Kiefer GesichtsChir 2004; 8: S. 5 – 11.

276. Pistner H.: Osteosynthese mit bioresorbierbaren Materialien. Entwicklung einer Schraube vom Werkstoff bis zur klinischen Anwendung.

Einhorn Presse-Verlag, Reinbek 1999.

277. Pistner H., Gutwald R., Mühling J.: Biodegradation von resorbierbaren Osteosynthesematerialien.

Biomedizinische Technik, Ergänzungsband zur 25. Jahrestagung der Dt. Ges. f. Biomedizinische Technik 1991; 36: S. 114 – 115.

278. Pistner H., Mühling J., Reuther J.: Resorbierbare Materialien zur Osteosynthese in der craniofacialen Chirurgie.

Vortrag beim 40. Kongress der DGMKG, Innsbruck, 29.05.- 02.06.1990. Publiziert in : Schwenzer N., Pfeiffer G. (Hrsg.): Fortschritte in der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Bd. XXXVI, Thieme-Verlag, Stuttgart-New York 1991; S. 77 – 79.

279. Pistner H., Reuther J., Reinhart E., Kübler N., Priessnitz B.: Neuer Hydroxylapatit-zement für die craniofaciale Chirurgie.

Mund Kiefer GesichtsChir 1998; 2(Suppl 1): S. 37 – 40.

280. Pohl L., Brehm U., Senst W.: Anwendung der Hydroxylapatitkeramik Endobon® - ein Erfahrungsbericht (1991 – 1993).

In: Gahr R. H. (ed.): Entwicklungen in der Unfallchirurgie. Springer-Verlag Berlin 1993; S.223 – 227.

281. Pollack S. R.: Bioelectrical properties of bone. Endogenous electrical signals.

Orthop Clin North Am 1984; 15: pp. 3 – 14.

282. Prokop A., Jubel A., Helling H. J., Eibach T., Peters C., Baldus S. E., Rehm K. E.: Soft tissue reactions of different biodegradable polylactide implants.

Biomaterials 2004 Jan; 25(2): pp. 259 - 267.

283. Quinones C. R. et al.: Maxillary sinus augmentation using different grafting materials and osseointegrated dental implants in monkeys. Part II und IV.

Clin Oral Impl Res 1997; 8: pp. 487 – 496 und 497 – 505.

284. Reddi A. H.: Bone and cartilage differentiation.

Curr Opin Genet Dev 1994; 4: pp. 737 – 744.

285. Reddi A. H., Wientroub S., Muthukumaran N.: Biologic principles of bone induction.

Orthop Clin N Am 1987; 18: p. 207.

286 Reuther J., Kübler N.: Die Wiederherstellung des Unterkiefers.

Dtsch Ärzteblatt 1999; 96: pp. 1054 – 1061.

287. Revell P. A.: Tissue reactions to joint prostheses and the products of wear and corrosion. In: Berry C. L. (ed): Bone and joint disease.

Springer-Verlag Berlin 1982; pp. 73 – 101 (current topics in „Pathology“, volume 71).

288. Richard H., Cohen J. C.: Cemented versus cementless total hip arthroplasty,

Clinical Orthopaedics and related research 5, 1990; pp. 153 – 169.

289. Rickert D., Moses M. A., Lendlein A., Kelch S., Franke R. P.: The importance of angiogenesis in the interaction between polymeric biomaterials and surrounding tissue.

Clin Hemorheol Microcirc 2003; 28(3): pp. 175 – 181.

290. Roesgen M.: Knöcherner Regeneration und Calciumphosphatkeramiken.

In: Weller S., Hierholzer G. (Hrsg.): Traumatologie aktuell. Band 4. Thieme-Verlag Stuttgart 1991.

291. Rosada C., Justesen J., Melsvik D., Ebbesen P., Kassem M.: The human umbilical cord blood: a potential source for osteoblast progenitor cells.

Calcif Tissue Int 2003 Feb; 72(2): pp. 135 - 142. Epub 2002 Dec 04.

292. Ross R.: DNA-Vaccination: Targeting dendritic cells.

Vortrag zum Mikrobiologischen Kolloquium an der Universität Würzburg vom 27.04.2004.

293. Rueger J. M.: Knochenersatzmittel.

Springer-Verlag Berlin 1992.

294. Rueger J. M.: Synthetische resorbierbare Materialien: Eine Alternative zum Transplantat?

In: Claes L., Ignatius A. (Hrsg.): Biodegradierbare Implantate und Materialien. Springer-Verlag Berlin 1998; Hefte zu „Der Unfallchirurg“, Heft 265: S. 261 – 269.

295. Rueger J. M., Siebert H. R., Pannike A.: Knochenersatzmittel. Ein Überblick der biologischen Wertigkeit.

In: Dietsch P., Keck E., Kruse H.-P., Kuhlencordt F. (Hrsg.): Osteologia 1. Aktuelle Ergebnisse der Osteologie. De Gruyter-Verlag Berlin 1986; S. 296 – 302.

296. Ruhe P. Q., Kroese-Deutman H. C., Wolke J. G., Spauwen P. H., Jansen J. A.: Bone inductive properties of rhBMP-2 loaded porous calcium phosphate cement implants in cranial defects in rabbits.

Biomaterials 2004 May; 25(11): pp. 2123 – 2132.

297. Rupprecht S., Merten H.-A., Kessler P., Wiltfang J.: Hydroxyapatite cement (BoneSource®) for repair of critical sized calvarian defects – an experimental study.

J Craniomaxillofac Surg 2003; 31: pp. 149 – 153.

298. Salthouse T., Matlaga B.: Polyglactin 910 suture absorption and the role of cellular enzymes.

Surgery Gynaecol Obstet 1976; 142: p. 544.

299. Sammarco V. J., Chang L.: Modern issues in bone graft substitutes and advances in bone tissue technology.

Foot Ankle Clin Mar 2002; 7 (1): pp. 19 – 41.

300. Santhosh Kumar T. R., Krishnan L. K.: Endothelial cell growth factor (ECGF) enmeshed with fibrin matrix enhances proliferation of EC in vitro.

Biomaterials 2001 Oct; 22(20): pp. 2769 – 2776.

301. Sartori S., Silvestri M., Forni F., Icaro Cornaglia A., Tesei P., Cattaneo V.: Ten year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss®). A case report with histomorphometric evaluation.

Clin Oral Impl Res 2003; 14: pp. 369 – 372.

302. Sayer M., Stratilatov A. D., Reid J., Calderin L., Stott M. J., Yin X., McKenzie M., Smith T. J., Hendry J. A., Langstaff S. D.: Structure and composition of silicon-stabilized tricalcium phosphate.

Biomaterials 2003 Feb; 24(3): pp. 369 - 382.

303. Schenk G., Flemmig T. F.: Methoden und Ergebnisse der rekonstruktiven Parodontalchirurgie.

Parodontologie 1994; 1: S. 7 – 19.

304. Schenk R. K., Willenegger H. R.: Zur Histologie der primären Knochenheilung. Modifikationen und Grenzen der Spalthheilung in Abhängigkeit von der Defektgröße.

Unfallheilkunde 1977; 80: S. 155 – 160.

305. Schenk R. K.: Bone response to grafts and implants.

In: Perspectives on biomaterials, Materials science monographs, Lin O. C. C., Chao E. Y. S. (eds.), Elsevier, Taipei, Taiwan, 1986; pp. 121 – 136.

306. Schepers E., De Clercq M., Ducheyne P. et al.: Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions.

J Oral Rehabil 1991; 18: pp. 439 – 452.

307. Schepers E., Ducheyne P., Barbier L., Schepers S.: Bioactive glass particles of narrow size range: a new material for the repair of bone defects.

Implant Dent 1993; 2: pp. 151 – 156.

308. Schliephake H., Schierle H. P., Dard M., Jakob A.: Verbessert die gesteuerte Knochenregeneration in periimplantären Defekten den Implantat/Knochen-Kontakt? Eine tierexperimentelle Untersuchung.

Dtsch Zahnärztl Z 1999; 54(1): S. 42 – 44.

309. Schmidt C., Kovacs A., Muenz R., Wolf G. K., Ignatius A. A., Claes L. E.:

Ion beam assisted laser deposition coatings to improve osseointegration: in vitro testing with osteoblasts.

Biomaterialien 2003 May; 2: p. 148.

310. Schmidt K. H., Wimmer F.: Grundmechanismen der Osteopoesis und ihrer Stimulation.

ZMK 1991; 7(4): S. 2 – 7.

311. Schmitz J. P., Hollinger J. O.: The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions.

Clin Orthop 1986; 205: pp. 299.

312. Schmitz J. P., Hollinger J. O., Milam S. B.: Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review.

J Oral Maxillofac Surg 1999; 57(9): pp. 1122 – 1126.

313. Schmitz H.-J., Strunz V., DeWolf F. R. E., Fritz R. T., Gross U.: Histomorphologische Untersuchungen des Hydroxylapatit-Granulates Algipore® im Kaninchenmodell.

Z Zahnärztl Implantol 1989; 5: S. 276 – 282.

314. Schnurer S. M., Gopp U., Kuhn K. D., Breusch S. J.: Bone substitutes.

Orthopäde 2003 Jan; 32(1): pp. 2 - 10. Erratum in: Orthopäde 2003 Mar; 32(3): pp. 252.

315. Schweiberer L., Eitel F., Betz A.: Spongiosatransplantation.

Chirurg 1982; 53: S. 195 – 200.

316. Schweiberer L., Hallfeldt K., Mandelkow H.: Osteoinduktion.

Orthopäde 1986; 15: S. 3 – 9.

317. Seto I., Tachikawa N., Mori M., Hoshino S., Marukawa E., Asahina I., Enomoto S.: Restoration of occlusal function using osseointegrated implants in the canine mandible reconstructed by rhBMP-2.

Clin Oral Implants Res 2002 Oct; 13(5): pp. 536 – 541.

318. Shinzato S., Nakamura T., Kawanabe K., Kokubo T.: In vivo aging test for a bioactive bone cement consisting of glass bead filler and PMMA matrix.

J Biomed Mater Res 2004 Feb; 68B(2): pp.132 - 139.

319. Simon C. G. Jr., Guthrie W. F., Wang F. W.: Cell seeding into calcium phosphate cement.

J Biomed Mater Res 2004 Mar; 68A(4): pp. 628 - 639.

320. Skerry T. M.: Models for mechanical loading of bone and bone cells in vivo and in vitro. In: Arnett T. R., Henderson B. (eds.): Methods in bone biology.

Chapman & Hall Ltd. London 1998; pp. 148 – 176.

321. Smith D. M., Johnston C. C., Severson A. R.: Studies of the metabolism of separated bone cells. I. Techniques of separation and identification.

Calc Tiss Res 1973; 11: pp. 56 – 69.

322. Soost F., Reißhauer B., Herrmann A., Neumann H.-J.: Natürliches korallines Kalziumkarbonat als alternativer Ersatz bei knöchernen Defekten des Schädels.

Mund Kiefer GesichtsChir 1998; 2: S. 96 – 100.

323. Spector M.: Charakterisierung biokeramischer Kalziumphosphatimplantate.

Hefte zur Unfallheilkunde 1991; Heft 216: S. 11 – 22.

324. Spiekermann H.: Implantologie. In: Rateitschak H. (Hrsg.): Farbatlanten der Zahnmedizin.

Thieme-Verlag Stuttgart, 1994.

325. Stark G. B., Horch R., Tanczos E.: Biological matrices and tissue reconstruction.

Springer-Verlag Berlin 1998.

326. Steffen T., Stoll T., Papin P., Reindle F., Marchesi F., Schenk R., Aebi M.: Beta-tricalcium phosphate bone graft substitutes in spinal fusion – preliminary results from a sheep and baboon study.

Abstract, DGBM, Ulm 2000.

327. Steinemann S.: Korrosion, Verträglichkeit und mechanische Eigenschaften von metallischen Allenthesen.

In: Schuchardt K. (Hrsg.): Fortschritte in der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. XIX, Thieme-Verlag Stuttgart 1975; S. 50 – 56.

328. Steinhäuser E.: Unterkieferrekonstruktion durch intraorale Knochentransplantate, deren Einheilung und Beeinflussung durch die Funktion – Eine tierexperimentelle Studie. Teil 1 und 2.

Schweiz. Mschr. Zahnheilk. 1968; S. 78, 213 und 375.

329. Stelnicki E. J., Ousterhout D. K.: Hydroxyapatite paste (BoneSource[®]) used as an onlay implant for supraorbital and malar augmentation.

J Craniofac Surg 1997; 8: p. 367.

330. Stewart M., Welter J. F., Goldberg V. M.: Effect of hydroxyapatite/tricalcium-phosphate coating on osseointegration of plasma-sprayed titanium alloy implants.

J Biomed Mater Res 2004 Apr; 69A(1): pp. 1 - 10.

331. Strietzel F. P., Hopp M.: Die membrangesteuerte Knochenregeneration – klinische Aspekte, Komplikationen und Alternativen.

Dent Implantol 1998; 2(4): S. 252 – 259.

332. Strunz V.: Enossale Implantationsmaterialien in der Mund- und Kieferchirurgie. Eine Einteilung auf histomorphologischer Grundlage.

Hanser-Verlag München 1985.

333. Suh S. W., Shin J. Y., Kim J., Kim J., Beak C. H., Kim D. I., Kim H., Jeon S. S., Choo I. W.: Effect of different particles on cell proliferation in polymer scaffolds using a solvent-casting and particulate leaching technique.

ASAIO J 2002 Sep-Oct; 48(5): pp. 460 – 464.

334. Sutow E. J., Pollack S. R.: The biocompatibility of certain stainless steels.

In: Williams D. F. (ed): Biocompatibility of clinical implant materials (Vol. 1). CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 1981.

335. Swoboda H. F., Wimmer F. M., Pfeiffer K., Schmidt K. H.: Ectopic bone induction by partially purified bone extract alone or attached to biomaterials.

Biomater Artif Cells Artif Organs 1990; 18: pp. 383 – 391.

336. Szivek J. A., Nelson E. R., Hajdu S. D., Yablonski K., DeYoung D. W.: Transforming growth factor beta-1 accelerates bone bonding to a blended calcium phosphate ceramic coating: a dose-response study.

J Biomed Mater Res 2004 Mar; 68A(3): pp. 537 – 543.

337. Szpalski M., Günzburg R.: Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery.

Orthopedics 2002 May; 25 (5), Suppl.: pp. 601 – 609.

338. Terheyden H., Menzel C., Wang H., Springer I. N., Rueger D. R., Acil Y.: Prefabrication of vascularized bone grafts using recombinant human osteogenic protein-1, part 3: dosage of rh op-1, the use of external and internal scaffolds.

Int J Oral Maxillofac Surg 2004; 33: pp. 164 – 172.

339. Terheyden H., Knaak C., Jepsen S., Palmie S., Rueger D. R., Warnke P. H. et al.: Mandibular reconstruction with a prefabricated vascularized bone graft using recombinant human osteogenic protein-1: A preliminary study in miniature pigs, part 1- prefabrication, part 2- transplantation.

Int J Oral Maxillofac Surg 2001; 30: pp. 373 – 379 and pp. 469 – 478.

340. Terheyden H., Jepsen S., Rueger D. R.: Mandibular reconstruction in miniature pigs with prefabricated vascularized bone grafts using recombinant human osteogenic protein-1: A preliminary study.

Int J Oral Maxillofacial Surg 1999; 28: pp. 461 – 463.

341. Terheyden H., Jepsen S., Vogeler St., Tucker M., Rueger D. R.: Recombinant human osteogenic protein 1 (op-1) in the rat mandibular augmentation model: differences in morphology of the new formed bone are dependent on the type of carrier.

Mund Kiefer GesichtsChir 1997; 1: pp. 272 – 275.

342. Testori T., Wiseman L., Woolfe S., Porter S. S., Kenfaly J.: Prospective clinical studies of Osseotite® and machined-surface implants: clinical performance in the posterior maxilla.

Int J Periodont Res Dent 1998; 47: pp. 213 – 217.

343. Thornton B., Schobel G., Millesi W., Mailath G.: Vergleichende Untersuchung des Kolonisationsverhaltens von primären Knochenzellen auf Knochenersatz-materialien in vitro.

Z Zahnärztl Implantol 1993; 9: S. 227 – 230.

344. Thorwarth W. M., Schlegel K. A., Srour S., Schultze-Mosgau S., Wiltfang J.: Untersuchung zur knöchernen Regeneration ossärer Defekte unter Anwendung eines nanopartikulären Hydroxylapatits (Ostim®).

Implantologie 2004; 12/1: pp. 21 – 32.

345. Thull R., Schaldach M.: Physikalisch-chemische Aspekte chirurgischer Metallimplantate.

In: Schuchardt K. (Hrsg.): Fortschritte in der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. XIX, Thieme-Verlag Stuttgart 1975; S. 56 – 59.

346. Törmälä P., Vainionpää S., Kilpikari J., Rikkanen P.: The effects of fibre reinforcement and gold plating on the flexural and tensile strength of PGA/PLA- copolymer materials in vitro.

Biomaterials 1987; 8: pp. 42 – 45.

347. Tonino A. J., Davidson C. L., Klopper P. J., Lindau L. A.: Protection from stress in bone and its effects.

J Bone Joint Surg 1976; 58: pp. 107 – 113.

348. Toth J. M., An H. S.: Evaluation of porous biphasic calcium phosphate ceramics for anterior cervical interbody function in a caprine model.

Spine 1995; 20 (20): pp. 2203 – 2210.

349. Tröster S. D.: Die Hydroxylapatitkeramik Endobon® - Eine alternative Therapiemöglichkeit für Knochendefekte.

In: Venbrocks R., von Salis-Soglio G. (Hrsg.): Jahrbuch der Orthopädie 1993. Biermann-Verlag, Zülpich 1993; S. 231 – 246.

350. Troum S., Dalton M. L. Jr.: Osteogenesis in a rat model: use of bone marrow cells and biodegradable gelatin matrix carrier.

J South Orthop Assoc 2001 Spring; 10(1): pp. 37 – 43.

351. Trueta J.: The role of the vessels in osteogenesis.

J Bone Joint Surg 1963; 45B: p. 402.

352. Tunc D. C., Lehmann W., Strongwater A., Kummer F., Kramer M.: Evaluation of a high molecular weight polylactide osteosynthesis device.

11th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, San Diego, California, USA, 25th to 28th of April 1985.

353. Tunc D. C., Balkrishna J.: Development of absorbable, ultra high strength polylactide.

In: Polym Preprints (ACS) 1988; 29: p. 383.

354. Ueki K., Takazakura D., Marukawa K., Shimada M., Nakagawa K., Takatsuka S., Yamamoto E.: The use of polylactid acid/polyglycolic acid copolymer and gelatin sponge complex containing human recombinant bone morphogenetic protein-2 following condylectomy in rabbits.

J Craniomaxillofac Surg 2003 Apr; 31(2): pp. 107 – 114.

355. Urist M. R.: Bone: formation by autoinduction.

Science 1965; 150: p. 893.

356. Urist M. R., Dowell T. S., Hag P. H., Strates B. S.: Inductive substances for bone formation.
Clin Orthop 1968; 59: pp. 59 – 96.
357. Urist M. R., Silverman B. F., Buring K., Dubuc F. L., Rosenberg J. M.: The bone induction principle.
Clin Orthop 1967; 53: pp. 243 – 251.
358. Vaccaro A. R.: The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft.
Orthopedics 2002 May; 25 (5) Suppl.: pp. 571 – 578.
359. Vainionpää S., Vihtonen K., Mero M., Päätiälä H., Rokkanen P., Kilpikari J., Törmälä P.: Fixation of experimental osteotomies of the distal femur of rabbits with biodegradable material.
Arch Orthop Trauma Surg 1986; 106: pp. 1 – 4.
360. Valentini P., Abensur D.: Maxillary sinus floor elevation for implant placement with demineralized freeze-dried bone and bovine bone Bio-Oss®: a clinical study of 20 patients.
Int J Periodont & Restorative Dent 1997; 17(3): pp. 233 – 341.
361. Vehmeyer S., Wolkenfelt J.: Bacterial contamination in postmortem bone donors.
Acta Orthop Scand 2002; 73 (6): pp. 678 – 683.
362. Velich N., Nemeth Z., Toth C., Szabo G.: Long-term results with different bone substitutes used for sinus floor elevation.
J Craniofac Surg 2004 Jan; 15(1): pp. 38 - 41.
363. Verheggen R., Merten H.-A.: Correction of skull defects using hydroxyapatite cement (HAC) – evidence derived from animal experiments and clinical experience.
Acta Neurochir (Wien) 2001; 143: pp. 919 – 926.
364. Vert M.: New insights on the degradation of bioresorbable devices based on lactic and glycolic acids.
In: Hofmann G. O. (ed): Biodegradable implants in orthopaedic surgery. Schriftenreihe "Praxis- Forum", Technik- und Kommunikationsverlag Berlin 1990; S. 20 – 29.
365. Vert M., Chabot F., Leray J., Christel P.: Stereoregular bioresorbable polyesters for orthopaedic surgery.
Makromol Chem Suppl 1981; 5: pp. 30 – 41.
366. Vert M., Li S. M., Spenlehauer G., Guerin P.: Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters.

J Mater Sci: Mater Med 1992; 3: 432 – 446.

367. Viitala R., Jokinen M., Peltola T., Gunnelius K., Rosenholm J. B.: Surface properties of in vitro bioactive and non-bioactive sol-gel derived materials.

Biomaterials 2002 Aug; 23 (15): pp. 3073 – 3086.

368. Von Arx T., Cochran D. L., Hermann J. S., Schenk R. K., Buser D.: Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic histomorphometric pilot study in the canine mandible.

Clin Oral Implants Res 2001 Jun; 12(3): pp. 260 – 269.

369. Wagner W.: Vergleich der verschiedenen Calciumphosphatkeramiken. Ihre Wertigkeit innerhalb der übrigen Biomaterialien und ihre Möglichkeiten und Grenzen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Med Habil Schr, Universität Mainz 1987.

370. Wallkamm B.: Verschiedene Behandlungsmethoden zur Knochenregeneration.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 1995; 105: S. 860 – 862.

371. Wang C., Duan Y., Markovic B., Barbara J., Howlett C. R., Zhang X., Zreiqat H.: Phenotypic expression of bone-related genes in osteoblasts grown on calcium phosphate ceramics with different phase compositions.

Biomaterials 2004 Jun; 25(13): pp. 2507 - 2514.

372. Wang E. A., Rosen V., D'Alessandro J. S., Bauduy M., Cordes P., Harada T., Israel D. I., Hewick R. M., Kerns K. M., La Pan P.: Recombinant human bone morphogenetic protein induces bone formation.

Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: pp. 2220 – 2224.

373. Wang H., Springer I. N., Schildberg H., Acil Y., Ludwig K., Rueger D. R., Terheyden H.: Carboxymethylcellulose-stabilized collagenous rhOP-1 device – a novel carrier biomaterial for the repair of mandibular continuity defects.

J Biomed Mater Res 2004 Febr; 68A(2): pp. 219 – 226.

374. Wang Y. X., Li S. L., Wu D. C., Zhang K. H., Yu S. F., Cui S. X.: Bone formation in vitro and in vivo by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2003 Nov; 38(6): pp. 467 – 469.

375. Warnke P. H., Springer I. N. G., Wiltfang J., Acil Y., Eufinger H., Wehmöller M., Russo P. A. J., Bolte H., Sherry E., Behrens E., Terheyden H.: Growth and transplantation of a custom vascularised bone graft in a man.

Lancet 2004; 364: pp. 766 – 770.

376. Warnke P. H., Coren A. J.: First experiences with recombinant human bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) in a human case in maxillofacial surgery.

Plast Reconstr Surg 2003; 111: pp. 2471 – 2472.

377. Watzek G.: Enossale Implantate in der oralen Chirurgie.

Quintessenz, Berlin 1993.

378. Webley M., Kates A., Snaith M. L.: Metal sensitivity in patients with a hinge arthroplasty of the knee.

Ann Rheum Dis 1978; 37: p. 373.

379. Weinstein A., Amstutz H., Pavon G., Franceschini V.: Orthopaedic implants. – A clinical and metallurgical analysis.

Journal of Biomedical Materials Research 1973; 4: p. 297.

380. Wetzel A. C., Stich H., Caffesse R. G.: Bone apposition onto oral implants in the sinus area filled with different grafting materials. A histological study in beagle dogs.

Clin Oral Impl Res 1995; 6: pp. 155 – 163.

381. Willert H. G.: Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses.

J Biomed Mater Res 1977 ; 11 : pp. 157 – 164.

382. Williams D. F., Mort E.: Enzyme-accelerated hydrolysis of polyglycolic acid.

J Bioengineering 1977; 1: p. 231.

383. Willmann G.: Production of medical grade alumina.

Brit Ceram Trans 94, 1995; pp. 38 – 41.

384. Wilson J., Douek E., Rust K.: Bioglass middle ear devices: Ten year clinical results.

In: Bioceramics 8, Wilson J., Hench L. L., Greenspan D. (eds.), Elsevier Science Ltd., Florida, USA, 1995; pp. 239 – 245.

385. Wilson J., Yli-Urpo A., Happonen R.-P.: Bioactive glasses. Clinical applications. In: Hench L. L., Wilson J. (eds.): An introduction to bioceramics.

World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 1993; pp. 63 – 73.

386. Wilson T. G., Schenk R., Buser D., Cochran D.: Implants placed in immediate extraction sites: a report of histologic and histometric analyses of human biopsies.

Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13(3): pp. 333 – 340.

387. Wiltfang J., Merten H.-A., Schäfers F.: Vergleichende Untersuchung zur gesteuerten Geweberegeneration (GTR) mit resorbierbaren und nichtresorbierbaren Folien – mit freiem und gestieltem Periost.

Z Zahnärztl Implantol 1994; 10: S. 137 – 143.

388. Wiltfang J., Merten H.-A.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die gesteuerte Knochenregeneration unter Verwendung von Ethisorb®- und GoreTex®-Membranen sowie freiem und gestieltem Periost.

Jahrbuch für Orale Implantologie. Quintessenz Berlin 1994; S. 355 – 359.

389. Wiltfang J., Merten H.-A.: Ectopic bone formation with the help of growth factor b-FGF.

J Cranio Maxillofac Surg 1996; 24: pp. 300 – 304.

390. Wiltfang J., Merten H.-A.: Tierexperimentelle Untersuchung zur ektopen Knochenbildung unter Verwendung eines Wachstumsfaktors (bFGF).

Z Zahnärztl Implantol 1996; 12: S. 54 – 60.

391. Wiltfang J., Merten H.-A., Schäfers F., Reichmuth H., Peters J. H.: Vergleichende Untersuchung zur gesteuerten Knochenregeneration (GBR) mit absorbierbaren und permanenten Folien.

Z Zahnärztl Implantol 1997; 13: S. 159 – 164.

392. Wiltfang J., Merten H.-A.: Glaskeramik als Knochenersatzmaterial im Vergleich zur biologisch abbaufähigen Kunststofftamponade aus Alpha-Hydroxysäure.

Z Zahnärztl Implantol 1998; 14: S. 107 – 111.

393. Wiltfang J., Merten H.-A.: Verwendung von permanenten und resorbierbaren Keramiken in der Genioplastik.

ZWR 1998; 107(9): S. 546 – 551.

394. Wiltfang J., Merten H.-A., Peters J. H.: Comparative study of guided bone regeneration using absorbable and permanent barrier membranes: a histologic report.

Int J Oral Maxillofac Implants 1998; 13(3): pp. 416 – 421.

395. Wiltfang J., Schlegel K. A., Schultze-Mosgau S., Nkenke E., Zimmermann R., Kessler P.: Sinus floor augmentation with beta-tricalcium phosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation?

Clin Oral Implants Res 2003 Apr; 14 (2): pp. 213 – 218.

396. Wiltfang J., Kloss F. R., Kessler P., Nkenke E., Schultze-Mosgau S., Zimmermann R., Schlegel K. A.: Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects.

Clin Oral Implants Res 2004 Apr; 15(2): pp. 187 - 193.

397. Winking M., Stahl J. P., Oertel M., Schnettler R., Boker D. K.: Polymethylmethacrylate-vertebroplasty. A new and effective method of pain treatment in vertebral compression.

Dtsch Med Wochenschr 2003 Nov; 128(48): pp. 2525 - 2530.

398. Winter M., Griss P., DeGroot K., Tagai H., Heimke G., Dijk H., Sawai K.: Comparative histocompatibility testing of seven calciumphosphate ceramics.

Biomaterials 1981; 2: p. 159.

399. Wintermantel E., Ha S.-W.: Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren.

Springer-Verlag 2002, 2. Auflage, S. 5 – 7, S. 216 und S. 461 – 480.

400. Wolf E., Roser K., Hahn M., Welkerling H., Delling G.: Enzyme and immunohistochemistry on undecalcified bone and bone marrow biopsies after embedding in plastic: A new embedding method for routine application.

Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1992; 420: pp. 17 – 24.

401. Wolff J.: Das Gesetz der Transformation der Knochen. („Form folgt Funktion.“)

Verlag Hirschwald Berlin 1892.

402. Wolff K.-D., Swaid S., Nolte D., Böckmann R. A., Hölzle F., Müller-Mai C.: Degradable injectable bone cement in maxillofacial surgery: indications and clinical experience in 27 patients.

J Cran Maxillofac Sur 2004; 32: pp. 71 – 79.

403. Wong M., Eulenberger J., Schenk R., Hunziker E.: Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone.

J Biomed Mater Res 1995; 29: pp. 1567 – 1575.

404. Würzler K., Heisterkamp M., Böhm H., Kübler N. R., Sebald W., Reuther J. F.: In Process Citation.

Mund Kiefer GesichtsChir 2004 Mar; 8(2): S. 75 – 82.

405. Xu H. H., Quinn J. B.: Calcium phosphate cement containing resorbable fibers for shortterm reinforcement and macroporosity.

Biomaterials 2002; 23: pp. 293 – 302.

406. Xu H. H., Simon C. G. Jr.: Self-hardening calcium phosphate cement-mesh composite: Reinforcement, macropores and cell response.

J Biomed Mater Res 2004 May; 69A(2): pp.267 - 278.

407. Xu H. H., Takagi S., Quinn J. B., Chow L. C.: Fast-setting calcium phosphate scaffolds with tailored macropore formation rates for bone regeneration.

J Biomed Mater Res 2004 Mar; 68A(4): pp. 725 - 734.

408. Yang B., Uchida M., Kim H. M., Zhang X., Kokubo T.: Preparation of bioactive titanium metal via anodic oxidation treatment.

Biomaterials 2004 Mar; 25 (6): pp. 1003 – 1010.

409. Yokota S., Sonohara S., Yoshida M., Murai M., Shimokawa S., Fujimoto R., Fukushima S., Kokubo S., Nozaki K., Takahashi K., Uchida T., Yokohama S., Sonobe T.: A new recombinant human bone morphogenetic protein-2 carrier for bone regeneration.

Int J Pharm 2001 Jul; 223(1-2): pp. 69 – 79.

410. Yokozeki H., Hayashi T.: Influence of surface microstructure on the reaction of the active ceramics in vivo.

J Mater Science 1998; Mat in Med 9: pp. 381 ff.

411. Yukna C. N., Yukna R. A.: Multi-center evaluation of bioabsorbable collagen membrane for guided tissue regeneration in human class II furcations.

J Periodontol 1996; 67: pp. 650 – 657.

412. Zhang Q. Q., Zhang L. H., Liu L. R., Liang Y., Ren B. Z., Wang F. J.: The construction of two kinds of artificial bone and the comparison of their osteogenesis capability in vivo.

Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao 2003 Feb; 25 (1): pp. 17 – 21.

413. Zechner W., Tangl S., Teppere G., Fürst G., Bernhart T., Haas R., Mailath G., Watzek G.: Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants. A histologic and histomorphometric study in minipigs.

Int J Oral Maxillofac Implants 2003; 18: pp. 15 – 22.

414. Zederfeldt B.: Fibrin sealing in surgical and non-surgical fields: Wound healing; vol.1.

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg 1994; p. 18.

415. Zilch H.: Das Fibrinklebersystem in der Knochenchirurgie.

Med Habil Schr, Berlin 1980.

416. Zitzmann N. U., Naef R., Schärer P.: Gesteuerte Knochenregeneration und Augmentation in der Implantatchirurgie mit Bio-Oss® und Membrantechniken.

Dtsch Zahnärztl Z 1996; 6: S. 124 – 127.

417. Zou X., Li H., Baatrup A., Lind M., Bunger C.: Engineering of bone tissue with porcine bone marrow stem cells in three-dimensional trabecular metal: in vitro and in vivo studies.

APMIS Suppl 2003; (109): pp. 127 – 132.

Danksagung

Die Erstellung der Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die Mithilfe und Unterstützung zahlreicher Kollegen, Freunde, Familienangehörigen und Experten der unterschiedlichsten Fachrichtungen. Aus dem großen Kreis meiner zahlreichen Helfer seien stellvertretend die engsten Mitstreiter genannt:

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Pistner, Chefarzt der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen am HELIOS Klinikum Erfurt (vormals Leitender Oberarzt der MKG-Chirurgie-Klinik der Universität Würzburg) gilt mein besonderer aufrichtiger Dank für die Vergabe des Themas, die konstruktive Zusammenarbeit bei der Bewältigung der Aufgabenstellung sowie die zahlreichen Anregungen, Hilfestellungen und Hinweise, ohne die es nicht zur vorliegenden Arbeit in dieser Form gekommen wäre. Für wertvolle Präzisions- und Verbesserungsvorschläge und das Lesen der Manuskripte dieser Arbeit schulde ich ihm besonderen Dank.

Herrn Prof. Dr.-Ing. R. Thull, Vorstand der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde (FMZ) der Zahn-, Mund- und Kiefer-Klinik (ZMK) der Universität Würzburg, danke ich für die Mitbetreuung des Themas und die Möglichkeit, in dem ihm unterstellten Labor die zahlreichen unentkalkten Trenndünnschliffe der beforschten Präparate anfertigen zu dürfen.

Im Labor der FMZ bedanke ich mich bei allen Medizinisch-Technischen Assistentinnen (MTA's), insbesondere bei den trenndünnschliffverfahren Kolleginnen Fr. Knorr, Fr. Rummel und Fr. Schmid, sowie bei Herrn Dr. rer. nat. U. Gbureck für die zahlreichen fachlichen Anregungen.

Herrn Dr. med. M. Merwald, Fach- und Oberarzt in der MKG-Klinik Würzburg, danke ich für die Betreuung der Versuchstiere und die präzise Durchführung unentbehrlicher Vorarbeiten einschließlich und insbesondere der Im- und Explantation der untersuchten Knochenersatzmaterialien bzw. der Vergleichsstoffe.

Dem die Versuchstiere betreuenden Tierarzt Herrn Dr. C. Julius sowie dem Tierpfleger Herrn Doan sei hier ebenfalls gedankt.

Herrn Dr. med. Dr. med. dent. K. K. Würzler, OA in der Klinik für MKG der Universität Würzburg, danke ich sehr für seine zahlreichen Anregungen bezüglich der Trenndünnschlifftechnik und anderer hilfreicher logistischer Hinweise.

Herrn Prof. Dr. D. Schreiber, Direktor des Institutes für Pathologie am HELIOS Klinikum Erfurt bis zu seiner Verabschiedung in den Ruhestand im Dezember 2001, bin ich als sein ehemaliger Assistent zu großem Dank verpflichtet für die wohlwollende vielfältige Unterstützung sowie die Kenntnisvermittlung in der Allgemeinen und Speziellen Pathologie.

Herrn Prof. Dr. W. Meerbach, Leitender Oberarzt des Institutes für Pathologie Erfurt und zuständig u. a. für die Knochen- und Weichteilpathologie bis zu seinem Ausscheiden im September 2003, danke ich für die Durchsicht und kritische Begleitung der histomorphologischen Auswertung der angefertigten Präparate.

Herrn Dr. R. Gräbner, Leitender Chemiker, sowie Frau Voigt, MTLA, beide aus der Abteilung für Vaskuläre Biologie und Medizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Außenstelle Erfurt, bin ich dankbar für die geduldige Betreuung beim Fotografieren der zahlreichen Trenndünnschliffe und Paraffinschnitte.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Pesch, Pathologe und em. Prof. der Universität Erlangen, Herrn Prof. Dr. Eulert und Herrn Prof. Dr. F. Jakob, Orthopäd. Klinik im König-Ludwig-Haus der Universität Würzburg sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr.-Ing. habil. E. Wintermantel, Ordinarius für Medizintechnik an der Techn. Universität München (vormals ETH Zürich) danke ich für die Einführung in Kenntnisse des Tissue Engineering und der Werkstoffkunde.

Herrn T. Klatt, Herrn M. Salzer, Herrn Dr. A. Alexander sowie meinem Bruder Sven Braxein bin ich zu Dank verpflichtet für die Bereitstellung einer zeitgemäßen Computertechnik sowie für die Unterstützung meiner Bemühungen, mich damit erfolgreich auseinander zu setzen.

Herrn Prof. Dr. med. habil. H. Kosmehl, Chefarzt des Institutes für Pathologie am HELIOS Klinikum Erfurt seit April 2002, danke ich für die fundierte Kenntnisvermittlung in der Histologie und Zytologie.

Den MTA's am Institut für Pathologie in Erfurt danke ich für die ausdauernde und geduldige Betreuung bei der Herstellung der Paraffinschnitte und der Methacrylatblöcke, insbesondere Fr. Lehnguth, Fr. Thielken und Fr. Frenzel.

Herrn Prof. Dr. med. P. Ansorg, verstorbener Ärztlicher Direktor des HELIOS Klinikum Erfurt, danke ich posthum für die Ermöglichung des Besuches zahlreicher Weiterbildungsveranstaltungen in den Bereichen Pathologie/Histologie, Tissue Engineering und Werkstoffkunde.

Herrn Prof. Dr. U. Bonk und seinen Bremer Kollegen danke ich für das Entgegenkommen bei der Arbeitszeitkontengestaltung, wodurch mir der notwendige Zeitrahmen für den Abschluss der Arbeit gegeben war.

Lebenslauf

03. August 1968

geboren in Erfurt als Sohn von Werner Braxein und Ehefrau Eva Klara, geb. Braune

1975 - 1987

Besuch der Grund- und weiterführender Schulen einschließlich Erweiterter Oberschule (adäquat Gymnasium) in Rockhausen, Egstedt, Waltersleben, Kirchheim und Neudietendorf (Landgemeinden bei Erfurt)

01. Juli 1987

Reifeprüfung (Abitur)

Juli - Oktober 1987

Vorpraktika in der Medizinischen Akademie Erfurt (jetzt HELIOS Klinikum Erfurt)

November 1987 - Januar 1990

Wehrdienst

Februar 1990 - August 1990

Zivildienstleistender in der Dermatologischen Klinik an der damaligen Medizinischen Akademie Erfurt

September 1990 - August 1992

Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig, Physikum

September 1992 - September 1996

Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Erfurt bzw. an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Ausbildungsort Erfurt (1993 Schließung der Medizinischen Hochschule Erfurt)

Staatsexamen am 06. September 1996 und Erhalt der Ärztlichen Teil-Approbation

Oktober 1996 - März 1997

Fern-Studium von Philosophie, Soziologie und Politikwissenschaften an der Friedrich-Schiller-Universität Jena; Aufenthalt in Indien

Mai 1997 - Oktober 1997

Arzt im Praktikum (Innere Medizin) in der Neanderklinik in Ilfeld / Südharz (Leiter: Herr Chefarzt Dr. R. Schmidt)

November 1997 - Oktober 1998

Arzt im Praktikum in der Klinik für Innere Medizin am HELIOS Klinikum Erfurt, Abteilung für Gastroenterologie / Hepatologie (Leiter: Herr Prof. Dr. med. habil. U. Schmidt)

31. Oktober 1998

Ende der Arzt im Praktikum-Zeit, Erhalt der Ärztlichen Voll-Approbation

November 1998 - Oktober 2003

Arzt in Weiterbildung zum Pathologen am Institut für Pathologie am HELIOS Klinikum Erfurt (Leiter: Herr Prof. Dr. med. habil. D. Schreiber bis 2001, Herr Prof. Dr. med. habil. H. Kosmehl seit 2002)

November 2003 - Mai 2005

Fortsetzung, Vervollständigung und Diversifizierung der Facharztausbildung in weiteren Instituten sowie niedergelassenen Praxen für Pathologie und Zytologie mit teilweise anderem Eingangs- und Befundspektrum, u. a. am Klinikum Bremen-Mitte (Leiter: Herr Prof. Dr. med. habil. U. Bonk), am Bioptischen Institut für Hämato- und Immunpathologie bei Herrn Dr. Deicke in Berlin sowie in der niedergelassenen Praxis für Zytologie bei Frau Dr. E.-M. Jauker-Blaufuß in Erfurt

24. Mai 2005

Facharztprüfung für Pathologie und Zytologie in der Ärztekammer Bremen durch Herrn Prof. Dr. Brand (Bremen) und Herrn Dr. Schmoll (Bremerhaven); Anerkennung als Facharzt für Pathologie und Zytologie

Seit 01. Juni 2005

Tätigkeit als Pathologe am Sana-Klinikum Berlin-Lichtenberg (früher: Oskar-Ziethen-Krankenhaus) und am Unfallkrankenhaus / BG-Klinik Berlin-Marzahn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Martin