

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
der Universität Würzburg
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. B. Klaiber

**Antibiotikafreisetzung und Klebefestigkeit
modifizierter PMMA Knochenzemente**

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

vorgelegt von

Felix Weckwerth
Würzburg, Mai 2009

Referent: Priv.-Doz. Dr. U. Gbureck

Koreferent: Prof. Dr. Dr. A. Kübler

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

12.10.2009

Der Promovend ist Zahnarzt

Abkürzungsverzeichnis

MMA	Methylmethacrylat
CoCr	Cobald Chrom
CPP	Calcium Phosphat Phasen
HEMA-P	Hydroxyethylmethacrylat-Phosphat
PMMA	Polymethylmethacrylat
BPO	Benzoylperoxid
DmpT	N,N-Dimethyl-p-Toluidin
BaSO ₄	Bariumsulfat
ZrO ₂	Zirkondioxid
DMA	Decyl-Methacrylat
IBMA	Isobornyl Methacrylat
CaP	Calciumphosphat
PBS	Phosphate Buffered Saline
MPa	Mega Pascal
REM	Rasterelektronenmikroskop

In Liebe meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2. KENNTNISSTAND	4
2.1 Knochenzemente auf der Basis von PMMA	4
2.1.1 Historischer Überblick über die PMMA Zemente	4
2.1.2 Zusammensetzung	4
2.1.3 Initiatorsystem für die Polymerisation	5
2.1.4 Mechanische Eigenschaften	7
2.1.5 Anmischen von PMMA und Applikation	8
2.1.6 Verbundmechanismen zwischen Metallen und Kunststoffen	9
2.2 Die aseptische Prothesenlockerung	12
2.3 In-vitro und in-vivo Untersuchungen zu PMMA	13
2.4 Die septische Prothesenlockerung	15
2.5 Verwendung von Antibiotika	16
2.5.1 Funktion und Wirkung von Antibiotika	16
2.5.2 Gentamicin	16
2.5.3 Vancomycin	17
2.6 Die Kombination von Antibiotika und PMMA	17
2.6.1 Kurzer historischer Überblick	17
2.6.2 Eigenschaften antibiotikahaltiger Zemente	18
2.6.3 Risiken von antibiotikahaltigem Knochenzement	19
2.7 In-vitro Untersuchungen zu antibiotikahaltigen Knochenzementen	20
2.7.1 Statistischer Vergleich von antibiotikahaltigem PMMA mit reinem PMMA	22
2.8 Weitere Einsatzgebiete von PMMA Knochenzementen	23
3. MATERIALHERSTELLUNG UND VERSUCHSAUFBAU	25
3.1 Ausgangsmaterialien	25
3.2 Ermittlung der Zugfestigkeit	25
3.2.1 Vorbereitung	25
3.2.2 Prüfung der Zugfestigkeit	27
3.2.3 Prüfung der Langzeitzugfestigkeit	27
3.3 Ermittlung der Zugscherfestigkeit	28
3.3.1 Vorbereitung	28

3.3.2 Prüfung der Zugscherfestigkeit.....	29
3.3.3 Prüfung der Langzeitzugscherfestigkeit.....	29
3.4 Freisetzungskinetik der Antibiotika	29
3.4.1 Vorbereitung	29
3.4.2 Auslagerung der Prüfkörper	31
3.4.3 Bestimmung der Antibiotikakonzentration in der Auslagerungslösung	31
3.4.4 Untersuchung der Zementmatrices	34
4. ERGEBNISSE	35
4.1 Mechanische Versuche	35
4.1.1 Zugfestigkeitsversuche	35
4.1.2 Zugscherfestigkeitsversuche	36
4.1.3 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung	38
4.2 Elutionsverhalten der PMMA-Zemente	40
4.2.1 Elutionsverhalten der PMMA- Zemente ohne Antibiotikazusatz	40
4.2.2 Versuche zur Gentamicinfreisetzung der PMMA-Knochenzemente	42
4.2.3 Versuche zur Vancomycinfreisetzung der PMMA-Knochenzemente	45
4.2.4 Elutionsverhalten von Gentamicin im Pastenzement.....	47
4.2.5 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung	49
5. DISKUSSION	55
5.1 Verbundfestigkeit Knochenzement – Edelstahl	55
5.2 Antibiotikafreisetzung aus den Zementen	58
5.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse / weiterführende Studien.....	61
6. ZUSAMMENFASSUNG	64
7. LITERATURVERZEICHNIS	65

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die häufigsten Indikationen zum Gelenkersatz, d.h. zur Implantation einer Endoprothese, sind Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis oder beim Hüftgelenk auch die mediale Schenkelhalsfraktur. Die Endoprothetik dient also der chirurgischen Wiederherstellung nicht mehr funktionsfähiger Gelenke durch Implantate, die - möglichst dauerhaft natürlich - die Funktion des entsprechenden Gelenks übernehmen sollen ^[1]. Am bekanntesten ist die Hüftendoprothese, die insgesamt der häufigste Gelenkersatz ist. Allein in Deutschland werden jährlich ca. 150.000 Hüftgelenkprothesen eingesetzt ^[2]. Die Hüftendoprothese besteht grundsätzlich aus einer Schale, die die Funktion der Hüftpfanne übernimmt, sowie einem Hüftkopf mit Schaft zur Verankerung im Femur. Der dauerhafte Halt dieser Konstruktion entsteht hauptsächlich durch neugebildete Knochensubstanz, die die Prothese umschließt. Diese so genannte knöcherne Integration erfordert eine genaue Einpassung der Prothese.

Grundsätzlich werden zementierte, zementfreie und Hybridprothesen unterschieden, wobei letztere eine Kombination zementierter und zementfreier Prothesen ist ^[3]. Zementfreie Prothesen werden im zuvor möglichst formkongruent ausgearbeiteten Femurkanal durch Verkeilen fixiert. Eine wesentliche Voraussetzung für die auf Dauer erfolgreiche Implantation zementfreier Endoprothesen ist die Chance auf eine ausreichende knöcherne Integration - insofern wird diese Methode eher bei jüngeren Patienten angewendet. Risiken bei diesem Verfahren bestehen in der frühzeitigen Lockerung der Prothese durch Bindegewebsbildung und einer nicht ausreichenden knöchernen Einbindung. Für die so behandelten Patienten ergeben sich häufig postoperativ Schmerzen und über längere Zeitabschnitte Funktionseinschränkungen ^[1].

Die Einpassung der Endoprothese sowie die Fixation kann auch durch Verwendung eines kaltpolymerisierenden Zementes auf Methylmethacrylatbasis vereinfacht werden ^[4,3]. Dieser hat die Aufgabe, als Füllstoff die Oberflächenunebenheiten des Knochens an die verhältnismäßig glatte Implantatoberfläche anzupassen. Hieraus resultiert eine vergrößerte Kontaktfläche zwischen Implantat und Knochen. Diese Makroverankerung führt letztlich zu einer gleichmäßigeren Belastung der auftretenden Kräfte. Sofern der Zement während der Implantation in die poröse Knochenmatrix penetriert, wird die Endoprothese zusätzlich mikromechanisch am Knochen fixiert ^[5]. Ze-

mentierte Endoprothesen sind vor allem bei älteren Patienten indiziert, da die Lebenserwartung eines 65 Jahre alten Patienten ungefähr der optimistischen Überlebensrate einer zementierten Prothese entspricht und so im Idealfall nur ein operativer Eingriff für eine lebenslange Versorgung des Patienten ausreicht. Im Vergleich zu zementfreien Prothesen ist positiv anzumerken, dass die meisten Patienten postoperativ nach wenigen Tagen schmerzfrei gehen können.

Sowohl bei zementfreien als auch bei zementierten Endoprothesen besteht neben perioperativen Komplikationen als Hauptproblem das Risiko einer septischen oder aseptischen Prothesenlockerung. Trotz unterschiedlich pathologischer Vorgänge führen beide Formen der Lockerung zur Ausbildung einer Pseudomembran^[6], die die gelockerte Prothese umgibt und meist einen erschwerten Zweiteingriff erforderlich macht. Durch verbesserte Zementiertechniken, wie beispielsweise das Zentrifugieren und Anmischen im Vakuum zur Reduzierung der Porosität, konnten Verlustraten von Oberschenkelprothesen von 30-40% auf unter 5% gesenkt werden. Auch die eingesetzten Implantatwerkstoffe stellen einen wesentlichen Faktor zur Haltbarkeit zementierter Prothesen dar. Ende der 50er Jahre kam es zu hohen Verlustraten bei Teflon-Hüftendoprothesen durch Substanzabrieb^[7]. Mittlerweile kommen CoCrMo-Gusslegierungen, Keramik, Polyethylen, Titan und vereinzelt faserverstärkte Kunststoffe zum Einsatz. Auch konnte durch Anrauen der Prothesenoberfläche oder Beschichtung mit Polymethylmethacrylat eine bessere Haftbarkeit, jedoch keine dauerhafte Beständigkeit des Zement-Metall-Interface^[8] erzielt werden. Ursache hierfür ist die Fähigkeit von Kunststoffen, Wasser aufzunehmen. Diese Wassermoleküle können aufgrund ihrer Dipolstruktur ebenfalls mit der Metalloberfläche Wasserstoffbrücken-Bindungen eingehen und konkurrieren so mit den adhäsiven Verbindungen der Kunststoffe. Langfristig kommt es dann zur Spaltbildung am Zement-Metall-Interface.

Auch die Gefahr einer septischen Infektion wurde im Laufe der Zeit minimiert. Neben guter chirurgischer Technik und Disziplin im OP-Saal führte der Einsatz von antibiotikahaltigen Knochenzementen zur Senkung der Infektionsrate^[9]. Trotz erzielter Fortschritte ist die septische und aseptische Prothesenlockerung ein noch nicht gelöstes Problem. Die Inzidenz der aseptischen Lockerung 15 Jahre nach der Implantation liegt mittlerweile bei ca. 10%, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen der zementfreien und zementierten Methode besteht^[10]. In ca. 1% der Fälle

von Hüftendoprothesen und 2% von Knieendoprothesen tritt eine septische Lockerung auf ^[11,12].

PMMA-basierter Knochenzement ist seit über 40 Jahren in seiner Zusammensetzung nahezu unverändert im klinischen Einsatz. Ein wesentlicher Nachteil von PMMA-Knochenzementen ist deren mangelnde Bioaktivität, die bewirkt, dass das Material nicht direkt und aktiv knöchern integriert wird. Für die Bioaktivierung von handelsüblichen PMMA-Knochenzementen wurde von der Fa. InnoTERE (Dresden) ein neues Verfahren entwickelt. Bei diesem wird über die Ausbildung von Kristallisationskeimen auf der Zementoberfläche während der Abbindereaktion ein Oberflächenzustand erzeugt, der nach der Implantation zur Abscheidung von Calciumphosphat Phasen (CPP) aus der umgebenden Körperflüssigkeit führt. Als Kristallisationskeime dienen anionische Monomere (HEMA-P), die sich nach Mischung des Zements an dessen Oberfläche anreichern und sich in die Zementbasis einbauen. Zur Unterstützung der Mineralisierung in-vivo werden einer weiteren Zementmodifikation zusätzlich Calciumsalze (lokal erhöhte Calcium-Konzentration) und Puffersubstanzen (Anhebung des lokalen pH-Wertes) zugemischt.

Mit beiden Modifikationen wurden Zug- und Zugscherversuche sowohl initial nach 24 Stunden, als auch nach einem künstlichen Alterungsprozess durchgeführt. Diese Versuche charakterisieren die primäre Haftstabilität sowie die Hydrolyseanfälligkeit eines Zements. Des Weiteren wurden beide Modifikationen jeweils mit Vancomycin und mit Gentamicin beladen und deren Abgabemenge über einen Zeitraum von 3 Wochen bestimmt. Antibiotika werden seit längerem dem Knochenzement beigefügt und können das Auftreten septischer Lockerungsraten minimieren ^[13]. Wünschenswert wäre ein Zement, der einen möglichst großen Anteil seiner zugefügten Antibiotikamenge abgibt, da der Antibiotikazusatz die mechanischen Eigenschaften der Knochenzemente verschlechtert. Eine quantitative Obergrenze darf nicht überschritten werden ^[14,15].

2. KENNTNISSTAND

2.1 Knochenzemente auf der Basis von PMMA

2.1.1 Historischer Überblick über die PMMA Zemente

Methylmethacrylat, ein Ester der Methacrylsäure, ist Grundbaustein aller derzeit erhältlichen Knochenzemente ^[16]. Bereits seit Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts ist Methylmethacrylat Gegenstand intensiver Forschung. 1928 gründete Otto Röhm die Firma Röhm & Haas und etablierte die großtechnische Produktion und Weiterentwicklung von Methylmethacrylat zur Herstellung von Polymethylmethacrylat (PMMA) durch radikalische Polymerisation zu transparentem Kunststoff (Plexiglas). Während des zweiten Weltkriegs machte H. Ridley die Beobachtung, dass Partikel von zersplitterten Flugzeugkanzeln, deren Fenster aus Plexiglas bestanden, in den Augen der Besatzungsmitglieder keine wesentlichen Fremdkörper- bzw. Entzündungsreaktionen verursachten. Er entschloss sich daher bei der ersten Implantation einer Intraokularlinse, PMMA als Kunstlinsenmaterial zu verwenden ^[17].

Wenig später erkannte die Firma Kulzer, dass das Produkt von pulverförmigem Polymethylmethacrylat und flüssigem Monomer unter Zugabe von Benzoylperoxid (BPO) bei Erhitzung von 100 Grad aushärtet ^[18]. In der Zahnheilkunde werden Polymethylmethacrylate seit 1930 eingesetzt. Wegweisend für die Einführung der Polymethylmethacrylat-Knochenzemente war, dass von Degussa und Kulzer 1943 gezeigt werden konnte, dass der Zement unter Zugabe eines Co-Katalysators auch bei Raumtemperatur aushärtet ^[18]. 1958 gelang es Sir Charnley erstmals, Femurkopfprothesen mit Hilfe von PMMA-Knochenzementen im Femurschaft zu verankern ^[19]. Hullinger führte im Jahr 1962 Experimente zur biologischen Verträglichkeit an Gewebekulturen durch und zeigte, dass ausgehärtetes Methacrylat von Zellen gut vertragen wird ^[20]. Im selben Jahr nahm Zollinger histopathologische Untersuchungen vor. 6 und 12 Monate nach dem Eingriff konnte er in der Umgebung des Palacos Zements keine reaktiven Erscheinungen nachweisen ^[21] und kam wie Hoppe ^[22] zu dem Ergebnis, dass das Präparat als sehr gewebefreundlich einzustufen sei.

2.1.2 Zusammensetzung

PMMA-Knochenzemente bestehen als Zweikomponentensysteme aus einem Polymerpulver und einer flüssigen Phase. Letztere ist ein Monomer (meistens

Methylmethacrylat (MMA)), das durch eine Reaktion PMMA bilden kann. Ein weiterer Bestandteil der flüssigen Phase ist normalerweise N,N-Dimethyl-p-Toluidin (DmpT) als Aktivator, der die Polymerisationsreaktion auslöst ^[16]. Die Bildung von PMMA setzt als Reaktion sehr große Wärme frei ($\Delta H = 57 \text{ kJ/Mol}$), die potenziell groß genug ist, um den Zement auf mehr als hundert Grad zu erhitzen. Um die freigesetzte Wärme zu reduzieren, wird Polymerpulver aus PMMA als Füllmaterial beigemischt ^[23]. Weiterhin wird dem PMMA-Pulver normalerweise ein röntgenkontrasterhöhendes Mittel wie BaSO_4 oder ZrO_2 , und Benzoylperoxid (BPO) als Initiator der Polymerisationsreaktion beigefügt ^[18]. Sowohl tierexperimentelle Studien ^[24] als auch Untersuchungen an Zellkulturen ^[25] zeigten deutlich höhere osteolytische Veränderungen beim Einsatz von Bariumsulfat. Obwohl Bariumsulfat schwerlöslich ist, können toxische Bariumionen freigesetzt werden. Bei der Verwendung von Zirkondioxid werden dessen stark abrasive Eigenschaften kritisch diskutiert ^[18]. Andere Zusatzstoffe, wie Stabilisatoren für die Lagerung, Färbemittel und eventuell Antibiotika, werden den einzelnen Komponenten zur Verbesserung der Lagerstabilität und des biologischen Verhaltens beigemischt. Die Einfärbung mit Chlorophyll dient hierbei der Unterscheidbarkeit des ansonsten nahezu weißen Zements von der Knochenhartsubstanz, etwa bei Revisionsoperationen ^[26].

2.1.3 Initiatorsystem für die Polymerisation

Beim Zusammenmischen von flüssiger Phase und PMMA-Pulver wird mit Hilfe von BPO als Initiator und DmpT als Aktivator ein Redoxprozess ausgelöst, der bereits bei Raumtemperatur Radikale erzeugen kann. Radikale sind reaktive Verbindungen, die meist kurzlebig sind, und durch Addition an die reaktive C-C-Doppelbindung des MMA die Polymerisation in Gang setzen. Eine Vielzahl von polymerisationsauslösenden Radikalen bildet hierbei eine große Menge an schnell wachsenden Polymerketten. Die Polymerisationsreaktion vom MMA ist in Abbildung 1 dargestellt.

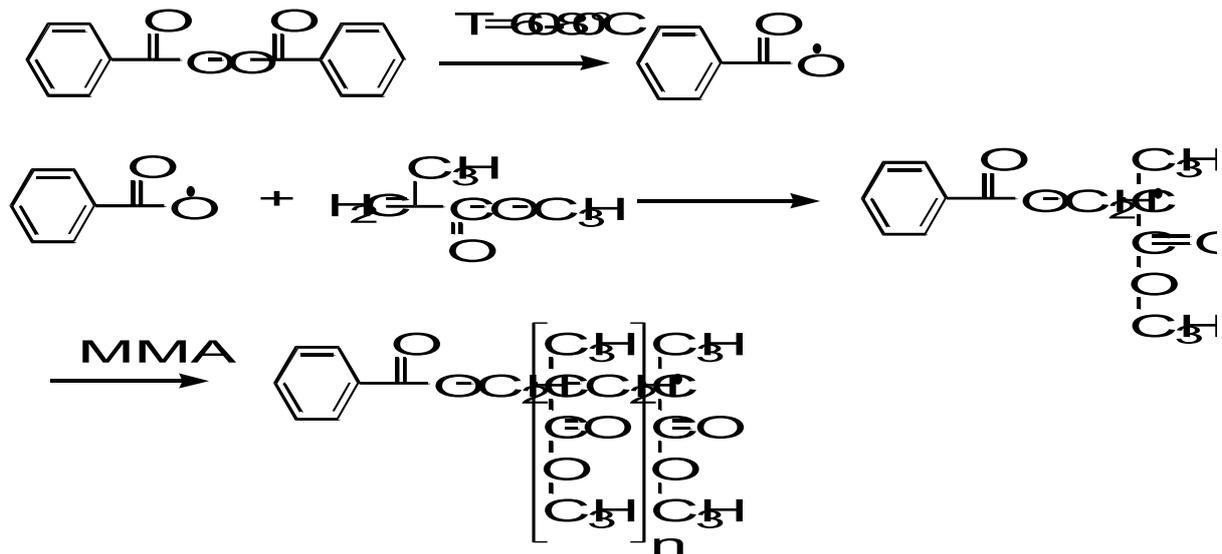


Abbildung 1: Radikalische Polymerisationsreaktion von MMA zu PMMA mit Hilfe von BOP als Initiatorsystem

Durch die Polymerisation und die damit verbundene Zunahme der Teigviskosität steigt die Temperatur des PMMA-Zementes an [18]. Lange Zeit hielt man die kurzzeitigen Temperaturspitzen während des Aushärtens für den Hauptgrund der aseptischen Lockerungen der Implantate [27]. Die in-vitro gemessenen Werte entsprechen allerdings nicht den Werten im menschlichen Körper [28]. Die klinischen intraoperativ gemessenen Temperaturmaxima liegen im Bereich von 40°C bis 46°C an der Grenzschicht zwischen Knochen und Zement [18] und werden beispielsweise durch Vorkühlen der metallischen Prothese vor Implantation mit ihrer hohen Wärmekapazität erreicht [29].

Durch die fortschreitende Kettenbildung entstehen aus einer Vielzahl von Monomermolekülen wenige große Polymermoleküle, die näher beieinander liegen, und es kommt dadurch zu einer unvermeidbaren Schrumpfung. Reine Methacrylsäure weist bei der Polymerisation einen Schwund von etwa 21 Volumenprozent auf, was durch den Einsatz von vorpolymerisiertem Polymerpulver mit einer MMA-Anteil-Reduktion in Höhe von 2/3 zu einem Schwund von 6 bis 7 Volumenprozent in der Theorie führt. In der Praxis ergibt sich jedoch aufgrund der Zementporosität ein geringerer Volumenschwund, da ein Großteil durch Wasseraufnahme in den Zement kompensiert wird.

Das Molekulargewicht der ausgehärteten Zementmatrix hängt vom Molekulargewicht der eingesetzten Polymere und dem Sterilisationsverfahren ab. Einen Einfluss hat

das Molekulargewicht auf die Anquelleneigenschaften des Zements, die Materialermüdung und die Verarbeitungszeit ^[16,30]. Sterilisiert man die Polymerpulverkomponenten mit Gammastrahlen anstatt sie mit Ethylenoxid zu begasen, führt dies zu einer Reduktion des Molekulargewichtes ^[31,32]. Da die radikale MMA-Polymerisation normalerweise nie zu 100 Prozent abläuft, im auspolymerisierten Zement noch Restmonomere von 2 bis 6 Prozent vorliegen und dieser Restmonomergehalt innerhalb von 2 bis 3 Wochen auf 0,5 Prozent absinkt, geht man davon aus, dass das nach der Polymerisation noch vorliegende Restmonomer durch eine langsam ablaufende Nachpolymerisation verbraucht wird ^[33,34].

2.1.4 Mechanische Eigenschaften

Die Glasübergangstemperatur, also die Zustandsänderungstemperatur für Kunststoffe von einem glasartig-spröden in einen gummielastischen Zustand, hängt von der chemischen Zusammensetzung des Polymers und den vorhandenen Additiven ab. Das Erweichungsverhalten von Knochenzementen wird entscheidend durch deren Wasseraufnahme beeinflusst ^[35]. PMMA-Knochenzemente besitzen gegenüber der menschlichen Körpertemperatur eine relativ hohe Glasübergangstemperatur von ca. 90°C bis 100°C, der Zement befindet sich dementsprechend nach der Aushärtung in einem glasartig-spröden Zustand mit hohem Elastizitätsmodul und hoher Festigkeit ^[18]. Nach einer Implantation findet bereits wenige Wochen später eine Wassersättigung und damit eine Reduzierung der Glasübergangstemperatur um ca. 20°C statt ^[18]. Da allerdings die derzeit am Markt befindlichen Zemente eine Glasübergangstemperatur von 70°C selbst nach Wassersättigung aufweisen ^[35], kann ein Einsinken der Prothese in den Zement ausgeschlossen werden.

Da PMMA-Zemente Kunststoffe sind, besitzen sie selbst nach der Aushärtung die Fähigkeit, gemäß ihrer Fließeigenschaften nachträglich in Hohlräume einzudringen und diese zu verschließen ^[36]. Diese Eigenschaft der PMMA-Zemente zeugt von einer besonderen Anpassungsfähigkeit, die das Kriechverhalten als zusätzliche Kenngröße bei der Beurteilung von Knochenzementen ausmacht ^[37]. Letztlich stellt die Verbindung zwischen Knochen und Knochenzement, sowie zwischen Prothese und Knochenzement, eine mechanische Verknüpfung dar, in der die Zementschicht die Funktion eines elastischen Puffers übernimmt ^[18].

2.1.5 Anmischen von PMMA und Applikation

Nach Zusammenmischung der Zementkomponenten bildet sich durch Quellungs- und Lösungsvorgänge eine teigartige Masse. Durch die einsetzende Polymerisation nimmt die Viskosität des Zementteigs kontinuierlich zu, bis der Zement vollständig ausgehärtet ist ^[18]. Beim Gebrauch von PMMA-Zementen unterscheidet man die Anmisch-, die Warte-, die Verarbeitungs- und die Aushärtephase ^[38]. Bereits in der Anmischphase, wenn viele Luftblasen in den noch niedrigviskosen Teig eingerührt werden, kann die entstehende hohe Porosität die mechanische Stabilität gefährden ^[39]. In der Wartephase ruht der Zement, bis er eine für die Anwendung geeignete, klebefreie Konsistenz besitzt und kann durch anschließendes sanftes Kneten in seiner Porosität wieder deutlich reduziert werden ^[40]. In der Verarbeitungsphase muss der Zement bei nicht zu hoher Viskosität für die manuelle Applikation weitestgehend klebefrei sein. Je nach Hersteller durchläuft der Zement zuerst eine Phase der niedrigen Viskosität, bis er dann je nach Zementtyp schneller oder langsamer in die hochvisköse Phase übergeht, bevor er in der Aushärtungsphase zu einer festen und stabilen Matrix aushärtet ^[41]. Bei der Verwendung von Anmischsystemen muss zwar nicht auf die Klebefreiheit Rücksicht genommen werden, aber auch hierbei ist eine gewisse Viskosität notwendig, damit der eingebrachte Zement dem Blutdruck standhalten kann und es nicht zu Bluteinschlüssen im Zement kommt ^[42].

Werden die Monomere und Polymere sowie die Anmischgefäße vor der Verwendung gekühlt, so ergibt sich eine deutliche Reduzierung der Porenanzahl und des Porenvolumens, vor allem bei Verwendung von Vakuumsystemen ^[18]. Die Vorkühlung wird insbesondere zur Reduzierung der Viskosität und zum bequemen Einsatz hochvisköser Zemente vorgenommen, sie verbessert die Dauerschwingfestigkeit von Knochenzementen ^[43] und erniedrigt die Polymerisationstemperatur ^[26].

Luft einschlüsse im Zement entstehen teilweise beim Anmischen. Diese im Zement eingeschlossenen Poren können Ausgangspunkt für Ermüdungsbrüche sein, da von diesen ausgehend Bruchlinien von Pore zu Pore entstehen können, die letztlich zum Versagen des Zementmantels führen ^[44]. Die Verwendung von Vakuummischsystemen reduziert die Porosität des Zementes und kann zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften führen ^[45].

2.1.6 Verbundmechanismen zwischen Metallen und Kunststoffen

Metalle und Kunststoffe besitzen unterschiedliche physikalisch-chemische Eigenschaften. Elastizitätsmodul, Zugfestigkeit und Wärmeausdehnung der Metalle sind beispielsweise größer als die der Kunststoffe. Der Wärmeausdehnungskoeffizient von Kunststoffen liegt weit über dem der Metalle. Kunststoffe können Wasser aufnehmen und schrumpfen während der Polymerisation. Metalle besitzen diese Eigenschaften nicht^[46]. Dies macht eine dauerhafte Verbindung zwischen Metall und Kunststoff unter physiologischen Bedingungen problematisch. Grundsätzlich lassen sich verschiedene Verankerungsmechanismen für das Zustandekommen einer Klebung am Metall unterscheiden. Mechanisch kann Kunststoff makro- und mikroretentiv am Metall verankert werden. Die makromechanische Verankerung, zu der beispielsweise Randfassungen und Retentionsperlen zählen, gilt heute als überholt. Mikromechanische Retentionen werden durch mechanische Vorbehandlung oder Ätzen mehrphasiger Legierungen erzeugt.

Die rein mechanische Verankerung weist als Nachteil die durch die Polymerisations-schrumpfung des Kunststoffes bedingte Spaltbildung zum Metall auf. Durch eine möglichst große Anzahl und gleichmäßige Verteilung der Mikroretentionen lässt sich dieses Problem minimieren, allerdings nicht beseitigen. Physikalisch kann eine Verbindung durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und Dispersionsbindungen zustande kommen. Diese sind nur auf einen Wirkradius von 0,3-0,5 nm beschränkt, so dass sich beim Zustandekommen einer solchen Verbindung beide Verbundpartner spaltfrei berühren müssen^[46].

Entscheidend für das Zustandekommen einer solchen Verbindung ist eine ausreichende Benetzbarkeit der Metalloberfläche. Die Benetzbarkeit ist abhängig von den Verhältnissen der beteiligten Oberflächenspannungen. Diese stehen über die Young'sche Gleichung mit dem Kontaktwinkel α , der sich zwischen der Metalloberfläche und einem Flüssigkeitstropfen bildet, in Beziehung (Abb.2). Bei kleinerem Kontaktwinkel ergibt sich folglich eine bessere Benetzbarkeit der Metalloberfläche. Bei rauen Metalloberflächen ist zusätzlich die Benetzbarkeit von dem Randneigungswinkel β abhängig (Abb.2). Es ergibt sich eine erhöhte Benetzbarkeit bei kleinem Randneigungswinkel.

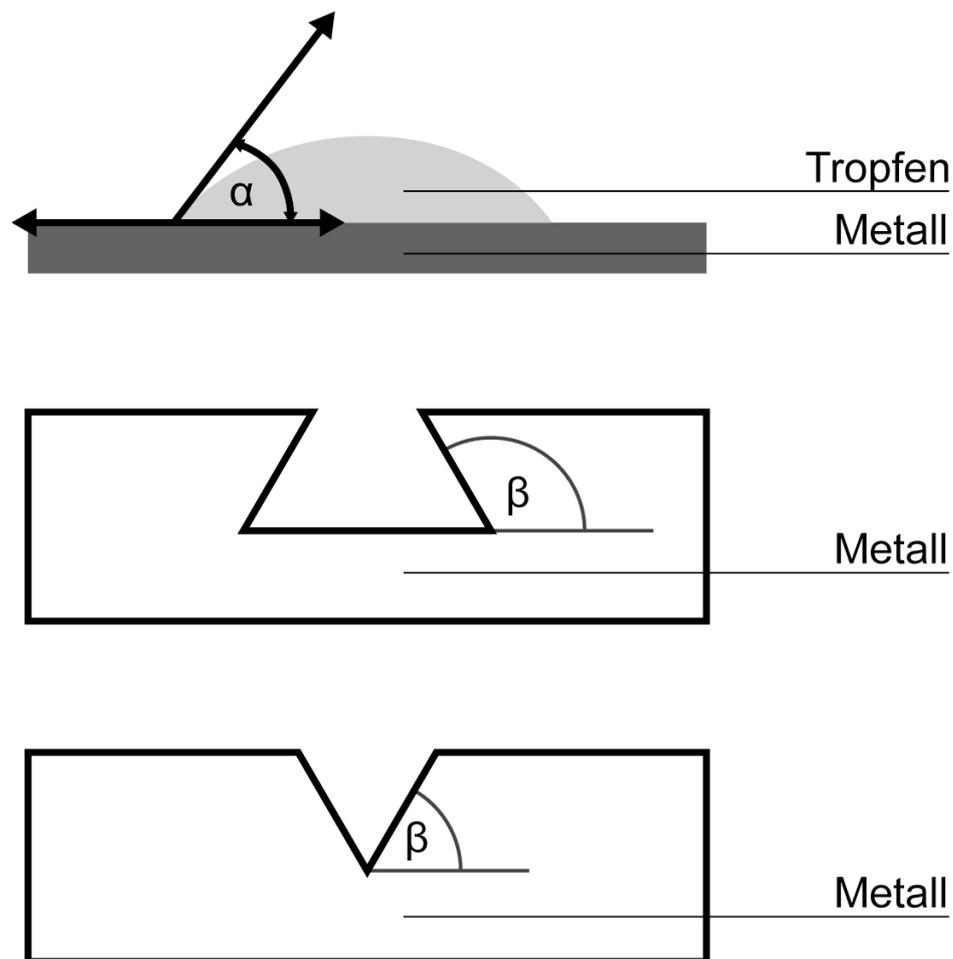


Abbildung 2: Abhängigkeit der Benetzbarkeit vom Kontaktwinkel α , Abhängigkeit der Benetzbarkeit vom Randneigungswinkel β

Sowohl eine mikromechanische Verankerung als auch die Ausnutzung physikalischer Adhäsionskräfte sind durch das Sandstrahlverfahren erreichbar. Durch den Prozess der Korundstrahlung kommt es zur Reinigung, Aufrauung, Oberflächenvergrößerung und chemischen Aktivierung der Metalloberfläche. Dies ist letztlich die Voraussetzung für eine gute Benetzbarkeit und Anbindung organischer Verbindungen an das Metall. In Kunststoffen enthaltene Carbonsäuren können mit oxidierten Oberflächenbestandteilen des Metalls von Nichtedelmetalllegierungen Wasserstoffbrückenbindungen und Dipol-Dipol Wechselwirkungen eingehen. Edelmetalllegierungen müssen zum Erzielen solcher Verbindungen zuvor galvanisiert werden. Bei diesem Prozess werden oxidierbare Zinnschichten auf die Oberfläche aufgebracht. Durch diese Verbindungen entstehen belastbare Metall-Kunststoffverbindungen, die jedoch auf Grund ihrer Hydrolyseanfälligkeit unter physiologischen Bedingungen keiner dauerhaften Belastung standhalten. Ursache hierfür ist die Fähigkeit der Kunststoffe, Wasser aufzunehmen. Diese Wassermoleküle können auf Grund ihrer Dipol-Struktur ebenfalls mit der Metall-

oberfläche Verbindungen eingehen und konkurrieren so mit den Kunststoffverbindungen. Langfristig kommt es so zur Spaltbildung am Kunststoff-Metall-Interface^[46].

Insofern bedarf es weiterer Oberflächenmodifikationen. In der Zahnheilkunde kommen verschiedene Haftvermittlersysteme zur Anwendung. Alle gängigen Verbundsysteme aus der Zahnheilkunde haben gemeinsam, dass die Metalloberfläche mit Aluminiumoxidpulver vor Aufbringen chemischer Verbundsysteme koroundgestrahlt wird. Insofern spricht man auch von kombiniert mechano-chemischer Verankerung. Der chemische Verbund kann durch Ionenbindung oder kovalente Bindung zwischen Metall und Kunststoff zustande kommen^[46]. Nach entsprechender Vorbehandlung können nun verschiedene Verfahrensprinzipien chemischer Verbundsysteme zum Einsatz kommen. Die wichtigsten seien im Folgenden zusammengefasst.

Silikatisierung mit anschließender Silanisierung

Durch den Prozess der Silikatisierung wird eine Siliziumoxidschicht durch Flammenpyrolyse, Einbrennen oder modifiziertes Koroundstrahlen aufgebracht. Anschließend erfolgt die Applikation eines Haftsilans auf die vorbehandelte Metalloberfläche. Silane enthalten sowohl silizium- als auch organofunktionelle Gruppen. Die siliziumfunktionellen Gruppen können mit den oberflächlichen Hydroxylgruppen des Metalls unter Bildung kovalenter Si-O-Si-Verbindungen kondensieren. Die organofunktionellen Gruppen erlauben auf Grund ihrer ungesättigten Doppelbindungen eine Anpolymerisation der Kunststoffschicht^[47].

Metallprimer

Diese Haftvermittler sind durch das Vorhandensein aktiver bifunktionaler Monomere gekennzeichnet. Sie binden nach Applikation auf die koroundgestrahlte Metalloberfläche einerseits chemisch an die Metalloberfläche an und erlauben andererseits mit ihren ungesättigten Doppelbindungen eine Polymerisationsreaktion mit der Kunststoffschicht^[47].

Modifizierte Kleber

Bei diesem Klebeverbundsystem sind spezifische reaktive Gruppen im Kleber vorhanden, die eine direkte chemische Verbindung zwischen Kleber und den Metalloxiden der

NEM-Legierungen herstellen. Diese Klebesysteme binden bisher ohne vorherige Konditionierung nur verlässlich an NEM-Legierungen ^[47].

2.2 Die aseptische Prothesenlockerung

Die aseptische Prothesenlockerung ist und bleibt auf lange Sicht das größte Problem der Endoprothesen. Sie ist eine biomechanische Herausforderung, die bisher in ihren klinischen, radiologischen und histologischen Erscheinungsformen gut bekannt ist, allerdings ein überaus komplexes und nur teilweise erklärbares Problem bleibt ^[48]. Einen wesentlichen Faktor für die Langzeitstabilität einer Endoprothese spielt hierbei die Grenzschicht Metall/PMMA ^[49]. Der Verbund beruht im Wesentlichen auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der oberflächlichen Oxidschicht des Metalls und des Zements. Unter in-vivo Bedingungen diffundieren Wassermoleküle durch den permeablen Kunststoff an die Grenzschicht. Dieser Prozess kann durch Risse oder Spalten im Zement begünstigt werden ^[50]. Der rein adhäsive Verbund an der Grenzschicht zwischen Metall und Kunststoff reduziert sich im Laufe der Zeit in seiner mechanischen Belastbarkeit. Unter nun vorherrschenden dynamischen Belastungen wird das Zement-Metall-Interface überbeansprucht, was letztlich zur frühzeitigen aseptischen Lockerung der Prothese führt ^[51].

Entstehen an den Prothesenoberflächen durch Verschleißerscheinungen Abriebpartikel, rufen diese eine Fremdkörperreaktion des umgebenden Gewebes hervor ^[52,53]. Durch den Versuch von Makrophagen, diese unverdaulichen anorganischen Partikel mittels Phagozytose zu beseitigen, werden zahlreiche Zytokine und Entzündungsmediatoren sezerniert ^[54,55]. Dieser Prozess führt schließlich zur Osteolyse des die Prothese umgebenden Knochens ^[56].

Bei histologischen Untersuchungen von symptomlosen und fest verankerten Prothesenschäften nach dem Tod von Patienten war in allen Fällen die Zement-Knochen-Grenzfläche intakt, während die Zement-Implantat-Verbundfläche Ablösungen zeigte und Brüche im Zementmantel auftraten ^[49]. Dies steht im Gegensatz zu Untersuchungen, die zeigten, dass durch Oberflächenbeschichtungen der Prothesen der Zement-Metall-Verbund verstärkt, aber gleichzeitig die Zement-Knochen-Verbindung durch Verlagerung der einwirkenden Kräfte zum Grund für die Prothesenlockerung

wurde ^[57]. Selbst radiologisch unauffällige Prothesen wiesen bei histologischen Untersuchungen von Querschnitten durch den Prothesenschaft in nur 9 Prozent des gesamten Zementmantels eine Schichtstärke < 1 mm auf. In diese 9 Prozent fielen allerdings über 90 Prozent der mikroskopisch entdeckten Zementbrüche ^[58]. Nach diversen Studien konnte mit einer Schichtdicke von 2 bis 5 mm die Langzeitprognose entscheidend verbessert werden ^[59,60]. Obwohl dies selbst größere statistische Auswertungen nicht eindeutig erklären konnten, scheinen die Laufzeit der Prothese, die Beschaffenheit des Knochens, das Alter der Patienten und die damit verbundene Beanspruchung Faktoren zu sein, die eine Rolle bei der Lockerung einer Prothese spielen ^[45].

Mit der Entwicklung neuer Knochenzemente sollen die negativen Eigenschaften herkömmlicher Knochenzemente minimiert werden. Durch die Kombination mit Natriumfluorid konnte sich die Knochensubstanz besser an die Zementfläche anlagern, ohne dass die mechanischen Eigenschaften der Knochenzemente wesentlich verändert wurden ^[61]. Durch Füllung handelsüblicher Knochenzemente mit Hydroxylapatitpartikeln konnten die Biege-, Druck- und Fraktureigenschaften wesentlich verbessert werden ^[62].

2.3 In-vitro und in-vivo Untersuchungen zu PMMA

In einer Studie ^[63] von H. Zhang et al. wurden die Scherkräfte von sieben kommerziellen PMMA-Zementen gemessen. Auf einer polierten Stange mit 12 mm Durchmesser erreichte der PMMA-Zement Coriplast 3 eine Scherfestigkeit von 4.59 MPa, knapp hinter Simplex-P mit 4.37 MPa, Dritter in der Runde wurde CMW 1 mit 3.78 MPa. Betrug der Stangendurchmesser 8 mm, konnte CMW 1 eine Scherfestigkeit von 4.35 MPa vor Simplex-P-T mit 4.08 MPa erreichen. Coriplast 3 erzielte hier mit 1.4 MPa das schlechteste Ergebnis.

K. F. M. Abdel-Kader et al. untersuchten in einer in-vivo Studie mit insgesamt 33 Hüftprothesen und 32 Patienten den Knochenzement Boneloc ^[64]. Boneloc wurde Anfang der 1990er von Biomet eingeführt. Die flüssige Phase des Knochenzements besteht aus 50 Prozent MMA, 30 Prozent Decyl-Methacrylat (DMA) und 20 Prozent Isobornyl Methacrylat (IBMA). Als Aktivator wurde DmpT teilweise durch

Dihydroxypropyl-p-Toluidin ersetzt, als Stabilisator wurde Hydroxyquinon verwendet. Das PMMA-Pulver besteht aus 90 Prozent Methyl-Butyl-Methacrylat kombiniert mit Zirkoniumoxid als Röntgenkontrastmittel. Als Initiator der Polymerisation wird BOP verwendet. Die exotherme Polymerisation von Boneloc erreichte bei einer in vitro Studie ^[65] eine Temperatur in Höhe von 61°C und in einer in-vivo Studie ^[66] 43°C. An der Studie nahmen 34 Prozent Männer (11) und 66 Prozent Frauen (21) teil, von denen letztlich 28 Patienten für die Analyse über 3 Jahre hinweg klinisch begleitet wurden. Für die Klassifikation der Art der Prothesenlockerung wurde die von W. H. Harris et al. ^[67] eingeführte Definition der definitiven, möglichen und wahrscheinlichen Lockerung verwendet. Während des Beobachtungszeitraumes von 3 Jahren wurden durch Röntgenbilder insgesamt 24 Prozent (7) der Prothesen als definitiv gelockert qualifiziert. Aufgrund von Schmerzen oder fortschreitender Lockerung wurden bei 5 der 7 Prothesen vorzeitig weitere Operationen notwendig. Insgesamt 10 Prozent (3) der Prothesen wurden als möglich gelockert klassifiziert. In einer Nachuntersuchung nach 5 Jahren konnten 83 Prozent der Prothesen als noch intakt beschrieben werden.

In einer in-vivo Studie ^[68] von M. D. Ries et al. wurden Proben von insgesamt 43 Patienten im Alter von 50 bis 92 Jahren untersucht. Der in-vivo Zeitraum des verwendeten Knochenzementes Simplex betrug dabei zwischen einem Monat und 27 Jahren. Die Bruchfestigkeit der Proben wurde ebenso untersucht wie die Porosität und das Molekulargewicht. Die gemessenen Bruchfestigkeiten variierten von 1.0 bis 1.7 MPa·m^{0.5}, das Molekulargewicht von 170 000 bis 210 000 g/mol. Es konnte kein Zusammenhang hergestellt werden zwischen der Bruchfestigkeit und der Zeit in-vivo. Außerdem variierte die Porosität nicht signifikant bezüglich der Zeit in-vivo. Beim direkten Vergleich von Porosität und Bruchfestigkeit zeigte eine höhere Porosität eine geringere Bruchfestigkeit. Die Lage der Proben innerhalb des Zements - ob näher am Knochen, im Zement oder in der Nähe des Implantats - ließen keinen signifikanten Trend erkennen. Auch bezüglich der Porosität und des Molekulargewichtes konnte keine Relation zur Lage der Proben im Zement erkannt werden.

2.4 Die septische Prothesenlockerung

Die Infektionsrate bei Hüft-Arthroplastiken beträgt 0,5 bis 1 Prozent, für Knie-Arthroplastiken 1 bis 2 Prozent, wobei sich die meisten Infektionen in den ersten 5 Jahren nach der Implantation ereignen. Das Infektionsrisiko steigt vermutlich zu Beginn des mechanischen Versagens ^[69]. Risikofaktoren sind eine verzögerte Wundheilung, rheumatoide Arthritis und Reversionsoperationen ^[70]. Direkt nach einer Implantation von Biomaterial kommt es zu einer zeitlichen Konkurrenz zwischen Zell- und Gewebeintegrationen und einer bakteriellen Adhäsion, wobei für die Ausbreitung einer Infektion die ersten 2 bis 5 Stunden entscheidend sind ^[69]. Während dieser Zeit bekämpfen Immunzellen die Keime, die hierbei von Antibiotika durch Reduktion der Keimzahl unterstützt werden können. Nach dieser initialen Phase ist die Wirksamkeit von Antibiotika begrenzt ^[71].

Kommt es zu einer Adhäsion von Bakterien auf der Oberfläche der Biomaterialien, so bildet sich dort ein Biofilm, der einen potentiellen Streuherd darstellt, der wiederum zu Sepsis, einer späteren Lockerung der Prothese und zur Zerstörung des Knochens im Rahmen einer Osteomyelitis führen kann ^[48]. Die in den Biofilm eingebetteten Bakterien sind weitestgehend inaktiv und darum geringer empfindlich gegenüber Antibiotika, wobei der Biofilm keineswegs eine Barriere für die Antibiotika darstellt ^[72]. Da implantierte Biomaterialien die Entwicklung postoperativer Infekte begünstigen ^[73] und die natürliche Resistenz des Knochens gegenüber Infekten bei implantierten Biomaterialien um den Faktor 1000 reduziert ist ^[74], beträgt die Schwellenkeimzahl/Infektionsdosis anstatt 10^8 Keime bei Implantaten nur ca. 10^5 Keime ^[48]. Wenn sich Keime auf der Oberfläche des Implantates angesammelt haben, folgt daraus eine chronische Infektion mit einer akuten Entzündung um das Implantat und der Aktivierung von Osteoklasten. Diese knochenresorbierenden Zellen führen zum Knochenverlust an den Kontaktstellen zum Implantat ^[48].

Infektionen von Gelenkimplantaten sind fast immer mit Schmerzen verbunden und sind einerseits auf die Entzündung und andererseits auf die Lockerung der Prothese zurückzuführen ^[48]. Frühinfektionen sind generell durch Fieber und Entzündungen im Bereich der Operationsnarbe gekennzeichnet. Es kann zum Austritt von Eiter kom-

men. In den meisten Fällen werden implantatassoziierte Infekte durch Staphylokokkenarten verursacht. In 10 bis 20 Prozent der Fälle finden sich gramnegative Bakterien und in weiteren 10 Prozent der Fälle anaerobe Bakterien ^[75].

Zu den allgemeinen Präventionsmaßnahmen gehört eine gute chirurgische Technik und Disziplin im OP-Saal. In vielen Kliniken wird bereits perioperativ intravenös Antibiotika gegeben ^[48]. Allerdings wäre es besser, wenn man postoperativ lokal begrenzt und wohl dosiert Antibiotika dort einsetzen könnte, wo die Infektion besteht, nämlich an der Verbindung zwischen Knochen und Knochenzement. Hier finden antibiotikahaltige Knochenzemente ihre Anwendung und haben teilweise Erfolgsraten von über 85 Prozent ^[76].

2.5 Verwendung von Antibiotika

2.5.1 Funktion und Wirkung von Antibiotika

Antibiotika, die PMMA-Zementen untergemischt werden, sollten gegen ein möglichst breites Spektrum der üblicherweise bei Infektionen anwesenden Erreger wirken. Es handelt sich um gramnegative Bakterien wie *Escherichia coli*, *Pseudomonas*- und *Proteus*-Arten und grampositive Kokken wie *Staphylococcus aureus*. Die Antibiotika sollten sowohl chemisch als auch physikalisch einigermaßen stabil sein, um nach längerem Zeitraum im Depotsystem noch wirken zu können.

2.5.2 Gentamicin

Gentamicin ist ein semisynthetisches aus *Micromonospora*-Stämmen gewonnenes Aminoglykosid. Es ist sehr gut wasserlöslich und lösungsstabil, sehr thermostabil und eignet sich zum Einsatz in stark exothermen polymerisierenden PMMA-Knochenzementen ^[77]. Als das in Europa meist verwendete Antibiotikum in Knochenzementen hat es ein breites Spektrum gegen die meisten pathogenen Keime, die eine Infektion in Zusammenhang mit einer Endoprothesenimplantation auslösen können, allerdings nicht gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), einem Problemkeim vieler Krankenhäuser ^[78]. Der antibakterielle Effekt von Gentamicin beruht auf der Anbindung an die 30S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen und einer dadurch bedingten Störung der Proteinbiosynthese des Bakteriums, welches durch die Produktion von sogenannten „Nonsense-Proteinen“ zu einem bak-

teriziden Effekt führt. Anaerobier sind dagegen resistent, da zur Penetration des Wirkstoffes in die Bakterienzelle ein sauerstoffabhängiger Transportprozess notwendig ist ^[79].

2.5.3 Vancomycin

Vancomycin ist ein Glykopeptidantibiotikum, wird aus *Streptomyces orientalis* gewonnen ^[70] und kann im Gegensatz zu Gentamicin für die Therapie der Infektion mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* verwendet werden ^[72]. Glycopeptide besitzen eine großräumige Molekularstruktur. Diese verhindert deren Penetration durch äußere Membranen gramnegativer Bakterien, so dass ihre Wirkung auf die meisten grampositiven Bakterien beschränkt bleibt. Bei diesen Bakterien umhüllt das großmolekulare Antibiotikummolekül taschenartig das Pentapeptid der Mureinbausteine, so dass es schließlich zu einem nicht intakten Mureingerüst kommt. Murein ist ein Polysaccharid-Protein-Komplex in der bakteriellen Zellwand.

Die Indikation ist auf schwere Infektionen wie beispielsweise Weichteilinfektionen, Endokarditis, Sepsis, Infektionen der Knochen und Gelenke zu beschränken. Enterokokken können Resistenzen gegen Glykopeptidantibiotika bilden, indem sie das Peptapeptid des Mureinbausteins so modifizieren, dass das Antibiotikum nicht oder nur vermindert gebunden werden kann. Es existieren regional große Unterschiede. In US-Krankenhäusern besitzen ungefähr 25 Prozent in Europa lediglich zwischen 1-6 Prozent eine solche Resistenz. Glycopeptide werden bei oraler Gabe nicht resorbiert, bei systemischer Therapie müssen sie infundiert werden. Vancomycin besitzt ein enges therapeutisches Fenster bezüglich der Gefahr einer toxischen Nebenwirkung bei zu hoher Konzentration. Daher weckt die Anwendung dieses Antibiotikums in Knochenzementen mit hohen lokalen Konzentrationen unter Vermeidung der systematischen Nebenwirkungen zunehmend das Interesse einiger Untersuchungen ^[80,81].

2.6 Die Kombination von Antibiotika und PMMA

2.6.1 Kurzer historischer Überblick

Schon während des ersten Weltkrieges kam es zur Anwendung lokaler Antiinfektiva in Form von Seifen, Ether, Flavin, Jodoform, Paraffin und Wismut. Diese dienten der Prophylaxe und Therapie chirurgischer Infektionen. Sie erzeugten zwar keine voll-

ständige Elimination der Keime, führten jedoch zur Reduktion der Keimzahl ^[82]. Als erstes Chemotherapeutikum kamen die Sulfonamide im Jahre 1935 zum klinischen Einsatz. Nach sorgfältiger lokaler Anwendung führten sie zur Reduktion der Infektionsrate bei offenen Frakturen ^[83].

Mit dem Einsatz systemischer Antibiotika verschwand das große Interesse an der lokalen Therapie. Problematisch erwies sich die Behandlung einer Osteomyelitis durch die damals vorhandenen Antibiotika bei systemischer Anwendung. So kam es 1962 zur Entwicklung der so genannten Saug-Spüldrainage. Mit dieser Methode konnten lokal hohe Antibiotikaspiegel aufrecht erhalten werden ^[84]. Eine weitere Methode zur lokalen Behandlung einer Osteomyelitis mit Antibiotika war die so genannte isolierte Perforation, das heißt Zufluss der Antibiotika über die Arterie und Abfluss über die Vene ^[85]. Mit der Erweiterung des systemischen Antibiotikasppektrums sank erneut das Interesse an der lokalen Antibiotikatherapie in Form der Saug-Spül-Drainage und der isolierten Therapie. Bei diesen neu entwickelten, systemischen Antibiotika wie z.B. Cephalosporine, Aminoglykoside und Vancomycin zeigte sich eine stärkere Wirksamkeit gegen die Problemkeime einer Osteomyelitis wie Staphylococccen und gramnegative Bakterien. Mit der Einführung der Endoprothesen kam es erneut zur Anwendung lokaler Antibiotika in Deutschland. Bereits 1970 berichteten Buchholz et al. über die Reduktion septischer Lockerungsraten durch Knochenzemente, denen präoperativ Antibiotika wie Gentamicin untergemischt wurden. Durch diese Methodik ließen sich hohe lokale Antibiotikaspiegel mit geringen systemischen Nebenwirkungen aufbauen ^[13]. Auch bei der Behandlung der Osteomyelitis kam es wenig später zur erneuten Anwendung lokal wirkender Antibiotika, zunächst in Form einer PMMA-Massivplombe, später mit PMMA-Perlkugeln als Trägersystem ^[86]. Diese Form der Antibiotikatherapie kommt auch heute noch regelmäßig bei der Therapie einer Osteomyelitis zum Einsatz.

2.6.2 Eigenschaften antibiotikahaltiger Zemente

PMMA besitzt weder einen bakteriziden noch einen bakteriostatischen Effekt. Diesen Effekt müssen die beigefügten Antibiotika erfüllen. Es eignen sich für diesen Vorgang jedoch nicht alle zur Verfügung stehenden Antibiotika. Sie müssen in pulverförmiger Form vorliegen, da sich flüssige Lösungen mit dem hydrophoben Monomer vermischen würden. Außerdem sollten sie thermische und chemische Stabilität, sowie ein

ausreichendes Diffusionsvermögen aufweisen. Die Abgabemenge eines Antibiotikums aus einem Zement hängt einerseits vom verwendeten Zement und dessen Oberfläche und andererseits von der Antibiotikakonzentration ab ^[87]. Der frühere Erklärungsversuch, nach dem das Antibiotikum durch kleinere Poren im Zement oder durch die gesamte PMMA-Matrix per Diffusion freigesetzt wird, gilt als überholt, da die Zementmatrix undurchlässig ist ^[88]. Momentan wird angenommen, dass sich das jeweilige Antibiotikum aus den oberflächlichen Schichten per Diffusion freisetzt und aus tiefer gelegenen Bereichen durch das Vorhandensein kleinerer Tunnel und Risse im Zement löst.

Das Freisetzungsverhalten verläuft in zwei Phasen ^[69]. Anfänglich wird der größte Anteil freigesetzt, kontinuierlich nimmt die Freisetzung des Antibiotikums über Jahre ab. Schiefer et. al führten Gentamicinfreisetzungsversuche mit dem Knochenzement Versabond durch. Bereits nach 2 Stunden kam es zu einer deutlichen Reduktion der Gentamicinfreisetzung. Von der zweiten bis zur sechsten Stunde verminderte sich die Freisetzungsmenge um ein Zwanzigstel der Menge des Zeitintervalls von 0,5 bis 2 Stunden ^[89]. Der größte Anteil des Antibiotikums verbleibt im Knochenzement. In einer in-vitro Studie zur Gentamicinfreisetzung zeigten Van de Belt et al. 2003, dass nur 5-8 Prozent des im PMMA Zementes enthaltenen Antibiotikums freigesetzt wurden ^[90]. Antibiotika, die dem Knochenzement zugeführt werden, verschlechtern dessen mechanische Eigenschaften. In der Literatur wird empfohlen, 4 g Antibiotikum zu 40 g Polymer nicht zu überschreiten ^[14,15].

2.6.3 Risiken von antibiotikahaltigem Knochenzement

Seit Jahren wird der prophylaktische Einsatz lokaler Antibiotika in der Endoprothetik aufgrund der bakteriellen Resistenzbildung kontrovers diskutiert. Der Einsatz von Aminoglykosidantibiotika führt zur Induktion und Selektion so genannter Kleinzellvarianten der Staphylococcen, die innerhalb von Zellen überleben und chronische Infektionen auslösen können ^[91,92,93]. Kendall et al. konnten 1996 in in-vitro Experimenten zeigen, dass bestimmte Bakterien auf antibiotikahaltigem Knochenzement überleben können ^[94]. Auch Neut et al. konnten bei gentamicinhaltigen PMMA-Kugeln, die zur Therapie infizierter Endoprothesen verwendet wurden, das Vorhandensein von *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Comamonas acidovorans*, *Streptococcus sanguis*, *Peptostreotococcus magnus* und

einige andere Bakterien nachweisen ^[95]. Die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Resistenz der Staphylococceenbakterien nimmt durch den Einsatz von Aminoglykosidantibiotika zu. Trotzdem führte der Einsatz von antibiotikahaltigem Knochenzement zu einer effektiven Reduktion tiefer Infektionen nach dem Einsatz von Endoprothesen, jedoch sind Zunahmen oberflächlicher Infektionen zu verzeichnen. Ducan et al. machten resistente Keime für diesen Vorgang verantwortlich und lehnten eine prophylaktische Antibiotikagabe ab ^[96]. Durch die initial sehr hohe Freisetzung der Antibiotika sehen Henry et al. allerdings keine Gefahr einer Resistenzbildung ^[97].

2.7 In-vitro Untersuchungen zu antibiotikahaltigen Knochenzementen

In einer Studie ^[98] von M. M. Tunney wurden die PMMA-Zemente Palacos-R ohne Antibiotikumanteil und Palacos-R+G, welcher mit 0.5 g Gentamicin pro 40 g PMMA-Pulver angereichert ist, verglichen. Die Gentamicinfreisetzung war in den ersten 6 Stunden am größten, lag ca. bei $15 \mu\text{g cm}^{-2}$, und ließ dann nach auf insgesamt $18.02 \pm 0.08 \mu\text{g cm}^{-2}$ binnen 72 Stunden. In einer anderen Studie ^[99] desselben Autors wurden Kompressionskräfte und Biegekräfte von den PMMA-Zementen Palacos-R und Palacos-R+G getestet. Letztgenannter ist ein Zement, der mit 0.5 Gramm Gentamicin angereichert ist. Die ausgehaltenen Kompressionskräfte für den Zement Palacos-R reichten von ca. 82 MPa bis zu ca. 72 MPa nach 28 Tagen in einer auf 37°C temperierten PBS-Flüssigkeit, die Biegekräfte lagen nach 28 Tagen bei ca. 69 MPa bis 63 MPa. Palacos-R+G erreichte durchweg minimal niedrigere Werte.

O. Kilicoglu et al. untersuchten in einer Studie ^[100] die Scherkräftebelastbarkeit von PMMA-Zementen mit und ohne Antibiotikumanteil. Die Vergleichsgruppe ohne Antibiotikazusatz erreichte Werte von $12.28 \pm 3.35 \text{ MPa}$, während die Anreicherung mit 500 mg Gentamicin zu einer Scherstabilität von $13.09 \pm 2.58 \text{ MPa}$ führte. D. J. F. Moojen et al. untersuchten ^[76] die Knochenzemente Refobacon-Palacos-R und Antibiotic-Simplex-P auf ihre Antibiotikakonzentrationsfreisetzung binnen 6 Wochen. Dabei enthielten die angefertigten Hüftprothesen aus Refobacon-Palacos-R 0.5 g Gentamicin pro 40 g trockenes PMMA-Pulver, die aus Antibiotic-Simplex-P gegossenen Hüftprothesen 1 g Tobramycin pro 40 g trockenes PMMA-Pulver. Zu den 40 g-weise abgepackten PMMA-Pulvern mussten noch jeweils 20 ml flüssiges Monomer

zugegeben werden. Zum Vergleich wurden Septopal Perlen mit 4.5 mg Gentamicin pro Perle und 120 Perlen pro Probe als Vergleichsgruppe verwendet. Beide Zemente wurden entsprechend der Herstelleranleitung angemischt. Allerdings wurde kein Vakuumanmischsystem verwendet, um die Porosität und damit auch die Antibiotikafreisetzung nicht zu reduzieren. Nach dem Anmischen wurden die Knochenzemente in Silikonformen eingefüllt. Es wurde pro Füllung etwa 150 g Knochenzement verwendet, für Palacos 153.8 ± 0.9 g und für Simplex $153.3 \pm 1,7$ g. Die gegossenen Hüftprothesen und Perlen wurden in einem abgedeckten Glas mit 1000 ml gepufferter Phosphatlösung mit einem pH-Wert von 7,4 und bei einer Temperatur von 37°C gelagert. In immer größer werdenden Abständen wurden über 6 Wochen Proben der Flüssigkeit genommen und bis zur Auswertung der Ergebnisse bei -21°C gelagert.

Bereits am ersten Tag war die von den Perlen abgegebene Antibiotikamenge um mehr als den Faktor 3 höher als bei den gegossenen Prothesen. Während der nächsten Tage nahm die Antibiotikafreisetzung der Prothesen rapide ab. Zwischen der dritten und sechsten Woche hatten die Perlen immer noch eine Antibiotikafreisetzung von 2491 ± 383 $\mu\text{g}/\text{Tag}$, wohingegen Palacos 55 ± 5 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ und Simplex nur 32 ± 9 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ erreichen konnten. Nach 6 Wochen ergaben sich insgesamt Antibiotikafreisetzungsmengen von 27.5 ± 2.3 mg bei Palacos, $23,8 \pm 0.2$ mg für Simplex und 188.3 ± 9.3 mg bei den Perlen. Das entspricht - bezogen auf die in den Zementen beziehungsweise Perlen enthaltenen Gesamtmengen an Antibiotika - 2.1 Prozent ± 0.2 bei Palacos, 0.9 Prozent ± 0.0 bei Simplex und 34.9 Prozent ± 1.7 bei den Perlen. Im Ergebnis ermöglichen die Perlen eine viel höher dosierte und über einen längeren Zeitraum stattfindende Antibiotikafreisetzung als die antibiotikahaltigen Knochenzemente.

In einer Studie ^[101] von S. Downes wurden einerseits Probenkörper aus PMMA und Gentamicin, menschlichen Wachstumshormonen und bovinem Albumin-Serum hergestellt. Andererseits wurden Probenkörper erstellt mit einem Gentamicinsulfatanteil von 0.25 g pro 10 g Polymer. Mit diesem wurden drei verschiedene Monomer-Polymer-Mischungen angefertigt, im Verhältnis 1 : 1.5, 1 : 2 und 1 : 2.5 von Monomer zu Polymer. Die Probenkörper wurden in einer gepufferten Phosphatlösung gelagert. In regelmäßigen Abständen wurde die Flüssigkeit komplett gewechselt und anschlie-

ßend die Gentamicinkonzentration und die Konzentration der Wachstumshormone untersucht. Die Proben in den ersten 5 Tagen konnten eine hohe Antibiotika-, Wachstumshormon- und Albuminfreisetzung verzeichnen, der dann eine langsamere Freisetzung folgte. Nach dieser Zeitspanne ließ die Gentamicinfreisetzung erkennen, dass die Proben mit einem höheren Polymer-Monomer-Verhältnis mehr Antibiotika freisetzten.

In einer von P. M. S. Simpson et al. angefertigten Studie ^[78] über die Freisetzung von Antibiotika und den Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der mit Antibiotika angereicherten Knochenzemente wurden 6 Vergleichsgruppen gebildet. Die Zemente Palacos R und SmartSet HV wurden jeweils mit 1 g Gentamicin, 1 g Vancomycin und 1 g von beiden Antibiotika pro 40 g PMMA-Pulver vermischt. Es wurden jeweils 5 Zementscheiben für die Freisetzungsuntersuchungen, 5 Testkörper für die ISO-5833-4-Punkt-Biegetests und 5 Zylinder für die ISO-5833-Druckfestigkeitsprüfung hergestellt. Alle Proben wurden bei 23°C Raumtemperatur und 54 Prozent Luftfeuchtigkeit vakuumgemischt. Die Mittelwerte der Druckfestigkeiten ergaben keine signifikanten Unterschiede sowohl bezüglich der zwei Zemente als auch der jeweiligen Zusätze an Antibiotika. Die Ergebnisse des 4-Punkt-Biegetests zeigten bei der Zugabe von 1 g Vancomycin oder 1 g Gentamicin keine signifikanten Unterschiede, wohl aber bei dem Vorliegen beider Antibiotika gemeinsam. Mit Palacos R konnten signifikant höhere Werte erreicht werden. Palacos R zeigte im Vergleich zu SmartSet HV eine signifikant höhere Freisetzung von Gentamicin. In beiden Zementen war die Freisetzung höher, wenn beide Antibiotika vorlagen.

2.7.1 Statistischer Vergleich von antibiotikahaltigem PMMA mit reinem PMMA

Betrachtet man Studien, die sich mit dem Vergleich von mit Antibiotika angereichertertem PMMA und reinem PMMA als Knochenzemente für Hüftprothesen beschäftigen, so fällt auf, dass sehr frühe Studien zu durchaus kontroversen Ergebnissen kommen, während neuere Studien einen tendenziellen Vorteil für die antibiotikahaltigen PMMA-Zemente erkennen lassen. Zwei frühe Studien ^[102,103] in den Jahren 1978 und 1979 mit 667 bzw. 445 Teilnehmern konnten einen positiven Effekt der antibiotikahaltigen Knochenzemente mit Infektionsraten von 0.6 contra 4.1 und 1.1 contra 5.9 belegen, während eine Studie ^[104] aus dem Jahre 1979 mit Infektionsraten von 0.0 überhaupt keinen Effekt bei 200 Teilnehmern zeigen konnte. Eine 1988 nach

5 Jahren zum ersten Mal ausgewertete Studie ^[105] mit 1688 untersuchten Hüftprothesen zeigte eine signifikante Erniedrigung der Infektionsrate von antibiotikahaltigem Knochenzement in Höhe von 0.8 contra 1.9, während die nach 10 Jahren durchgeführte zweite Untersuchung ^[106] etwas beinahe Gegenteiliges ergab, nämlich Infektionsraten von 1.5 contra 1.1. Größer angelegte Studien ^[107,108] aus den Jahren 1997 und 2003 lassen aber einen positiven Trend für die antibiotikahaltigen Knochenzemente erkennen. So war nach 5-jähriger Rückschau die Infektionsrate 0.2 zu 0.8 für die antibiotikahaltigen Knochenzemente, nach 10-jähriger Rückschau noch 0.4 zu 0.7 bei 22 170 registrierten Patienten.

2.8 Weitere Einsatzgebiete von PMMA Knochenzementen

Die Vertebroplastie und die Kyphoplastie stellen minimalinvasive Wirbelkörperaugmentationsverfahren dar, anfänglich ausschließlich zur Behandlung symptomatischer Osteolysen maligner Erkrankungen, mittlerweile auch zur Behandlung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen ^[109]. Bei der Vertebroplastie wird dünnflüssiger Knochenzement durch eine Injektionskanüle in den entsprechenden Wirbelkörper eingebracht. Die klinisch relevanten Komplikationen bei Osteoporosepatienten, die sich einer solchen Therapie unterziehen, liegen bei 2-6 Prozent ^[110,111]. Patienten, die sich aufgrund einer Neoplasie operieren lassen, haben ein Risiko von 10 Prozent. Mit dem Verfahren der Kyphoplastie wird die Gefahr des Zementaustritts minimiert, indem vor Applikation des zähflüssigem Zementes ein sich expandierender Ballon über ein spezielles Kanülensystem in den Wirbelkörper eingebracht wird ^[112].

Eine Schlüsselrolle bei diesen Verfahren spielt der Zement. Wichtige Parameter eines Zements für die vertebrale Knochenaugmentation sind die Handhabung des Zements, die Zementviskosität, Injektionszeit, Injektionsfähigkeit, Röntgenkontrast, Wärmeabgabe, mechanische Eigenschaften, Blutgerinnungseigenschaften sowie die Monomerfreisetzung ^[113]. Der erste bei einer Knochenaugmentation zum Einsatz gekommene Zement war ein PMMA-Zement. Mittlerweile werden auch Calciumphosphat-Zemente verwendet ^[114]. Im Laufe der Zeit wurden die PMMA-Zemente modifiziert; der Anteil an Flüssigkeit wurde erhöht, um die Injektionszeit zu verlängern und mehr Röntgenkontrastmittel verwendet. Mittlerweile sind speziell für das Verfahren der Augmentation Zemente auf dem Markt ^[115].

Calciumphosphat- und PMMA-Knochenzemente unterscheiden sich stark in ihren Eigenschaften. Die Calciumphosphat-Zemente sind im Gegensatz zu PMMA-Zementen hydrophil, so dass die Abbindereaktion durch Körperflüssigkeiten beeinträchtigt werden kann. Im Gegensatz zu PMMA-Zementen sind CaP-Zemente resorbierbar. Zug- und Scherfestigkeit der CaP-Zemente sind niedriger als die der PMMA-Zemente. Die Druckfestigkeit ist höher. Besonders die niedrige Scherfestigkeit der CaP-Zemente und die daraus resultierende Gefahr von Zementrisen werden von Klinikern als Hauptgrund für die negativen Resultate des Zements genannt.

3. MATERIALHERSTELLUNG UND VERSUCHSAUFBAU

3.1 Ausgangsmaterialien

Untersucht wurden zwei Zemente auf Basis des Biomet Bone Cements (Biomet Merck, Darmstadt). Einer wurde mit Hydroxyethylmethacrylat-Phosphat (HEMA-P) und einer mit Hydroxyethylmethacrylat-Phosphat (HEMA-P) und zusätzlich Natriumcarbonat und Calciumchlorid beladen. Die Modifizierung erfolgte von der Fa. InnoTERE (Dresden). Diese beiden Modifikationen wurden mit dem herkömmlichen Biomet Bone Cements verglichen. Es handelt sich bei allen um schnellhärtende, kaltpolymerisierende Kunststoffe auf PMMA-Basis.

Das Pulver-Flüssigkeitsverhältnis aller Zemente betrug zwei Teile PMMA-Pulver zu einem Teil Monomerflüssigkeit. Die Anmischzeit der Zemente lag bei einer Minute, worauf eine Wartephase von einer halben Minute folgte. Der Zement durfte nach Ablauf dieser Zeit laut Packungsbeilage nicht mehr an Gummihandschuhen kleben und konnte weiter verarbeitet werden. Die primäre Aushärtezeit betrug 15 Minuten. Die jeweiligen Zemente wurden mit der Hand angerührt; auf die Verwendung eines Vakuummischgerätes wurde verzichtet. Die Modifikationen waren im Pulver enthalten, die Anmischflüssigkeit war bei allen identisch. 20 Milliliter Monomerflüssigkeit enthielten hierbei 18.4 g MMA, 0.4 g NDPT sowie Chlorophyll VII. 40 Gramm PMMA-Pulver bestanden aus 33.6 g PMMA, 6.1 g Zirkoniumdioxid sowie 0.3 g Benzoylperoxid.

3.2 Ermittlung der Zugfestigkeit

3.2.1 Vorbereitung

Edelstahlzylinder und Edelstahlplatten wurden in der hauseigenen Werkstatt angefertigt. Die Edelstahlzylinder hatten einen Umfang von 10 mm und eine Länge von 65 mm. Bevor es zur Verklebung mit dem jeweiligen Zement kam, wurden die zu verklebenden Flächen 30 Sekunden mit 110 µm Korund (Aluminiumoxid) sandgestrahlt (basic quattro No 2954/0000 Fa. Remfert, Hilzingen) und die Korundrückstände anschließend mit Druckluft beseitigt.

Mittels eines eingelegten Kunststoffrings zwischen Platte und Zylinder von 2.66 mm Innenradius wurde eine Klebefläche von 22.23 mm² erstellt (siehe Abb.3). Die Ze-

mente wurden im Verhältnis zwei Teile PMMA-Pulver zu einem Teil Monomerflüssigkeit angemischt. Die in der hauseigenen Werkstatt hergestellte Klebevorrichtung bestand aus zwei miteinander verschraubbaren Segmenten, einer Edelstahlgrundplatte mit fünf Abstandshaltern sowie einer aufschraubbaren Edelstahlhalterung mit fünf Bohrungen, die im Durchmesser minimal größer waren als der Durchmesser der Edelstahlzylinder. Diese Klebevorrichtung gewährleistete einen reproduzierbaren Verbund sowie ein belastungsfreies Entnehmen der Prüfkörper durch Abschrauben der Halterung nach Ablauf der primären Abbindezeit von 15 Minuten.

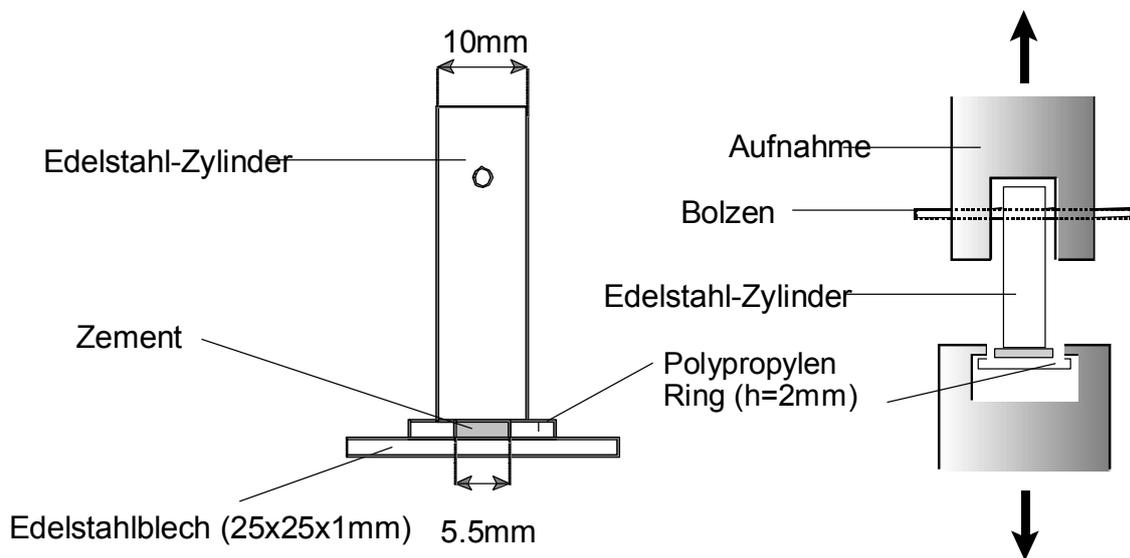


Abbildung 3: Vorrichtung für die Herstellung der PMMA-Zement / Edelstahl-Klebung zur Bestimmung der Zugfestigkeit

Die Edelstahlplatten wurden durch Abstandhalter so in der Klebevorrichtung ausgerichtet, dass die in die Bohrungen eingesetzten Edelstahlzylinder senkrecht und mittig auf ihnen verklebt werden konnten. Mit dem bereits beschriebenen Kunststoffring wurden die Verbundfläche und Höhe der Zementschicht reproduzierbar festgelegt. Danach wurden die zu testenden bereits angerührten Zemente in die Kunststoffringe verfüllt und konnten in der Klebevorrichtung unter einem definierten Druck, der durch Auflegen eines 2002,10 Gramm schweren Gewichts erzielt wurde, in 15 Minuten aushärten. Nach Entnahme der angefertigten Prüfkörper wurden diese zum endgültigen Aushärten 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Es wurden von jedem der drei zu untersuchenden Zemente 10 Prüfkörper für die Zugversuche und 10 Prüfkörper für die Langzeitzugversuche angefertigt, also insgesamt 60 Prüfkörper mit 10 Prüfkörpern pro zu prüfender Charge und vorliegendem Zement.

3.2.2 Prüfung der Zugfestigkeit

Die Prüfkörper wurden mit dem Zylinder nach oben nacheinander in der statischen Materialprüfmaschine Zwick 1445 (Fa. Zwick, Ulm) mit einem Splint an der oberen Halterung befestigt. Eine zweite Halterung umfasste die an dem Edelstahlzylinder klebende Edelstahlplatte (siehe Abb.3). Der mit der Materialprüfmaschine verbundene Computer zeichnete den Versuchsverlauf auf und steuerte ihn. Der untere Teil der Prüfmaschine zog an der Edelstahlplatte entgegen dem im oberen Teil fest fixierten Edelstahlzylinder solange nach unten, bis mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 1 mm pro Minute eine Zugkraft von 5 Newton erreicht war. Erst nach einer Pause von 3 Sekunden begann die eigentliche Messung der Zugfestigkeit mit einem Vorschub von 0.5 mm/min bis zum Verbundversagen. Die durch den Computer aufgezeichneten Werte stellten letztlich die aufgewendete Zugkraft zum Zeitpunkt des Verbundversagens fest. Diese Prüfung wurde mit 3 Chargen für je einen Zement a 10 Prüfkörper wiederholt, also für insgesamt 30 Untersuchungen.

3.2.3 Prüfung der Langzeitzugfestigkeit

Analog zur Herstellung der Prüfkörper in Kapitel 3.2.2 wurden auch die für den Langzeitversuch angefertigten Prüfkörper nach ihrer primären, 15 Minuten dauernden Aushärtung der Klebevorrichtung entnommen, um anschließend über einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur sekundär auszuhärten. Danach wurde jede der drei Chargen á 10 Prüfkörper separat in PBS für drei Wochen in einem Heißluftschrank (Fa. Memmert) bei 70°C gelagert, um einen Alterungsprozess künstlich zu erzeugen. PBS ist eine physiologische, phosphatgepufferte Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 7.4. Diese setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- 8 g Natriumchlorid (Fa. Merck, Darmstadt)
- 1.1 g Dinatriumhydrogenphosphat (Fa. Merck, Darmstadt)
- 0.2 g Kaliumchlorid (Fa. Merck, Darmstadt)
- 0.2 g Kaliumdihydrogenphosphat (Fa. Merck, Darmstadt)
- 1000 ml Reinstwasser , 30 Minuten bei 121°C autoklaviert (Autoklav Typ 3870 ELV, Fa. Duttnauer)

Nach Ablauf der drei Wochen wurden die einzelnen Prüfkörper der drei Chargen, wie in 3.2.2 aufgezeigt, in der Materialprüfmaschine bis zum Verbundversagen unter Zug belastet und die Werte zum Zeitpunkt des Abrisses aufgezeichnet.

3.3 Ermittlung der Zugscherfestigkeit

3.3.1 Vorbereitung

In die Abstandshalter der Klebevorrichtung wurden Teflonzylinderformen mit den Innenmaßen 20 mm × 10 mm eingebracht und nacheinander mit den drei angerührten Zementen bis zur Oberkante gefüllt. In diese Teflonzylinderformen wurden Edelstahlzylinder mit einem Durchmesser von 3 mm bis zu einer Eindringtiefe von 10 mm mittig zentriert eingebracht (siehe Abb.4). Diese wurden zuvor 30 Sekunden mit 110 µm Korund (Al_2O_3) gereinigt. Aus der Höhe und dem Durchmesser des Edelstahlzylinders resultierte eine Verbundfläche von 94.25 mm² mit den jeweiligen Zementen.

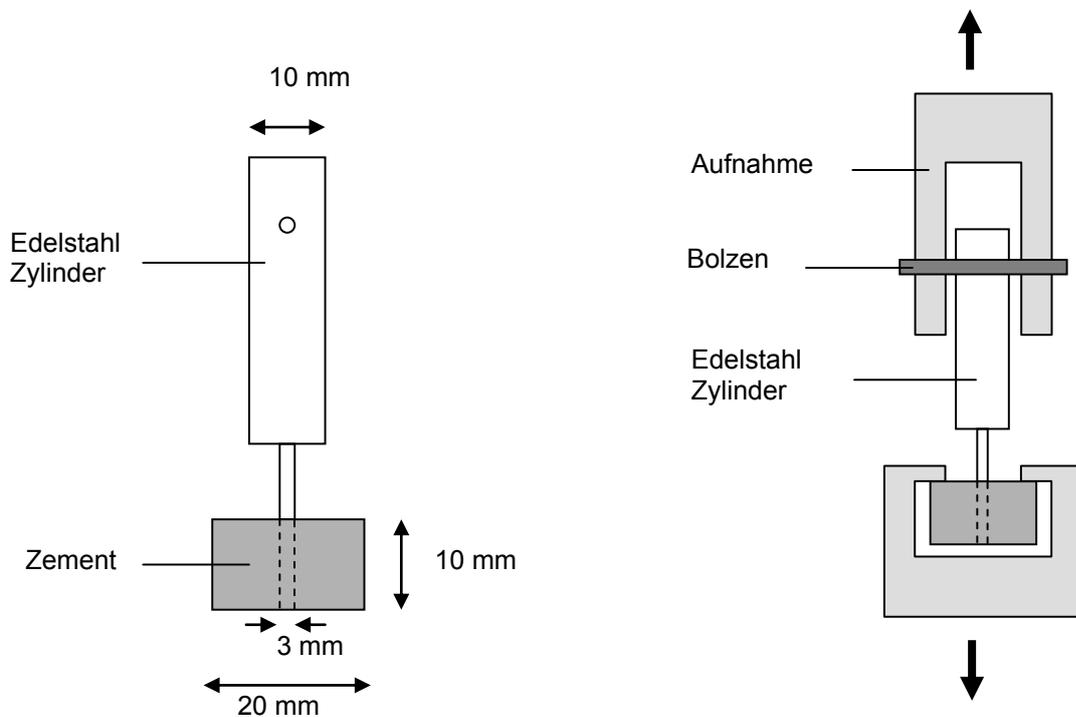


Abbildung 4: Vorrichtung für die Herstellung der PMMA-Zement / Edelstahl-Kleblagen zur Bestimmung der Zugfestigkeit

Nach einer Aushärtezeit von 30 Minuten wurden die Probekörper der Klebevorrichtung genommen. Danach wurden sie für 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert. Es wurden insgesamt 60 Prüfkörper angefertigt, pro Charge jeweils 10 Stück und dies für alle drei zu prüfenden Zemente. Je eine Charge für den Zugscherversuch und eine für den Langzeitzugscherversuch.

3.3.2 Prüfung der Zugscherfestigkeit

Die gewonnenen Prüfkörper wurden in die Materialprüfmaschine gespannt, wobei im oberen Teil der Maschine der Edelstahlzylinder durch einen Splint befestigt und im unteren Teil der Zementzylinder der Probekörper fixiert wurde. Der untere Teil der Prüfmaschine zog an dem Zementzylinder entgegen dem im oberen Teil fest fixierten Edelstahlzylinder nach unten, bis mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 1 mm pro Minute eine Zugkraft von 5 Newton erreicht war. Erst nach einer Pause von 3 Sekunden begann die eigentliche Messung der Zugfestigkeit mit einem Vorschub von 0.5 mm/min bis zum Verbundversagen. Dieser Wert wurde vom angeschlossenen Computer registriert. Diese Prüfung wurde mit 3 Chargen für je einen Zement a 10 Prüfkörper wiederholt, also für insgesamt 30 Untersuchungen.

3.3.3 Prüfung der Langzeitzugscherfestigkeit

Die für den Langzeitversuch angefertigten Probekörper wurden nach ihrer 30 Minuten dauernden primären Aushärtung in der Klebevorrichtung anschließend für 24 Stunden bei Raumtemperatur zur sekundären Aushärtung belassen. Danach wurde jede der drei Chargen a 10 Prüfkörper separat in PBS für drei Wochen in einem Heißluftschrank (Fa. Memmert) bei 70°C gelagert. Die Zusammensetzung des PBS Puffers erfolgte analog zu den Langzeitzugversuchen. Nach Ablauf der drei Wochen wurden die einzelnen Prüfkörper der drei Chargen, wie in 3.3.2 aufgezeigt, in der Materialprüfmaschine bis zum Verbundversagen unter Zug belastet und die Werte zum Zeitpunkt des Versagensabrisses durch den angeschlossenen Computer registriert.

3.4 Freisetzungskinetik der Antibiotika

3.4.1 Vorbereitung

Die Antibiotikafreisetzungsversuche erfolgten mit den bereits beschriebenen Modifikationen und dem herkömmlichen Zement. Gentamicin lag bereits im Refobacin Bone Cement als Pulver-Pulvermischung vor, die aus 40 g PMMA-Pulver und 0.8 g Gentamicinsulfat, entsprechend 0.5 g Gentamicin, bestand. Da die molare Masse von Gentamicin 477.596 g/mol und die molare Masse von Vancomycin 1485.71 g/mol beträgt, wurde das doppelte Gewicht von Vancomycinhydrochlorid (Fa. Hikma, Ch-B 39802TB21) dem Zement beigemischt, so dass letztendlich 1.03 g Antibiotikum zu 40 g PMMA-Zement zugegeben wurden. Hierfür wurde das Vancomycin mit dem

jeweiligen PMMA-Pulver in einer Kaffeemühle (Fa. Ciatronic, Typ k5w2669) für 30 Sekunden vermischt. Bei den Antibiotikafreisetzungsversuchen bestand eine Charge aus fünf Prüfkörpern. Zusätzlich wurde jeweils ein Zement ohne Antibiotikazusatz ausgelagert, um mögliche UV-aktive Substanzen als Störfaktoren auszuschließen. Ein von der Fa. InnoTERE bereits polymerisierter Pastenzement wurde in die Untersuchung miteinbezogen und dessen Gentamicinabgabe bestimmt.

Zur Durchführung der Versuche zur Antibiotikafreisetzung wurde analog zu den Zug- und Zugscherlangzeitversuchen eine physiologische, phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) mit einem pH-Wert von 7.4 hergestellt. Diese setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- 8 g Natriumchlorid (Fa. Merck, Darmstadt)
- 1.1 g Dinatriumhydrogenphosphat (Fa. Merck, Darmstadt)
- 0.2 g Kaliumchlorid (Fa. Merck, Darmstadt)
- 0.2 g Kaliumdihydrogenphosphat (Fa. Merck, Darmstadt)
- 1000 ml Reinstwasser, 30 Minuten bei 121°C autoklaviert (Autoklav Typ 3870 ELV, Fa. Duttnauer)

Für die Messung der Antibiotikafreisetzung wurden speziell gekennzeichnete Glasgefäße verwendet, die mit jeweils 5 ml PBS angefüllt waren. Die eingelegten Prüfkörper mussten allseits von der Pufferlösung umgeben sein. Weiterhin wurde für die Versuche zur Freisetzungskinetik von Gentamicin eine Derivatisierungsflüssigkeit, eine 2-prozentige Di-Natriumtetraboratlösung, benötigt, die sich wie folgt zusammensetzte:

- 100 mg o-Phthaldialdehyd (Fa. Merck, Darmstadt)
- 1.0 ml Methanol (Fa. Merck, Darmstadt)
- 0.2 ml b-Mercaptoethanol (Fa. Merck, Darmstadt)

Der jeweilige Zement wurde nach manuellem Anrühren im Verhältnis zwei Teile Zementpulver zu einem Teil Monomerflüssigkeit für 30 Minuten in Molagen ausgehärtet. Nach Entnahme der Zementzylinder aus den Molagen wurden diese mit einer Feinschieblehre vermessen. Tabelle 1 gibt die durchschnittlichen Werte der fünf Zementzylinder pro Versuchsreihe an.

Tabelle 1: Durchschnittliche Länge, Durchmesser, Antibiotikainhalt und Gewicht der verschiedenen Zemente

Zementvariation	Länge (mm)	Durchmesser (mm)	Antibiotikum (mg)	Gewicht (mg)
BBC Vancomycin	19.22	8.8	21.312	1332
BBC+Hema-P, Vancomycin	19.77	8.9	22.512	1407
BBC+Hema-P, Na- triumcarbonat, Cal- ciumchlorid, Vancomycin	19.18	8.8	21.968	1373
Refobacin	18.98	8.8	10.704	1338
Refobacin+Hema-P	19.22	8.9	10.792	1349
Refobacin+Hema-P, Natriumcarbonat, Calciumchlorid	18.88	8.8	10.48	1310
Zementpaste	21.42	10.2	15.784	1973

3.4.2 Auslagerung der Prüfkörper

Die Prüfkörper wurden mit einer Pinzette in die mit PBS Puffer gefüllten Glasgefäße gelegt. Nach definierten Zeitabschnitten wurden diese mit der Pinzette entnommen und in ein neues, mit PBS Puffer gefülltes Glasgefäß gelegt. Zahlreiche Untersuchungen mit PMMA-Zementen zeigten, dass sich die Antibiotikaabgabe nach anfänglich hohen Werten im Laufe der Zeit deutlich verlangsamt. Um das spezielle Abgabeverhalten der vorliegenden Zemente zu dokumentieren, wurden die Intervalle im Laufe des Versuches verlängert. Innerhalb der ersten Stunde wurden nach jeweils 10 Minuten die Zementzylinder in ein neues, mit PBS Puffer gefülltes Glasgefäß gewechselt. Nach der ersten Stunde wurden die Zemente halbstündlich bis zur einschließlich dritten Stunde und daraufhin stündlich bis zur siebten Stunde in ein neues Gefäß gelegt. Weiter erfolgte ein Wechsel der Zementzylinder in mit PBS gefüllte Glasgefäße nach 24 und 48 Stunden, dann nach 4 Tagen, nach einer und drei Wochen. Da die Freisetzung unter möglichst physiologischen Bedingungen stattfinden sollte, befanden sich die Prüfkörper in der Zeit der Auslagerungen bei 37°C in einem Inkubationsschrank (Fa. Memmert/Schwabach) auf einem Rüttler (Typ L-40, GFL, Fa. Hartenstein/Würzburg).

3.4.3 Bestimmung der Antibiotikakonzentration in der Auslagerungslösung

Die Bestimmung der Antibiotikakonzentration erfolgte mit dem Absorptionsspektroskop (Cary-1 UV-Visible spectrophotometer, Fa. Varian/Australia). Hierbei handelt es sich um ein sogenanntes Zweistrahl-UV/Vis Spektrometer. Sowohl eine Deuteriumlampe als

auch eine Wolframlampe senden einen Lichtstrahl, der über einen Kollimatorspiegel zusammengefasst und anschließend im Monochromator auf die gewünschte Wellenlänge selektiert wird. Ein rotierender Sektorenspiegel sendet den selektierten Lichtstrahl abwechselnd durch die sich in Küvetten befindenden Untersuchungslösungen (Auslagerungslösungen) und Referenzlösungen. Anschließend werden beide Kanäle über einen Gitterspiegel zusammengefügt und durch einen Photomultiplier quantifiziert (siehe Abb.5). Die Untersuchungslösungen wurden in dem für das jeweilige Antibiotikum charakteristischen Extinktionsmaximum gemessen. Dieses lag für Gentamicin bei 332 nm und für Vancomycin bei 237 nm und konnte mit einer nicht übersättigten Standardlösung bestimmt werden. Neben der Messung der Untersuchungslösung und der Vergleichslösung erfolgte bei jeder Messreihe zur Kontrolle die Bestimmung einer Lösung mit bekannter Antibiotikakonzentration.

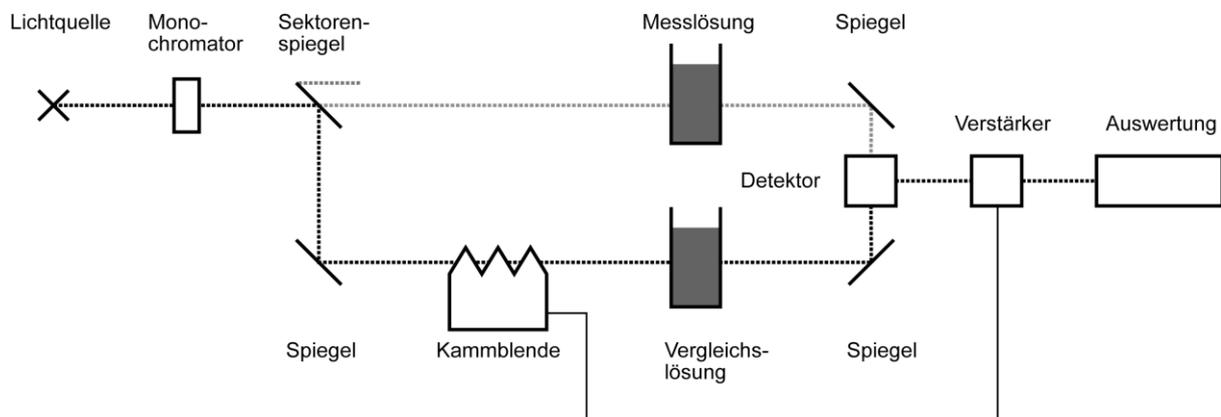


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Zweistrahl-UV/Vis Spektrometers

Bestimmung der Eichgeraden

Die Quantifizierung der beiden Antibiotika in der PBS-Lösung erforderte jeweils eine definierte Eichgerade. Zur Ermittlung der Vancomycin Eichgeraden wurden Standardlösungen a 5 ml mit 0, 2, 5, 10, 15, 20 und 40 mg/l hergestellt und die Extinktion gemessen. Die Gentamicin Eichgerade wurde mit 5, 10, 20, 40 mg/l Standardlösungen bestimmt. Die Eichgeraden für Vancomycin und Gentamicin sind in den Abb.6 dargestellt.

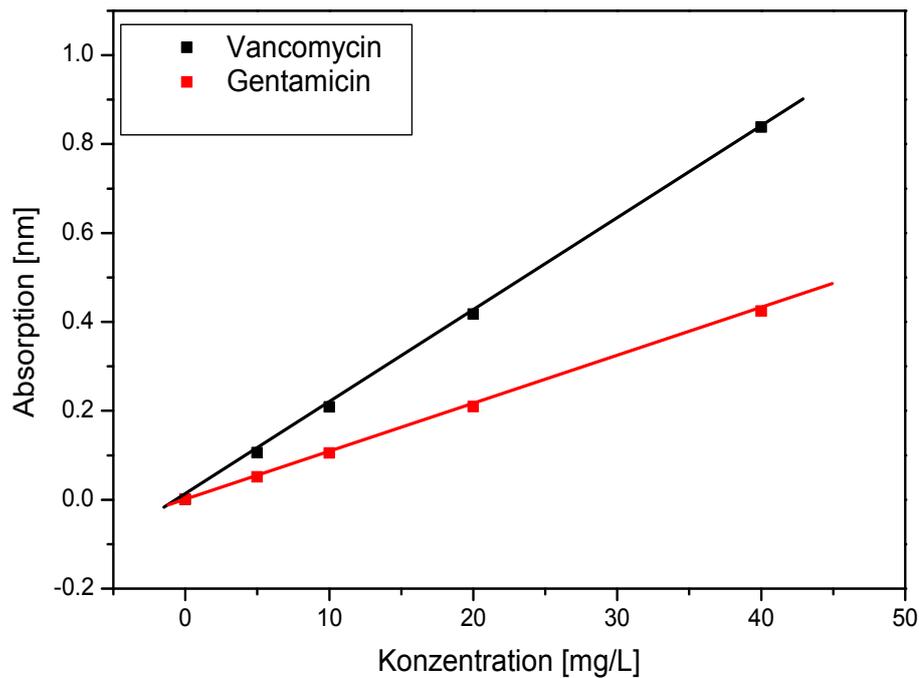


Abbildung 6: Eichgeraden Vancomycin und Gentamicin

Aus der Geradensteigung m konnte mit der gemessenen Extinktion E die Antibiotikakonzentration und hieraus wiederum die freigesetzte Antibiotikamenge in mg errechnet werden.

$$E=C/m$$

Aus der Eichgeraden wurde auch die maximale Konzentration C ersichtlich, bis zu welcher die Gerade linear ansteigt und so eine messtechnische Obergrenze bildet. Wurden höhere Konzentrationen gemessen als es die jeweilige maximale Konzentration der Eichgeraden zuließ, mussten die Untersuchungslösungen mit PBS-Puffer verdünnt werden. Die Messung wurde wiederholt. Anschließend wurde der Messwert mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

Derivatisierung der Gentamicin-Auslagerungslösung

Vancomycin ist ein UV-aktives Antibiotikum und kann mit dem UV-Vis-Spektroskop direkt quantifiziert werden. Gentamicin hat keine ausreichend intensive Absorptionsbande und musste aus diesem Grunde vorher derivatisiert werden. Das o-Phthaldialdehyd ist UV-aktiv und bindet an Gentamicin, β -Mercaptoethanol wirkt als Stabilisator. Nach einer $\frac{3}{4}$ h erfolgt die Messung. Diese sollte nach einer Stunde abgeschlossen sein, um die Stabilität der Derivatisierung zu gewährleisten. Hierzu wurde die Lösung in Küvetten (2.5ml makro UV-Küvette, Fa. Brand, Wertheim) umgefüllt.

3.4.4 Untersuchung der Zementmatrices

Nach den Auslagerungsversuchen der jeweiligen Prüfkörper erfolgte die Untersuchung der Morphologie der Zementmatrices mit einem Rasterelektronenmikroskop (DSM, Fa. Zeiss/ Oberkochen). Neben der Oberflächenanalyse erfolgten Bilder vom Querschnitt der Probenzylinder. Hierfür wurden die einzelnen Prüfkörper ca. eine Minute in flüssigen Stickstoff gelegt und anschließend mit einem Seitenschneider zerbrochen, um die Querschnittsfläche nicht zu verändern. Zusätzlich wurden erneut Prüfkörper des jeweiligen Zementes (die nicht ausgelagert wurden) hergestellt, untersucht und mit den ausgelagerten Prüfkörpern verglichen.

4. ERGEBNISSE

Ziel dieser Arbeit war es, die modifizierten PMMA-Zemente auf ihr Abgabeverhalten von Gentamicin und Vancomycin sowie deren Zug- und Zugscherfestigkeit zu untersuchen und mit dem herkömmlichen Biomet Bone Cement zu vergleichen.

4.1 Mechanische Versuche

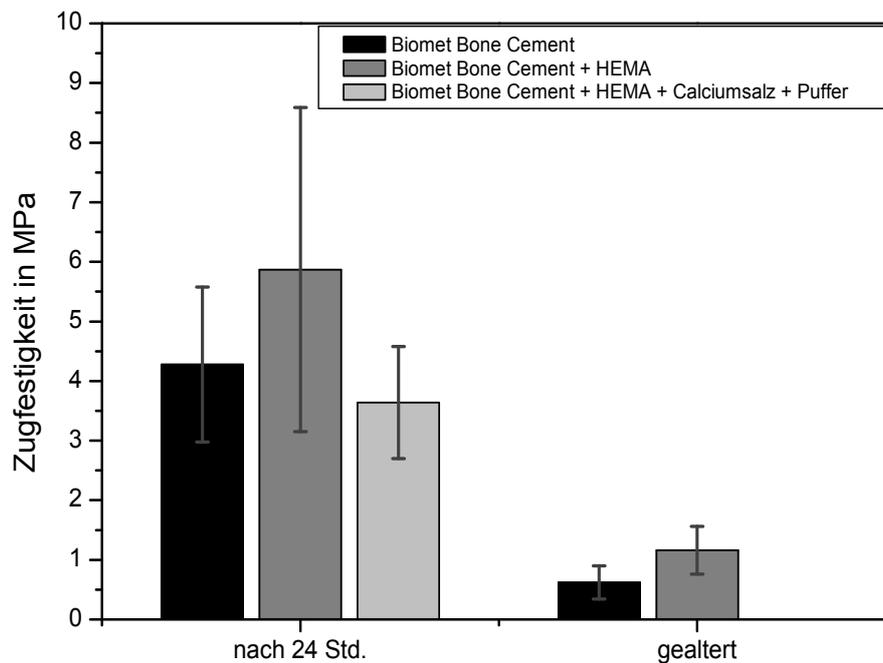
4.1.1 Zugfestigkeitsversuche

Nachdem die Edelstahlplatten und Zylinder mit Al_2O_3 -Strahlsand gereinigt worden waren, wurden sie senkrecht mit dem jeweiligen Zement verklebt. Ein Kunststoffring sorgte für eine definierte Verbundfläche von 22.23 mm^2 . Da es schon bei geringfügigen Abweichungen bei der orthogonalen Verklebung zwischen Platte und Zylinder zu Schälkräften und damit zu einer großen Beeinflussung der ohnehin geringen Verbundfestigkeitswerte kommen kann, wurden die Prüfkörper in einer speziellen Klebevorrichtung mit großer Sorgfalt verklebt. Jeweils eine Charge wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gelagert und danach vermessen. Eine weitere Charge wurde nach Ablauf von 24 Stunden 15 Tage in $70 \text{ }^\circ\text{C}$ heißem PBS Puffer gelagert. Die Temperatur lag deutlich unter der Glasübergangstemperatur von PMMA-Zementen, so dass eine Zustandsänderung des Zementes nicht zu erwarten war.

Nach 24 h Lagerung bei Raumtemperatur lag der durchschnittliche Zugfestigkeitswert des Biomet Bone Cements bei 4.28 MPa . Die Zugfestigkeitswerte verringerten sich nach 15-tägiger Lagerung in $70 \text{ }^\circ\text{C}$ heißem PBS Puffer auf ca. 0.62 MPa . Eine leichte Steigerung der durchschnittlichen Zugfestigkeitswerte sowohl initial als auch nach 15-tägiger Alterung konnte bei dem mit HEMA-P modifizierten Knochenzement festgestellt werden. Allerdings waren auch bei diesem Versuch die Standardabweichungen sehr hoch, so dass ein Vergleich zwischen Biomet Bone Cements und dem mit HEMA-P modifizierten Zement nicht zulässig erscheint. Der zusätzlich mit Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Knochenzement zeigte initial sehr niedrige Zugfestigkeitswerte. Nach der künstlichen Alterung konnten die Zugfestigkeitswerte nicht mehr ermittelt werden, da sich alle Platten bereits in dem PBS Puffer von den Zylindern gelöst hatten. Die einzelnen Zugfestigkeitswerte initial und nach 1-tägiger Alterung sind in Tabellen 2 sowie in Abb. 7 dargestellt.

Tabelle 2: Zugfestigkeitswerte in MPa der beiden Modifikationen und des Biomet Bone Cements vor und nach künstlicher Alterung

	Zugfestigkeit nach 24 h	Zugfestigkeit gealtert
Biomet Bone Cement	4.28±1.3	0.62±0.28
Mit HEMA-P	5.87±2.72	1.16±0.4
Mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid	3.64±0.94	Bestimmung nicht möglich!

**Abbildung 7:** Zugfestigkeit in MPa der beiden Modifikationen und des Biomet Bone Cements vor und nach künstlicher Alterung. Für die Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid konnte nach Alterung die Festigkeit nicht mehr bestimmt werden, da die Klebungen bereits während der Lagerung zerfallen waren.

4.1.2 Zugscherfestigkeitsversuche

Nachdem die Edelstahlzylinder mit Al_2O_3 gereinigt worden waren, wurden sie in einer Höhe von 10 mm mit dem jeweiligen Zement in einer Teflonform einzementiert. Die Prüfkörper wurden nach Ablauf der primären Abbindezeit von 15 Minuten aus den Teflonformen genommen und wiederum eine Charge 24 Stunden bei Raumtemperatur und eine weitere 15 Tage bei 70 °C in PBS Puffer gelagert. Der Durchmesser der Edelstahlzylinder betrug 3 mm², aus dem Durchmesser und der einzementierten Höhe resultierte eine Gesamtklebefläche von 94.25 mm².

Der herkömmliche Biomet Bone Cement zeigte initial Zugscherfestigkeitswerte von durchschnittlich 12.09 MPa, sie reduzierten sich nach 15-tägiger künstlicher Alterung auf durchschnittlich 8.02 MPa. Initial zeigte der mit HEMA-P modifizierte Zement ähnliche Werte, nach dem Alterungsprozess lag der Durchschnittswert der Zugscherfestigkeit geringfügig über dem des Vergleichszements. Die Werte des zusätzlich mit Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zements waren wie auch schon bei dem Zugfestigkeitsversuch sehr niedrig. Tabelle 3 und Abb. 8 zeigen die Zug-scherkräfte in Abhängigkeit von der jeweiligen Modifikation und der Lagerung.

Tabelle 3: Zugscherfestigkeit in MPa der beiden Modifikationen und des Biomet Bone Cements vor und nach künstlicher Alterung

	Zugscherfestigkeit nach 24 h	Zugscherfestigkeit gealtert
Biomet Bone Cement	12.09±0.88	8.02±0.92
Mit HEMA-P	11.98±1.11	9.18±0.59
Mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid	9.75±0.59	3.36±1.25

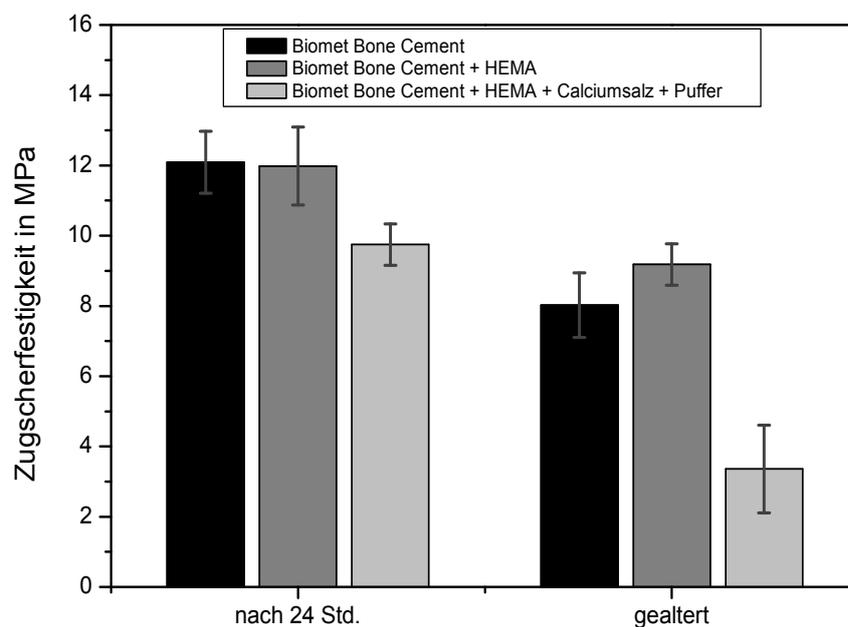


Abbildung 8 : Zugscherfestigkeit in MPa der beiden Modifikationen sowie des Biomet Bone Cements vor und nach künstlicher Alterung

4.1.3 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

In Abb. 10 werden die Edelstahlsubstrate der Langzeitzugversuche mit den drei verschiedenen Zementen gezeigt. Diese wurden 15 Tage in 70 °C heißem PBS gelagert. Der Versuch mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid konnte nicht gemessen werden, da sich alle Edelstahlplatten bereits binnen der 15 Tage von den Zementzylindern gelöst hatten. Im Vergleich der Edelstahlplatten des Biomet Bone Cement (Abb. 9A) und der Modifikation mit HEMA-P (Abb. 9B) fällt fast kein Unterschied auf; es haften nur noch sehr wenige Zementpartikel auf der Oberfläche. In Abb. 9C ist die sandgestrahlte Oberflächenstruktur der Edelstahlplatte des HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zements nicht mehr erkennbar, was auf Zementrückstände an der Oberfläche schließen lässt.

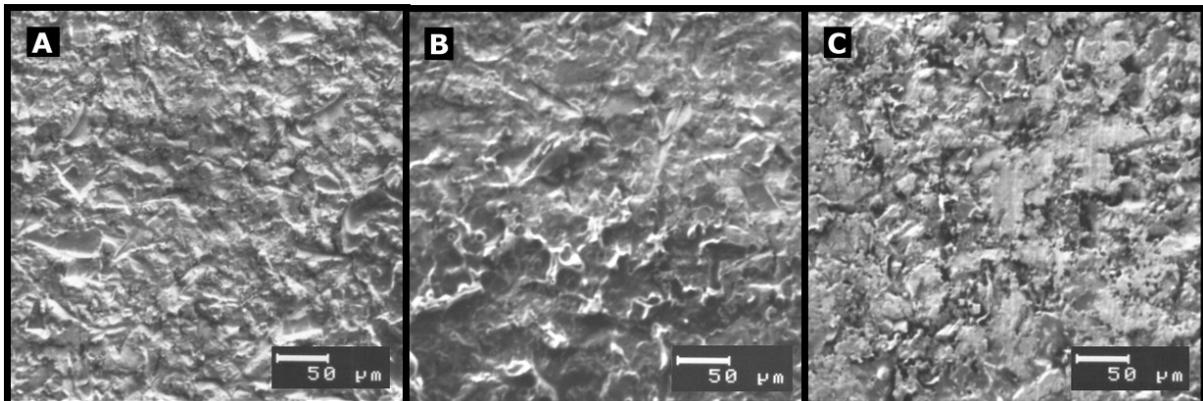


Abbildung 9: Edelstahlplatten der Langzeitzugversuche des Biomet Bone Cements (A), der Modifikation mit HEMA-P (B) sowie der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid (C).

Die Aufnahmen zeigen die 3 verschiedenen Zemente jeweils in 2 unterschiedlichen Vergrößerungen. Bei den Abbildungen 10 A, B, E und F ist das Muster der sandgestrahlten Edelstahlplatte auf dem Knochenzement zu erkennen. Selten sind Materialabrisse im Zement zu sehen. Bei dem Zugversuch ist demnach kaum Zement an der Edelstahlplatte haften geblieben. Im Gegensatz dazu sind in den Abbildungen 10 C und D keine Negativabdrücke der sandgestrahlten Edelstahlplatte erkennbar. Die Oberflächenstruktur ist porös und scheint sich nicht direkt an der Grenze zur Edelstahlplatte abgelöst zu haben. Es handelt sich bei diesem Bild um die Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid.

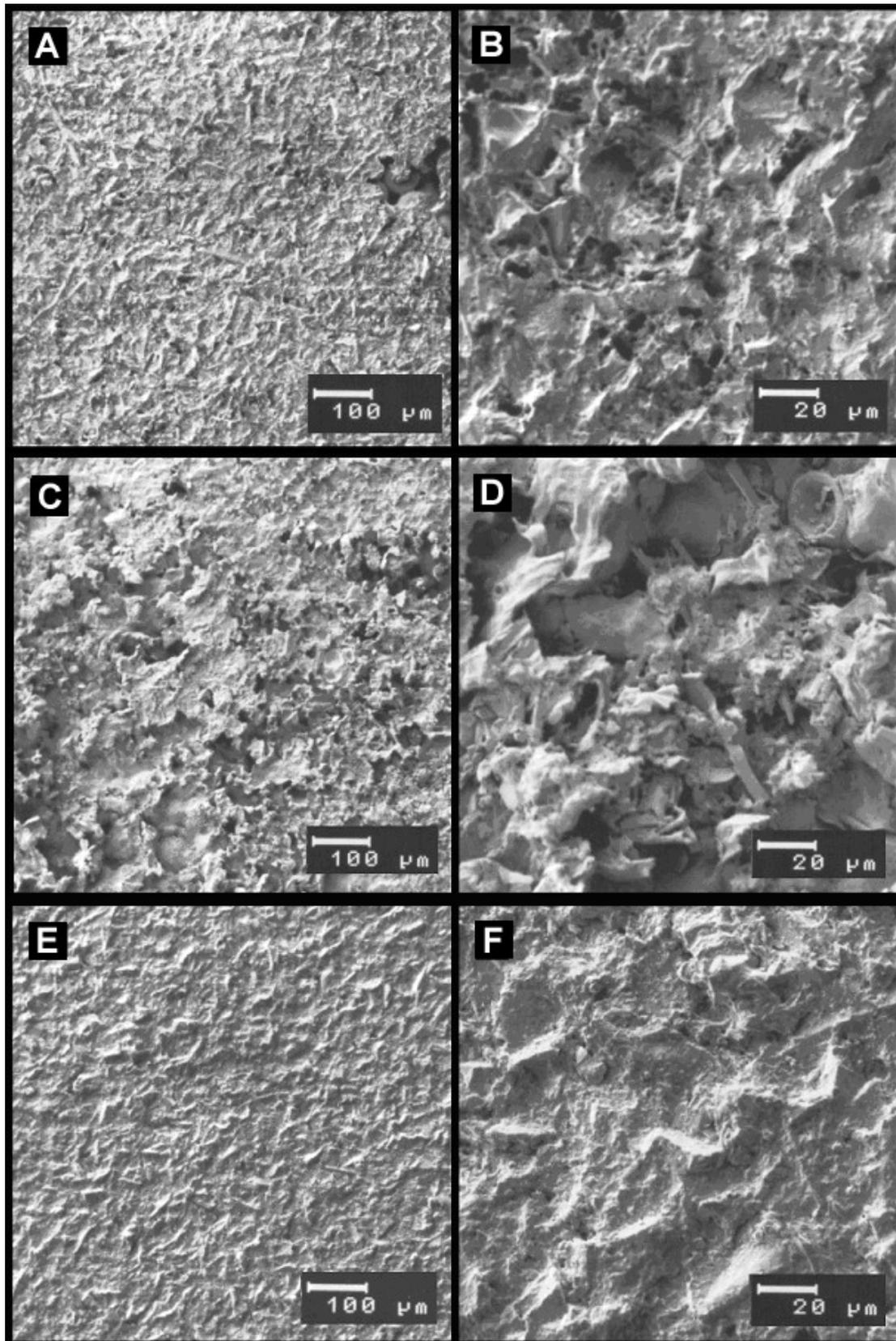


Abb. 10 : Biomet Bone Cement (A, B), mit HEMA-P modifizierter Biomet Bone Cement (E, F) und mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierter Biomet Bone Cement (C, D) nach künstlichem Alterungsprozess und durchgeführtem Zugversuch

4.2 Elutionsverhalten der PMMA-Zemente

Die einzelnen antibiotikahaltigen PMMA-Zemente wurden nach definierter Zeit in eine neue Auslagerungslösung gelegt. Diese bestand aus jeweils 5 ml PBS Puffer. Um die Menge des abgegebenen Antibiotikums quantifizieren zu können, mussten zuvor Eichgeraden im jeweils charakteristischen Absorptionsmaximum ermittelt werden (siehe Kap. 3). Gentamicin lag bereits im Refobacin Bone Cement als Pulver-Pulvermischung vor. In 40 g Pulver waren 0.5 g Gentamicin enthalten. Vancomycin lag als Vancomycinhydrochlorid vor. 40 g Pulver des jeweiligen Zementes wurden 1.03g Vancomycinhydrochlorid (1 g Vancomycin) untergemischt.

4.2.1 Elutionsverhalten der PMMA- Zemente ohne Antibiotikazusatz

Jeweils ein Prüfkörper wurde ohne Antibiotikazusatz ausgelagert, um mögliche UV-aktive Störfaktoren ausschließen zu können. Bei Messungen der Auslagerungslösungen im charakteristischen Extinktionsmaximum von Vancomycin (237 nm) wurden UV-aktive Substanzen ermittelt. Besonders hohe Konzentrationen wurden bei der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Variante festgestellt. Im Extinktionsmaximum von Gentamicin (332 nm), nach Derivatisierung der Auslagerungslösung, waren diese Substanzen nicht nachweisbar. Insofern mussten die Konzentrationen nur von den Absolutwerten der Vancomycinfreisetzung subtrahiert werden. Die einzelnen Abgabeverhalten der 3 Zemente bei 237 nm (Absorptionsmaximum von Vancomycin) sind in Abb. 11 graphisch dargestellt.

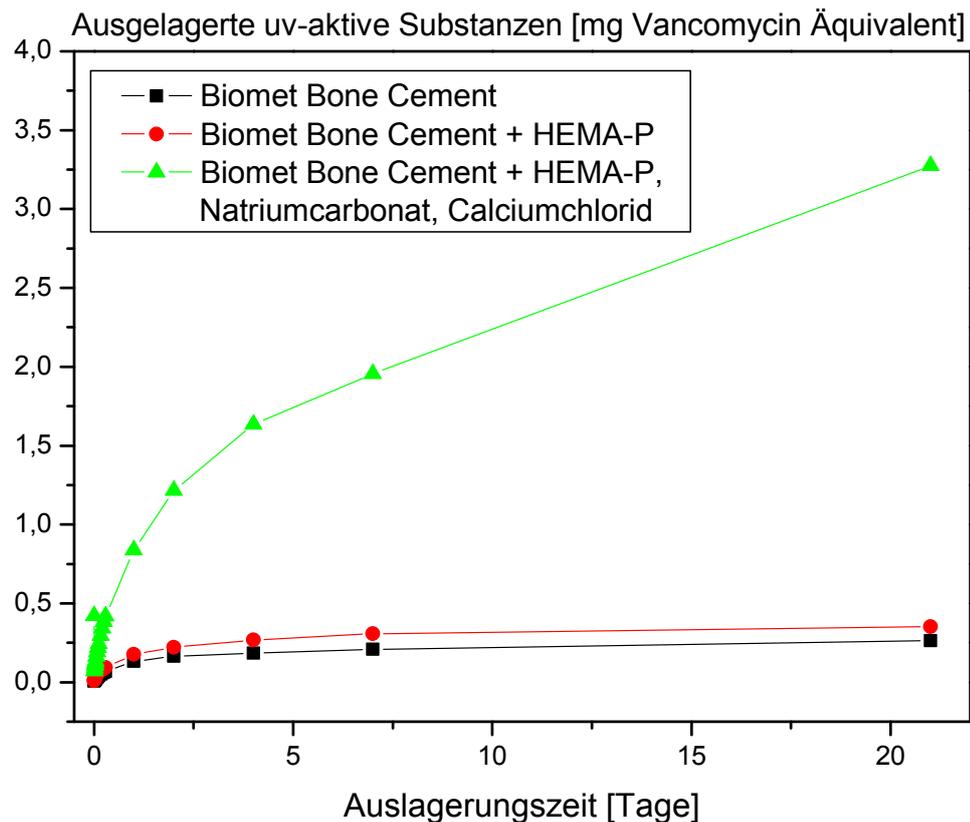


Abb. 11: Ausgelagerte UV-aktive Substanzen in mg Vancomycin Äquivalent des Biomet Bone Cements sowie der beiden Modifikationen bei 237nm

Zur genaueren Analyse der Störfaktoren wurden die drei Auslagerungslösungen jeweils von 800 bis 200 nm auf ihre Absorptionscharakteristika untersucht. Der herkömmliche Biomet Bone Cement zeigte ein Absorptionsmaximum bei 119 nm, der mit HEMA-P modifizierte Zement bei 221 nm. Im Wellenlängenbereich von Vancomycin und Gentamicin wurde wenig absorbiert. Die Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid hatte ihr Absorptionsmaximum bei 223nm und zeigte eine größere Absorption im Wellenlängenbereich von Vancomycin als die beiden anderen Zemente (Abbildung 12).

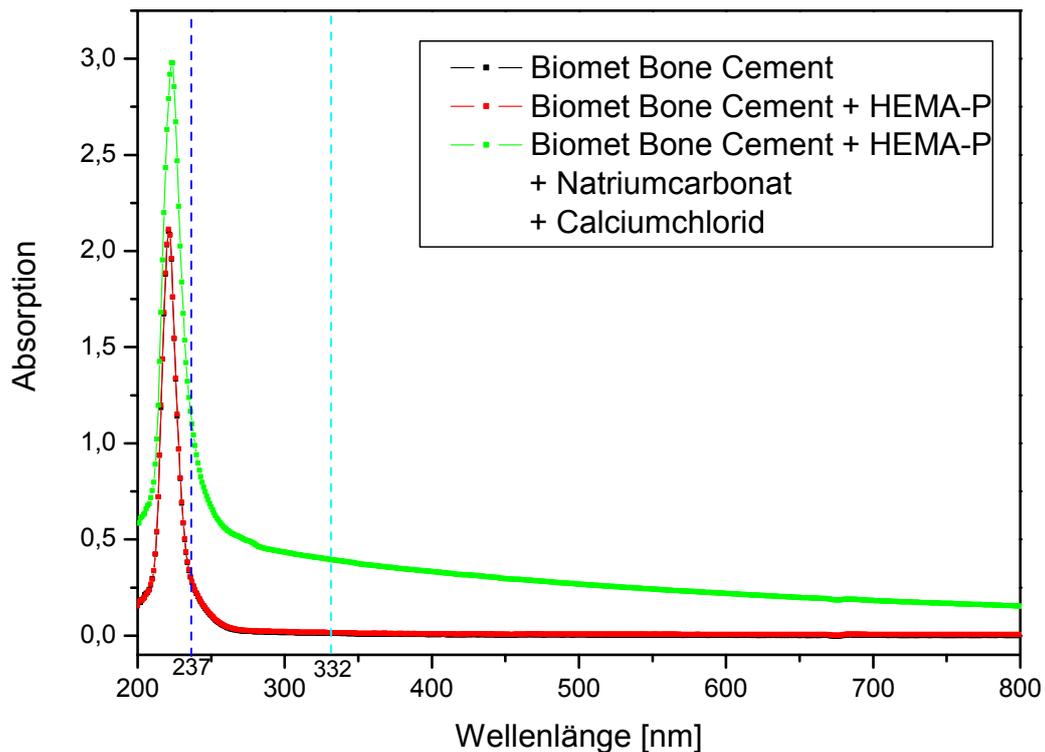


Abbildung 12: Absorptionscharakteristika der „Störfaktoren“ des Biomet Bone Cements, der Modifikation mit HEMA-P sowie der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid im Wellenlängenbereich zwischen 200 und 800 nm

In Abb. 12 ist deutlich erkennbar, dass im Absorptionsmaximum von Vancomycin (237 nm) eine größere Absorption stattfindet als im Absorptionsmaximum von Gentamicin. Da bei den Auslagerungsversuchen mit Gentamicin keine „Störfaktoren“ nachgewiesen werden konnten, ist anzunehmen, dass der Derivatisierungsvorgang die UV-aktiven Substanzen eliminierte. Nachfolgend wurde auch die im Methylmethacrylat enthaltene Methacrylsäure auf ihre Absorption zwischen 200 und 800 nm untersucht, um Rückschlüsse auf die möglichen ausgelagerten Substanzen zu erhalten. Methacrylsäure in Ethanol gegen Ethanol zeigte eine ähnliche Absorptionsbande wie die einzelnen Prüfkörper ohne Antibiotikazusatz.

4.2.2 Versuche zur Gentamicinfreisetzung der PMMA-Knochenzemente

Nach den ersten 10 Minuten lag die Gentamicinabgabe des Biomet Bone Cements bei durchschnittlich ca. 0.47 mg. Die Abgabemenge des mit HEMA-P modifizierten Zementes lag durchschnittlich bei ca. 0.42 mg in derselben Zeitspanne. Das gerings-

te Abgabeverhalten in den ersten 10 Minuten wurde bei dem mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zement ermittelt; der Abgabewert betrug lediglich durchschnittlich ca. 0.37 mg. In den folgenden 10 Minuten verlangsamte sich das Gentamicinabgabeverhalten der 3 Zemente deutlich. Der Biomet Bone Cement eluierte 0.076 mg, dies entspricht lediglich 16.2 Prozent der Abgabemenge der ersten 10 Minuten. Bei der Modifikation mit HEMA-P sank die Abgabemenge auf 16.8 Prozent, bei dem zusätzlich mit Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zement auf 12.4 Prozent der Abgabemenge der ersten 10 Minuten.

Auch noch nach einer Stunde lag die Abgabemenge des Biomet Bone Cements mit 10.9 Prozent über der Modifikation mit HEMA-P und mit 27.3 Prozent über der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid. Nach 5 Stunden Auslagerung zeigte der PMMA-Zement mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid erstmals einen höheren Gesamtabgabewert an Gentamicin als der mit nur HEMA-P modifizierte PMMA-Zement. Allerdings lag dieser immer noch unter dem Abgabewert des Biomet Bone Vergleichszements. Die einzelnen Abgabekurven sind bis zu einem Zeitraum von 500 Minuten in Abb.13 graphisch dargestellt.

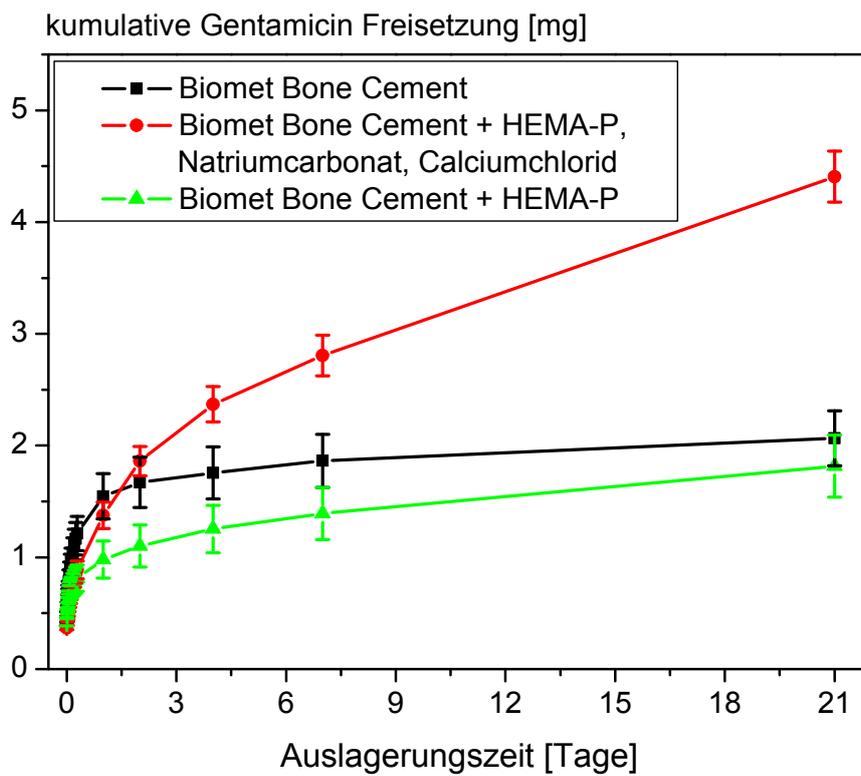
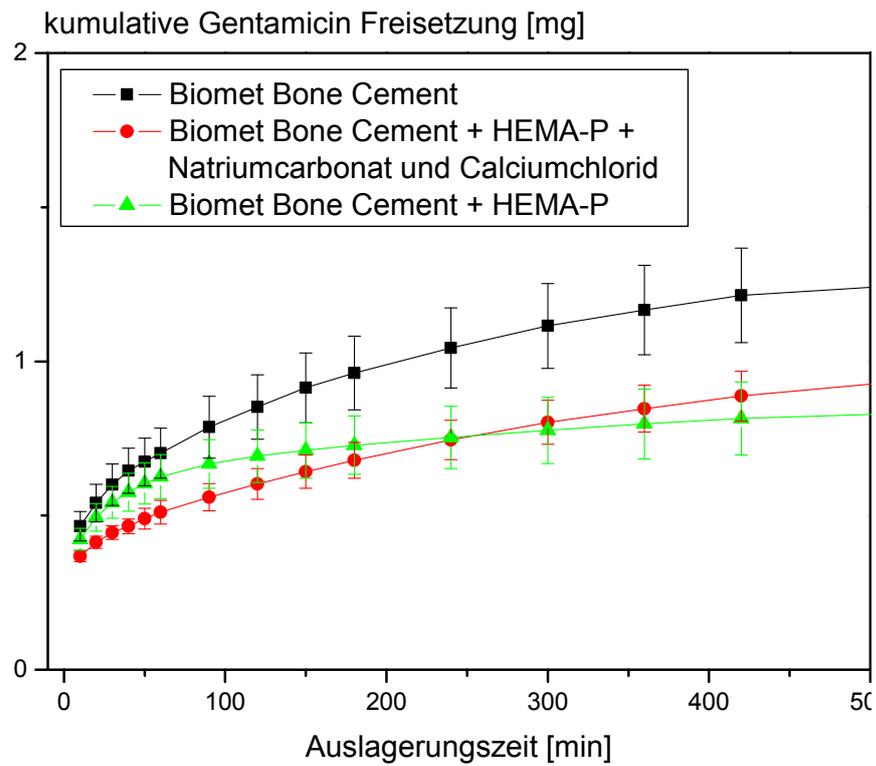


Abbildung 13 : Gentamicinfreisetzung in μg des Biomet Bone Cements sowie der beiden Modifikationen in den ersten 500 Minuten und über einen Zeitraum von 3 Wochen

Erstmals nach 48 Stunden lag der Gentamicinabgabewert des mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zements mit durchschnittlich ca. 1.86 mg über dem Wert des Biomet Bone Cements. Dieser hatte in den ersten 2 Tagen einen Abgabewert von durchschnittlich 1.67 mg. Nach 3 Wochen wurde der Auslagerungsversuch beendet. Der Biomet Bone Cement zeigte in diesem Zeitraum einen Gesamtabgabewert von durchschnittlich ca. 2.06 mg mit einer Standardabweichung von rund 0.25 mg. Ein geringerer Abgabewert wurde bei der mit HEMA-P modifizierten Variante ermittelt, er lag bei 1.81 mg mit einer Standardabweichung von ca. 0.28 mg. Der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Zement eluierte in oben genannter Zeitspanne ca. 4.41 mg an Gentamicin mit einer Standardabweichung von ca. 0.23 mg und lag mit diesem Abgabewert um einen Faktor von ca. 2.15 über dem Wert des Biomet Bone Cements und um ca. 2.43 über der Modifikation mit HEMA-P. Die einzelnen Werte sind in Abb. 13 graphisch dargestellt.

4.2.3 Versuche zur Vancomycinfreisetzung der PMMA-Knochenzemente

Die jeweiligen Zemente ohne Antibiotikazusatz zeigten Störfaktoren. Diese sind in Kapitel 4.2.1 graphisch dargestellt und wurden von den Absolutwerten subtrahiert.

Der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Zement zeigte während aller 19 Messungen das größte Abgabeverhalten. Dieses lag schon nach 10 Minuten mit durchschnittlich ca. 0.13 mg Vancomycinabgabe 1.63-fach über dem des mit HEMA-P modifizierten Zements (ca. 0.08 mg) und 2.2-fach über dem des Biomet Bone Vergleichszements (ca. 0.06 mg). Nach einer Stunde lag der Abgabewert des Biomet Bone Cements bei durchschnittlich 0.09 mg, der mit HEMA-P modifizierte Zement bei durchschnittlich ca. 0.11 mg und der zusätzlich mit Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Zement bei durchschnittlich ca. 0.25 mg. Abb.14 verdeutlicht die starke Zunahme der eluierten Vancomycinmenge in den ersten 500 Minuten des mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zements im Vergleich zu den beiden anderen Zementen.

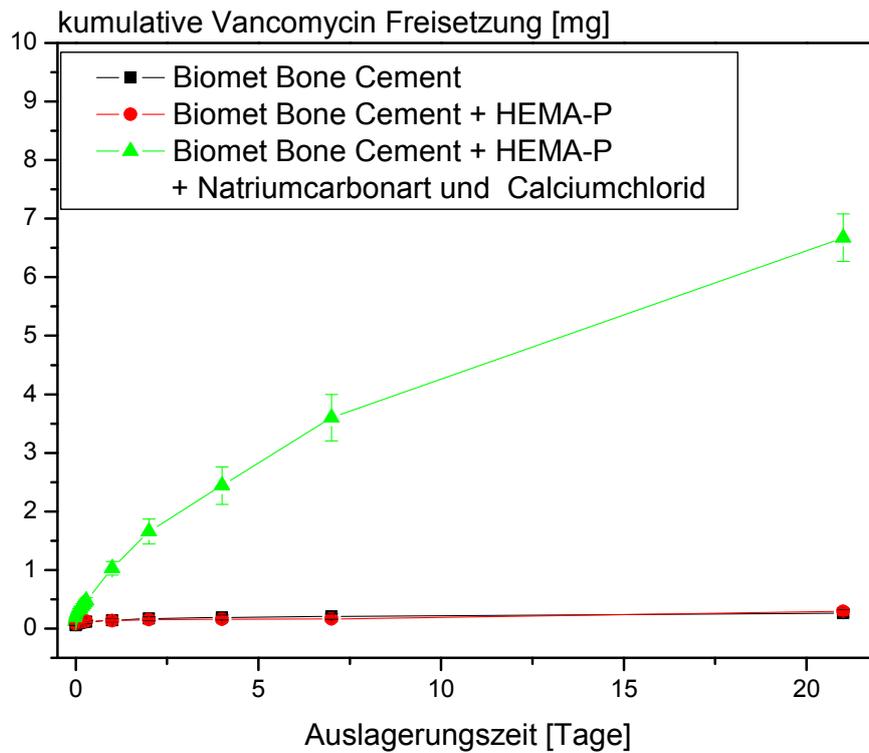
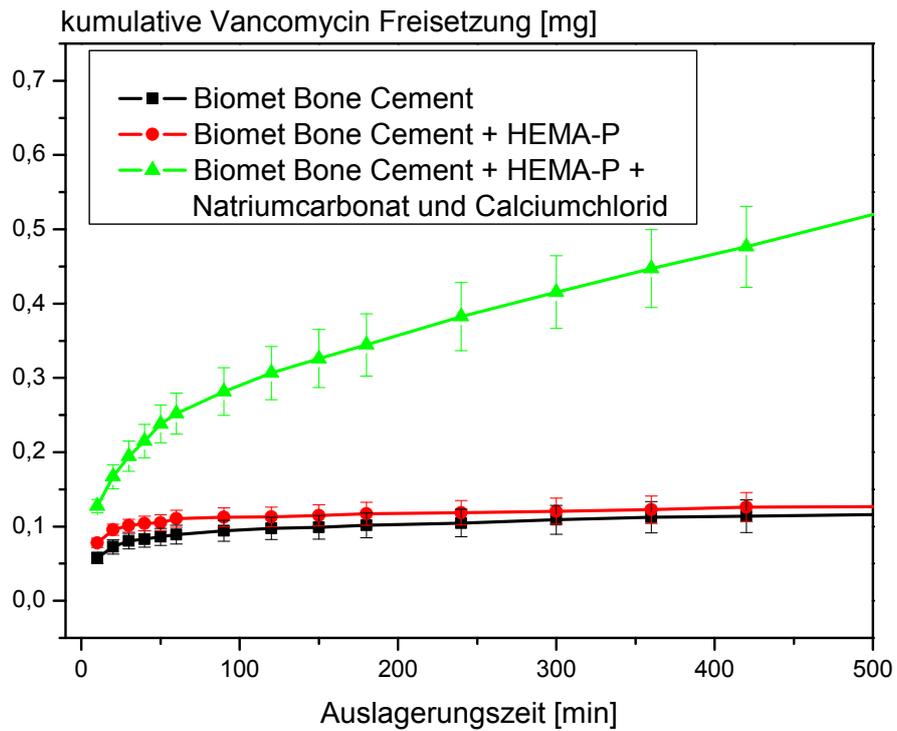


Abbildung 14 : Vancomycinfreisetzung des Biomet Bone Cements sowie der beiden Modifikationen während der ersten 500 Minuten und über einen Zeitraum von 3 Wochen

Nach 24 Stunden lag die Vancomycinabgabe des Biomet Bone Cements mit durchschnittlich 0.14 mg leicht über dem Abgabeverhalten des mit HEMA-P modifizierten Knochenzements. Dieser gab im selben Zeitraum 0.13 mg Vancomycin ab. Noch nach einer Woche zeigte der Biomet Bone Cement ein 1.26-fach höheres Elutionsverhalten als die Modifikation mit HEMA-P. Die letzten Messwerte wurden nach Ablauf von 3 Wochen erhoben. Das Abgabeverhalten von Vancomycin im Biomet Bone Cement lag bei ca. 0.26 mg und zeigte eine Standardabweichung von ca. 0.068 mg. Der mit HEMA-P modifizierte Zement eluierte in dieser Zeitspanne ca. 0.29 mg mit einer Standardabweichung von ca. 0.053 mg und lag somit am Ende des Versuches wieder über dem Wert des Biomet Bone Cements. Beeindruckend war nach Ablauf der ersten 500 Minuten das Vancomycinabgabeverhalten der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid. Abb. 14 zeigt anschaulich die stark steigende Abgabemenge dieses Zements im Vergleich zu den beiden anderen Zementen. Nach einer Woche lag der Abgabewert bei durchschnittlich ca. 3.6 mg und konnte bis zum Ende der Versuchszeit ca. 1.9-fach auf ca. 6.68 mg ansteigen. Die Standardabweichung dieses Zements lag bei 0.4 mg. Somit zeigte der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte PMMA-Zement ein ca. 25.7-fach höheres Elutionsverhalten als der Biomet Bone Cement und ein 23.03-fach höheres als der mit nur HEMA-P modifizierte Zement.

4.2.4 Elutionsverhalten von Gentamicin im Pastenzement

Der Pastenzement zeigte nach den ersten 10 Minuten eine Gentamicinfreisetzung von durchschnittlich ca. 0.36 mg. Verglichen mit dem Biomet Bone Cement sowie den beiden Modifikationen war dies der niedrigste Abgabewert. Nach 1½ Stunden lag die Gentamicinfreisetzung des Pastenzements über der des nur mit HEMA-P modifizierten Zements. Insgesamt war in den ersten 500 Minuten eine geringe Abnahme der Gentamicinabgabe festzustellen. Auch nach den ersten 500 Minuten blieb die Gentamicinabgabe hoch. Nach einer Woche zeigte dieser Zement höhere Durchschnittsabgabewerte als der Biomet Bone Cement. Die Abgabemenge lag nach dieser Zeitspanne bei 2.37 mg und konnte sich in den folgenden zwei Wochen ca. 1.6-fach erhöhen. Insgesamt setzte der Pastenzement ca. 4.14 mg Gentamicin frei, die Standardabweichung lag bei ca. 1.18 mg. Die einzelnen Werte sind in Abb. 15 graphisch dargestellt.

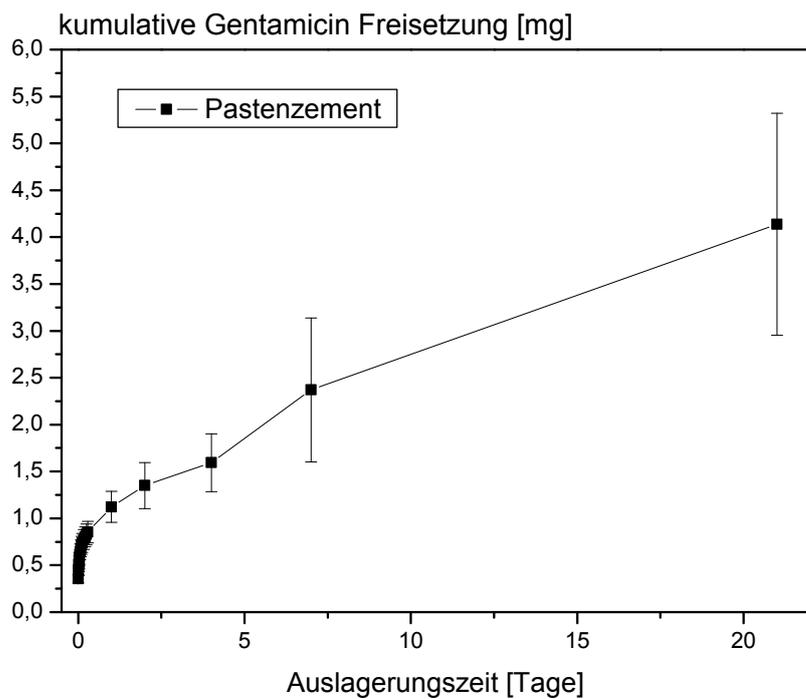
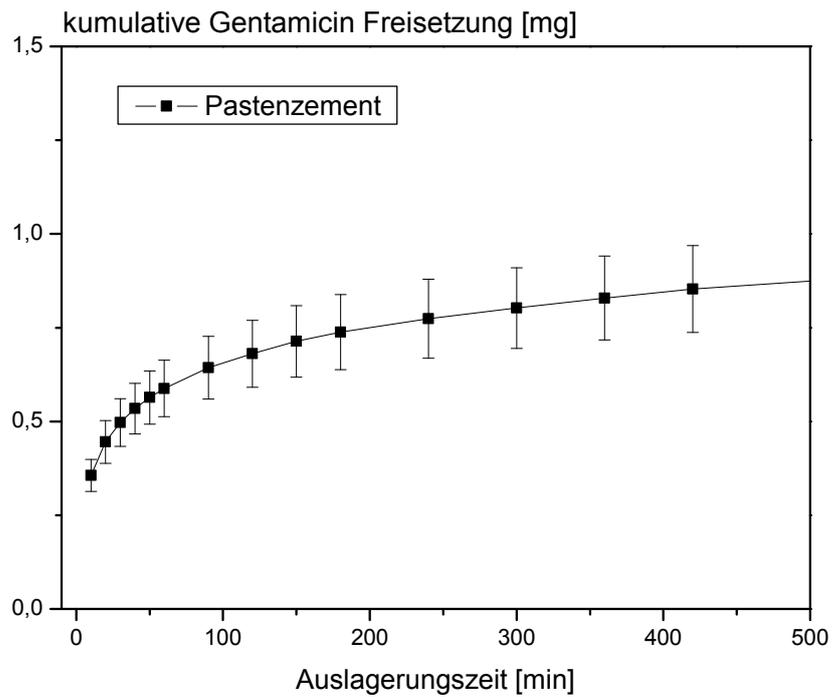


Abbildung 15: Gentamicinabgabe des Pastenzements in μg während der ersten 500 Minuten und über einen Zeitraum von 3 Wochen

4.2.5 Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung

Nach den Freisetzungsversuchen von Gentamicin und Vancomycin wurden die ausgelagerten Prüfkörper sowohl oberflächlich als auch im Querschnitt rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Zur Analyse des Querschnitts wurden die einzelnen Prüfkörper ca. eine Minute mit flüssigem Stickstoff behandelt und anschließend mit einem Seitenschneider zerbrochen. Zum Vergleich wurden erneut nicht ausgelagerte Zylinder der drei verschiedenen Zemente mit und ohne Antibiotika hergestellt und untersucht. Der herkömmliche auspolymerisierte und nicht ausgelagerte Biomet Bone Cement zeigt in 100-facher Vergrößerung (Abb. 16A) die einzelnen Perlpolymere, die auf der gesamten Oberfläche zu erkennen sind. In 500-facher Vergrößerung (Abb. 16A) sind die einzelnen Perlpolymere gut erkennbar. Sie besitzen alle eine verhältnismäßig glatte Oberfläche. Der mit HEMA-P modifizierte nicht ausgelagerte Zement zeigt in 100-facher Vergrößerung (Abb. 16B) eine weniger ausgeprägte Perlstruktur als in Abb. 16A. Es ist eine deutlich stärkere Vernetzung der PMMA-Partikel zu erkennen. Der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte nicht ausgelagerte Zement zeigt in 100-facher Vergrößerung ein sehr inhomogenes Bild mit großen Niveauunterschieden (Abb. 16C). Eine glatte Perlstruktur ist nicht mehr vorhanden. Besonders bei 500-facher Vergrößerung ist eine raue, kraterförmige Oberfläche zu erkennen. Diese scheint sich auf die Perlpolymere aufgelagert zu haben (Abb. 16C). Die Modifikation des Biomet Bone Zements mit Vancomycin und Gentamicin zeigt keine Änderung der Oberflächenstruktur durch Antibiotikazusatz (nicht dargestellt).

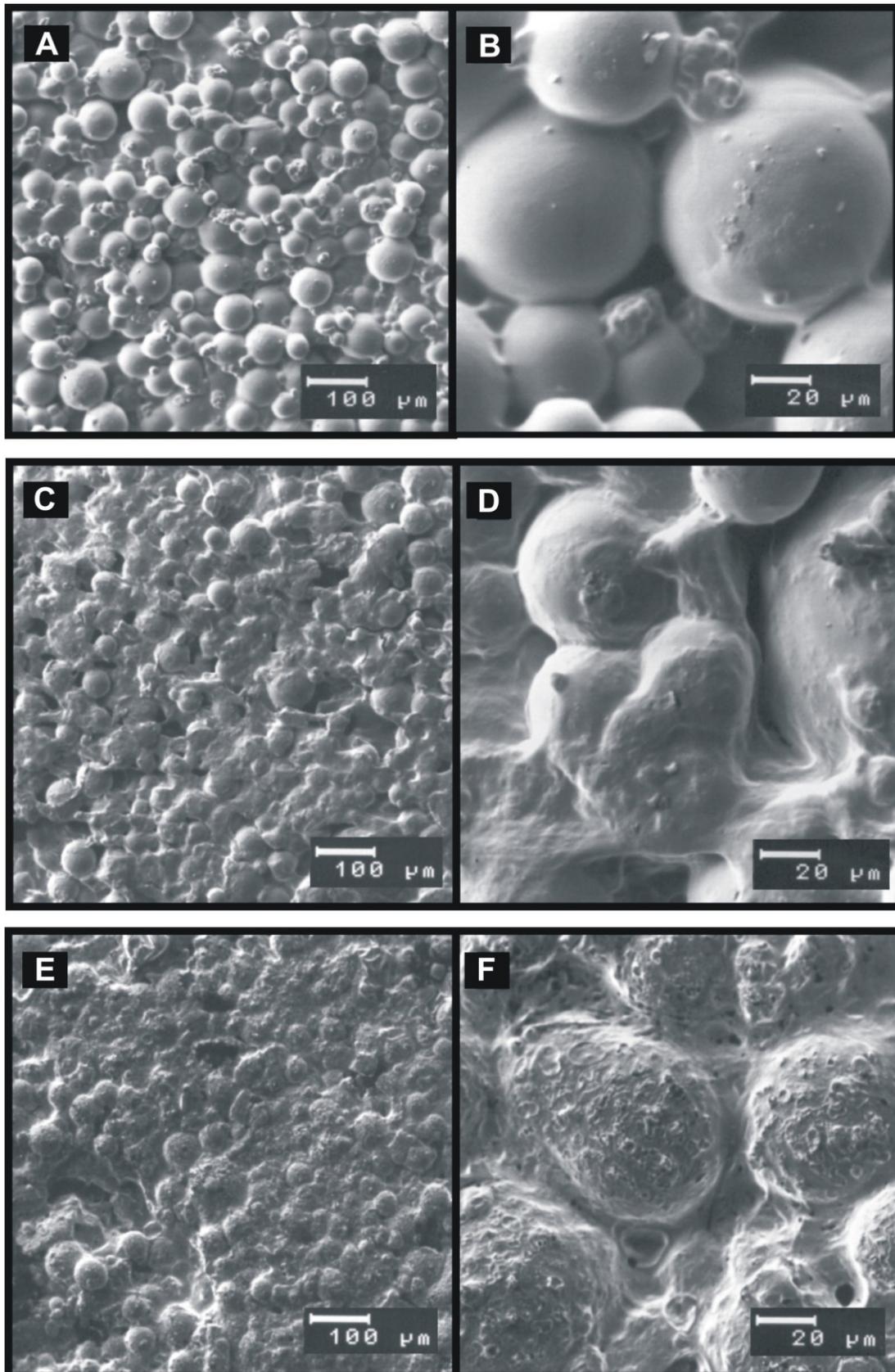


Abb.16 :Oberfläche des Biomet Bone Cements (A, B), des mit HEMA-P modifizierten Biomet Bone Cements (C, D) und des mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Biomet Bone Cements (E, F)

Abb. 17 zeigt dieselbe Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid nach 3-wöchiger Auslagerung in PBS. Die einzelnen Perlpolymere sind durch auskristallisierte Substanzen nur noch vereinzelt erkennbar.

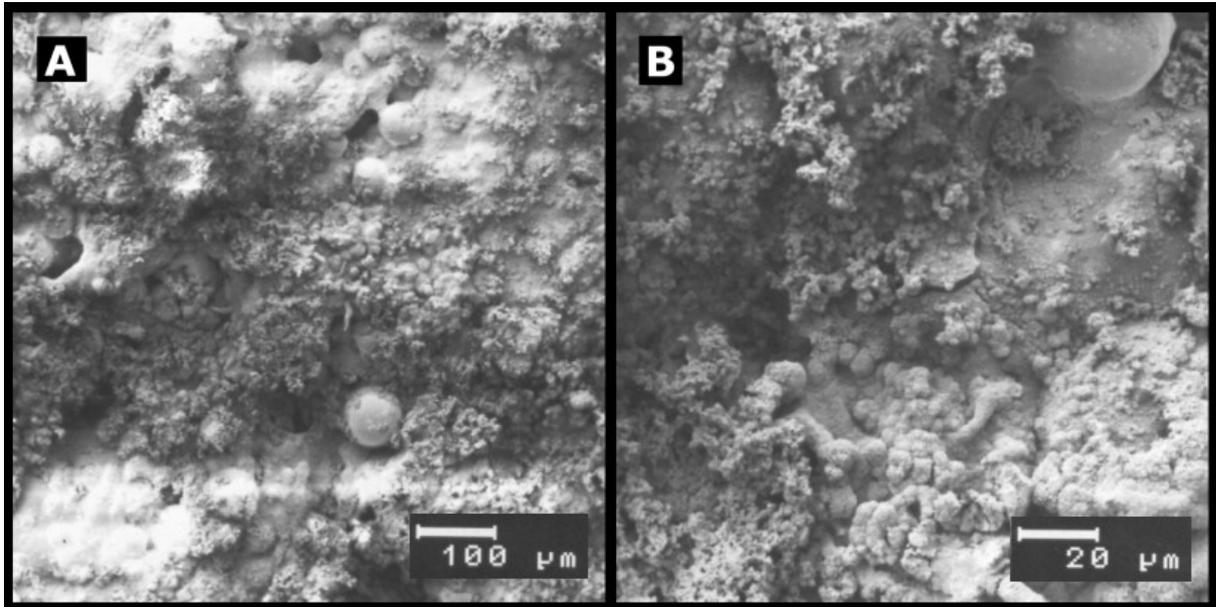


Abb.17 : 3 Wochen ausgelagerter mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierter Biomet Bone Cement in 100-facher und 500-facher Vergrößerung

In dem mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Biomet Bone Cement wurde in den rasterelektronischen Untersuchungen nach längerer Auslagerungszeit auskristallisierte Substanzen erkennbar. Um Rückschlüsse auf die Substanzen ziehen zu können, wurde ein XRD von dem modifizierten Zement sowohl nach 12 Stunden in PBS Puffer als auch nach 96 Stunden in PBS Puffer durchgeführt und diese miteinander verglichen (Abb. 18). Beide Röntgendiffraktogramme zeigten Beugungsreflexe von ZrO_2 . Das Röntgendiffraktogramm des 96 Stunden ausgelagerten modifizierten Biomet Bone Cements zeigte Reflexe bei $2\theta = 26, 29$ und 36° , die nicht zugeordnet werden konnten (Abb. 18).

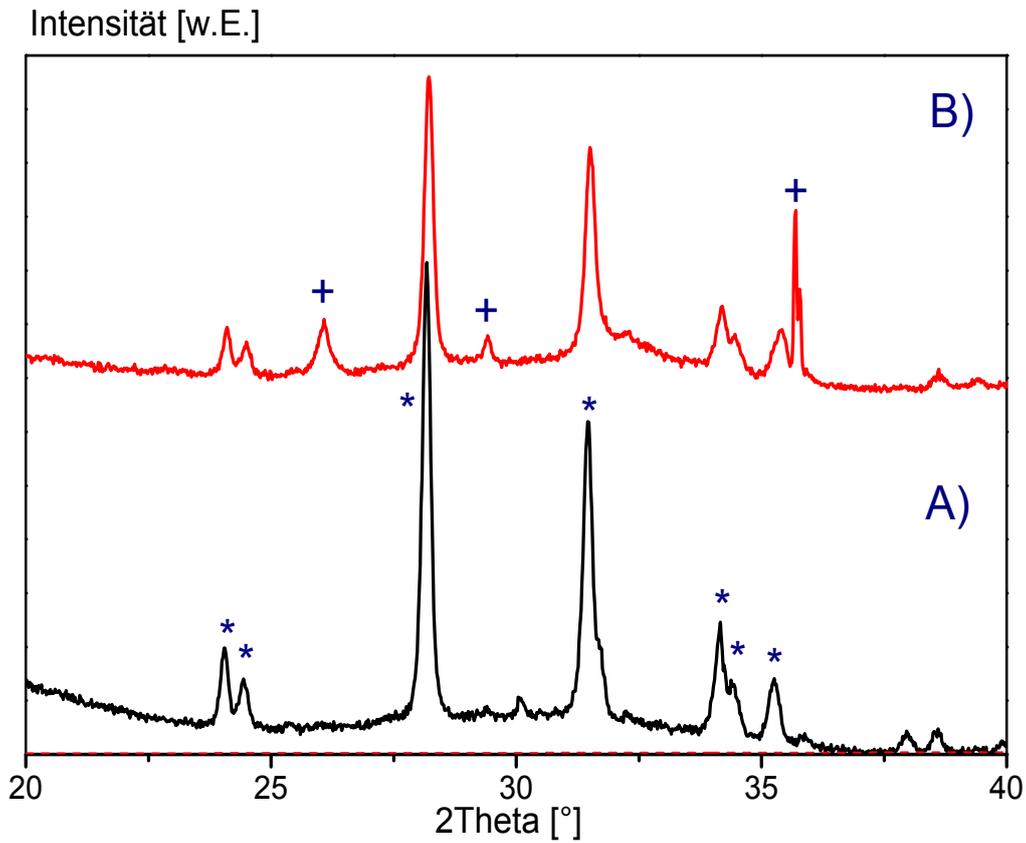


Abbildung 18: Röntgendiffraktogramme von PMMA Zement mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid A) 12h in PBS Puffer ausgelagert B) 96 h in PBS Puffer ausgelagert. *: Beugungsreflexe von ZrO_2 (PDF Nr. 00-037-1484; Baddeleyite, synthetisch), +: nicht zuzuordnende Reflexe

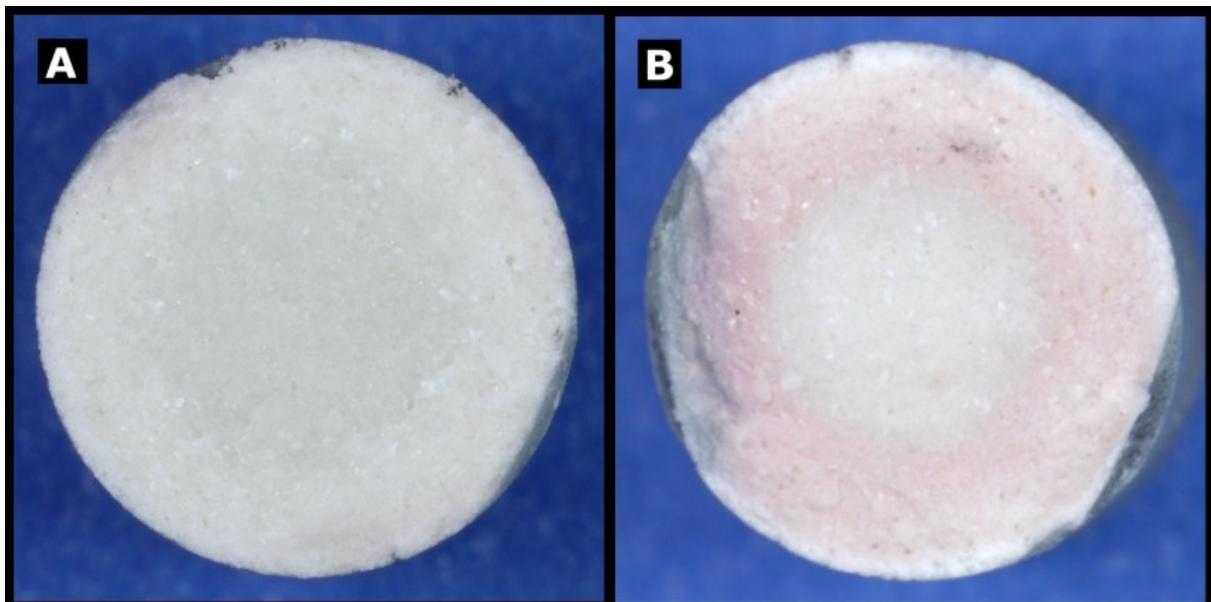


Abb.19 : Ausgelagerter mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierter Zement ohne (A) und mit Gentamicinzusatz (B).

In Abb. 19A und 19B sind die Bruchflächen der 3 Wochen in PBS ausgelagerten Zementzylinder als Fotografie nach Behandlung mit flüssigem Stickstoff und anschließendem Durchbruch zu sehen. Abb. 19A stellt dabei die Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid ohne Zugabe eines Antibiotikums dar, Abb. 19B denselben Zement versetzt mit Gentamicin. Die Aufnahmen zeigen in den Randbereichen einen etwa 2 mm verfärbten Ring. Auffällig ist die hellere Struktur der Randgebiete in dem Zementzylinder ohne Antibiotikum, wohingegen bei der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid mit Antibiotikum eine Rosa-färbung zu erkennen ist. Es scheint sich gerade in den Randgebieten entweder etwas gelöst oder chemisch umgewandelt zu haben. Insbesondere bei der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid mit Antibiotika hat sich in den Versuchen zur Freisetzungskinetik besonders viel Antibiotikum gelöst. Die Vermutung liegt nahe, dass sich gerade aus den Randgebieten des Prüfzylinders mehr Antibiotikum freigesetzt hat als aus dem inneren Kern.

Pastenzement

Abb. 20A und Abb. 20B zeigen den nicht ausgelagerten Pastenzement, Abb. 20C und Abb. 20D den ausgelagerten Pastenzement. Die Perlstruktur scheint nur geringfügig überlagert zu sein und ist noch gut zu erkennen. Bei der in PBS ausgelagerten abge bundenen Paste sind kleine Hohlräume erkennbar, die auf eine Auslösung schließen lassen. Abb. 20E und 20F zeigen Querschnitte des Pastenzements. Hierfür wurde zuvor der Zementzylinder mit flüssigem Stickstoff behandelt und anschließend mit einem Seitenschneider zerbrochen. Abb. 20E zeigt den nicht ausgelagerten Pastenzement, Abb. 20F den Pastenzement nach 3-wöchiger Auslagerung. Im gebrochenen Querschnitt zeigt der nicht ausgelagerte Pastenzement eine porösere Oberflächenstruktur als dies in der Oberflächenanalyse zu erkennen war (siehe Abb. 20A und B). Die Perlenstruktur ist nur noch schwach zu erkennen. Sowohl im äußeren als auch im inneren Bereich des Zements sind keine Verfärbungen erkennbar. Dahingegen sind im ausgelagerten Zement im äußeren Bereich ringförmige Verdunkelungen sichtbar.

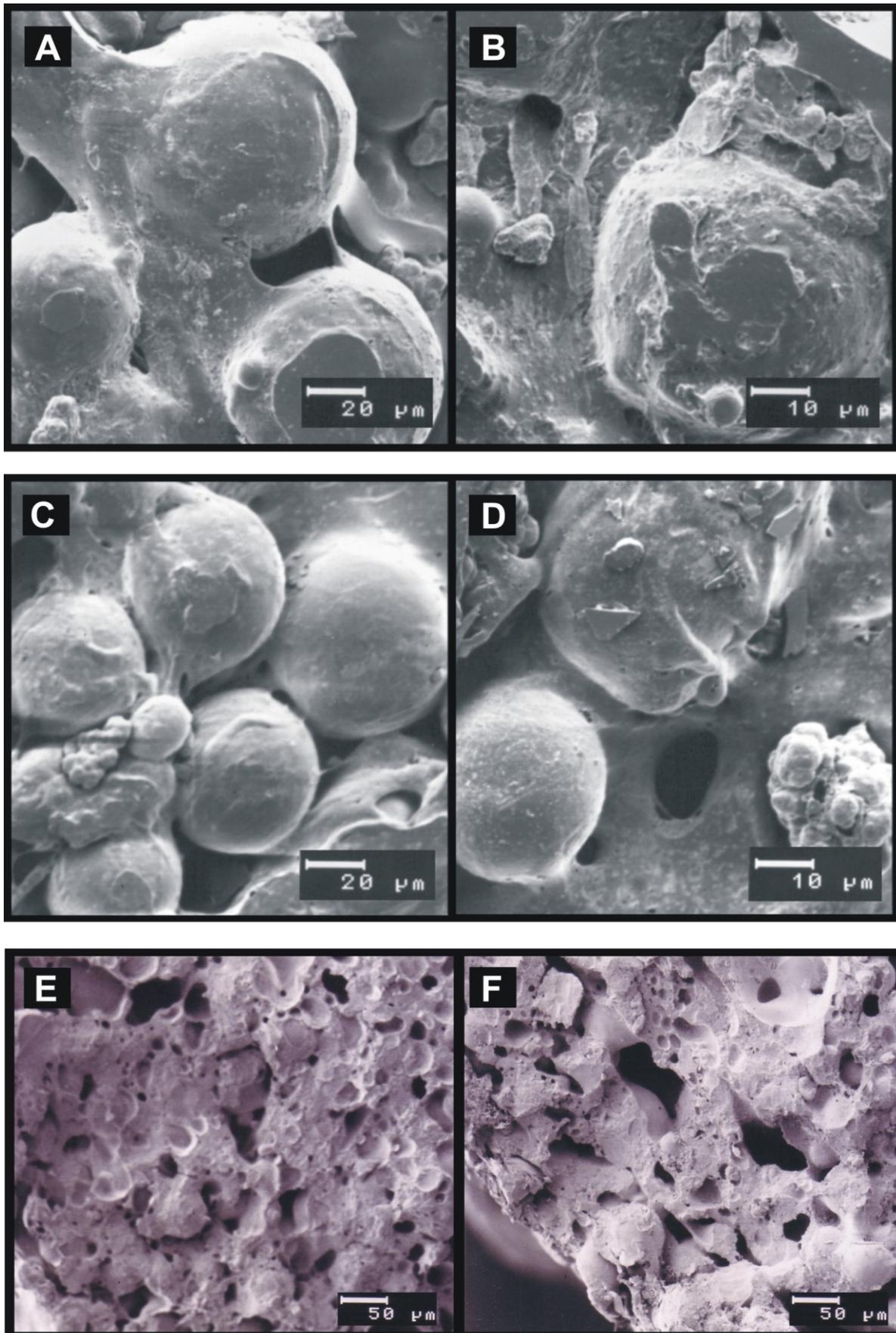


Abb. 20: Oberfläche des nicht ausgelagerten gentamicinhaltigen Pastenzements (A;B), des 3 Wochen ausgelagerten gentamicinhaltigen Pastenzements (C,D), Querschnitt des nicht ausgelagerten (E) und ausgelagerten (F) Pastenzements

5. DISKUSSION

Ziel dieser Arbeit war die Prüfung zweier modifizierter PMMA-Knochenzemente auf deren Verbundfestigkeit mit Edelstahl sowie der Antibiotikafreisetzung. Zusätzlich wurde das Antibiotika-Abgabeverhalten eines neuentwickelten Pastenzementes getestet. Als Vergleich diente herkömmlicher Biomet Bone Cement. Versuche zur Ermittlung der mechanischen Kennwerte von antibiotikahaltigen Zementen wurden in dieser Arbeit nicht durchgeführt. Die in der Literatur angegebene Obergrenze von 4 g Antibiotikum zu 40 g Polymer^[14] wurde in den Freisetzungsversuchen nicht überschritten. Es ist anzunehmen, dass sich die mechanischen Eigenschaften des Zements mit Antibiotika nur geringfügig verschlechtern^[14,99,100]. Monomere und Polymere wurden vor Gebrauch gekühlt gelagert. Dieses führt zu einer Reduzierung von Porenanzahl und Porenvolumen^[18]. Im Zement eingeschlossene Poren können Ausgangspunkt für Ermüdungsbrüche sein^[44]. Eine weitere Reduzierung der Porosität wäre durch Verwendung eines Vakuummischgerätes möglich gewesen und hätte die mechanischen Eigenschaften der Zemente vermutlich verbessert^[45]. Allerdings wäre durch Verwendung eines Vakuummischgerätes mit einer reduzierten Antibiotikafreisetzung zu rechnen gewesen^[76].

5.1 Verbundfestigkeit Knochenzement – Edelstahl

Übliche Verfahren zur Ermittlung der Klebefestigkeit zwischen Metall und Kunststoff sind die Zug-, Biege-, Druck-, Scher-, Druckscher- sowie Zugscherfestigkeit^[46]. Sowohl mechanische, als auch physikalische Verankerungsmechanismen sichern unter physiologischen Bedingungen aufgrund der Hydrolyseanfälligkeit eines solchen Verbundes lediglich eine primäre Spaltfreiheit. Durch die Wasseraufnahmefähigkeit von Kunststoffen und den Dipol-Charakter der Wassermoleküle konkurrieren sie so mit den adhäsiven Bindungen der Kunststoffmoleküle um die Bindungen an die Metalloberfläche^[46]. Um die Hydrolyseanfälligkeit eines Metall-Kunststoff-Verbunds zu reduzieren, werden verschiedene Haftvermittlersysteme verwendet. Sie sollen temperatur- und feuchtigkeitsbedingte Volumenänderungen kompensieren und schließlich eine Spaltbildung reduzieren.

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, einen hydrolysestabilen Metall-Kunststoff-Verbund zu erreichen. Erstens: der Haftvermittler wird direkt auf die Metalloberfläche aufgetragen. Vorteil dieses Verfahrens sind die verhältnismäßig hohen Festigkeitswerte, die in der Literatur angegeben werden ^[116,117]. Die Anwendbarkeit eines solchen Haftvermittlersystems muss aber einfach und praktikabel sein. Die einfachste Lösung wäre für den Operateur ein fertig mit Haftvermittler beschichtetes und bereits sterilisiertes Implantat. Problematisch dabei ist ein möglicher Verlust der Haftvermittlerqualität, der sich durch die Lagedauer des mit Haftvermittler beschichteten, sterilisierten und bereits verpackten Implantats sowie durch den Sterilisationsprozess an sich ergeben kann. Alternativ müsste die Prothese unter sterilen Bedingungen während der Operation mit dem Haftvermittler beschichtet werden; dieser Prozess stellt die praktische und einfache Handhabung in Frage. Zweitens: die Zugabe des Haftvermittlersystems wird dem Zement direkt beigefügt. Dieses Vorgehen scheint wesentlich anwendungsfreundlicher.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Biomet Bone Cement mit HEMA-P, einem aus der Zahnmedizin bekannten Haftvermittler, modifiziert. Ein weiterer Zement wurde zusätzlich mit Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifiziert. Diese Modifikation führt unter in-vivo Bedingungen vermutlich zu einer erhöhten Calciumabgabe an der Knochengrenzfläche, so dass der Knochen besser ans Implantat anwachsen kann. Dies bewirkt eine erhöhte Sekundärstabilität. Natriumcarbonat hat die Aufgabe, den im Entzündungszustand niedrigen pH-Wert anzuheben.

Eine Annäherung an physiologische Bedingungen stellen beispielsweise Auslagerungen in PBS Puffer sowie Temperaturlastwechsel dar. Auf Grund der gleichbleibenden Körpertemperatur, der orthopädische Hüftzemente ausgesetzt sind, wurden auch die Prüfkörper in gleichbleibend heißen PBS Puffer ausgelagert. Die Temperatur betrug 70 °C bei den mechanischen Versuchen, um einen künstlichen Alterungsprozess zu erzeugen. Die Klebefestigkeit ist unter anderem abhängig von dem Verbundsystem, der verwendeten Legierung, der Vorbehandlung der Legierung, dem Kunststoff sowie der jeweiligen Belastung und Alterung. Ein Vergleich der Absolutwerte von Studien untereinander ist nur bedingt möglich, da sich einzelne Parameter in den Experimenten unterscheiden ^[46].

Die Klebefestigkeit wurde im Rahmen dieser Arbeit mit zwei verschiedenen Methoden statisch untersucht. Zum einen wurden Edelstahlzylinder mit Edelstahlplatten in einer speziellen Vorrichtung senkrecht mit dem jeweiligen Zement verklebt, um die Zugfestigkeit ermitteln zu können. Zum anderen wurden Edelstahlzylinder in einen Polymermantel des jeweiligen Zementes einzementiert, um die Zugscherfestigkeit ermitteln zu können. Bei beiden Versuchen erfolgten Messreihen nach 24 Stunden Aushärtung in Raumtemperatur und nach 3 Wochen Lagerung in 70 °C warmem PBS Puffer.

Sowohl die Zugfestigkeitswerte als auch die Zugscherfestigkeitswerte waren bei dem PMMA-Zement mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid verglichen mit den beiden anderen Zementen am niedrigsten. Die primäre Haftstabilität dieser Modifikation lag bei ca. 3.64 MPa (Zugfestigkeit senkrecht verklebter Edelstahl-Prüfkörper), beziehungsweise bei ca. 9.75 MPa (Zugscherfestigkeit). Verglichen mit dem Biomet Bone Cement ist eine Abnahme der initialen Zugkräfte um ca. 15 Prozent sowie eine Abnahme der initialen Zugscherkräfte um ca. 19 Prozent zu verzeichnen. Die Zugfestigkeitswerte nach 15-tägiger Alterung in 70 °C heißem PBS Puffer konnten nicht ermittelt werden, da sich bereits in dieser Zeitspanne alle Edelstahlplatten von den Edelstahlzylindern gelöst hatten. Es ist anzunehmen, dass die Hydrolyseanfälligkeit dieses Kunststoff-Metall-Verbundes sehr groß ist.

Die im Polymermantel eingebetteten Edelstahlzylinder zur Bestimmung der Zugscherkräfte lösten sich im Laufe des Alterungsprozesses nicht. Ursache hierfür ist vermutlich der relativ dicke Polymermantel, der die hydrolytische Schwächung des Metall-Kunststoff-Verbunds verringerte. Die Zugscherkräfte nach dem Alterungsprozess lagen bei ca. 3.4 MPa, 48 Prozent unter den Zugscherkräften des gealterten Biomet Bone Cements. Während durch den Alterungsprozess die Zugscherkräfte des Referenzzements um ca. 34 Prozent reduziert wurden, zeigte der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Zement eine Reduktion von ca. 65 Prozent. Der modifizierte PMMA-Zement mit HEMA-P zeigte initial ähnliche Zug- und Zugscherkräfte wie der Referenzzement. Nach dem künstlichen Alterungsprozess lagen die Zugkräfte ca. 47 Prozent und die Zugscherkräfte ca. 13 Prozent über den Werten des Biomet Bone Cements.

In der Literatur sind ähnliche Zugscherkräfte beschrieben. Kilicoglu et al. bestimmten die Zugscherkräfte verschiedener PMMA Knochenzemente mit und ohne Antibiotikazusatz. Die Zemente ohne Antibiotikazusatz zeigten im Durchschnitt Zugfestigkeitswerte von ca. 12.28 MPa mit einer Standardabweichung von ca. 3.55 MPa ^[100]. Der Biomet Bone Cement, der als Referenzzement diente, zeigte nahezu identische Zugscherkräfte; diese lagen nur 1.5 Prozent unter dem oben genannten Wert. Die durchgeführten Zugscherversuche aller Zemente zeigten eine geringe Standardabweichung von knapp 8 Prozent. Dieser Wert lag deutlich unter der Standardabweichung der von Kilicoglu et al. durchgeführten Versuche. Diese lag bei fast 30 Prozent.

In der Literatur beschriebene Versuche, bei denen der Haftvermittler zuvor auf die Metalloberfläche aufgetragen wurde, zeigten eine deutlich höhere Hydrolysestabilität des Metall-Kunststoff-Verbundes. Mit der Anwendung eines Silan - Haftvermittlersystems gelang es beispielsweise Wirtz et al. und Fischer et al., die Zugkräfte von Co-Cr-PMMA Prüfkörpern nach einem Alterungsprozess von 30 Tagen mit lediglich einer Reduktion von ca. 6,3 Prozent zu stabilisieren ^[116,117].

Auffallend waren neben den geringen Zugfestigkeitswerten auch die hohen Standardabweichungen bei den Zugfestigkeitsversuchen. In wiederholten Versuchsreihen war trotz exakter Verklebung und genauer Prüfung das Auftreten von Schälkräften nicht zu verhindern.

5.2 Antibiotikafreisetzung aus den Zementen

Zur Ermittlung des Antibiotikafreisetzungsverhaltens der jeweiligen Zemente wurden Zementzylinder hergestellt und diese in 37 °C warmem PBS Puffer gelagert. Nach definierter Zeit wurden die Zylinder in neue mit PBS Puffer gefüllte Gefäße gewechselt. Die Antibiotikamenge der PBS Lösungen wurde mit dem UV-Vis Spektrometer quantifiziert. Prüfkörper ohne Antibiotikazusatz wurden ebenfalls ausgelagert. Diese zeigten UV-aktive Substanzen im Absorptionsmaximum von Vancomycin. In dieser Arbeit konnte nicht geklärt werden, um welche Faktoren es sich hierbei handelt. Der Biomet Bone Cement sowie die beiden Modifikationen zeigten innerhalb der ersten

Stunden hohe Freisetzungsraten. Nach diesen initial hohen Abgabewerten zeigte sich bei dem Biomet Bone Cement und der Modifikation mit HEMA-P ein deutlicher Abfall der Antibiotikaabgabemenge. Die Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid zeigte auch eine Abnahme der Antibiotikaabgabemenge, allerdings in geringeren prozentualen Umfang. Die Gentamicinabgabe des Biomet Bone Cements lag nach 10 Minuten Auslagerungszeit mit 0.465 mg deutlich über der Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid. Auch der mit HEMA-P modifizierte Zement zeigte in derselben Zeitspanne einen höheren Wert. Noch nach einem Tag lag die Gentamicinabgabe des Biomet Bone Cements über dem Wert des mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zements. Erst nach 2 Tagen Auslagerungszeit konnte ein höherer Abgabewert bei dem mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zement nachgewiesen werden. Nach 3 Wochen lag die Gesamtabgabe des Biomet Bone Cements bei ca. 2.7 mg, der mit HEMA-P modifizierte Zement gab ca. 1.8 mg ab und derjenige mit zusätzlich Natriumcarbonat und Calciumchlorid eluierte innerhalb der 3 Wochen 4.4 mg Gentamicin. Im Gegensatz zur Gentamicinabgabe lag die Vancomycinabgabe des Zementes mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid schon nach 10 Minuten Auslagerungszeit über dem Abgabewert des Biomet Bone Cements und der Modifikation mit HEMA-P. Auch bei dem Abgabeverhalten von Vancomycin des Biomet Bone Cements und der Modifikation mit HEMA-P wurde nach einem initial hohen Freisetzungverhalten ein deutlicher Abfall von freigesetztem Vancomycin ersichtlich. Wie schon bei dem Auslagerungsversuch mit Gentamicin zeigte die Modifikation mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid auch in Bezug auf Vancomycin noch nach einer Woche ein hohes Abgabeverhalten. Die Abgabewerte von Vancomycin und Gentamicin der jeweiligen Zemente sind in Prozent in Tabelle 2 und 3 dargestellt.

Tabelle 4: Gentamicin- und Vancomycinfreisetzung der Modifikationen sowie des Biomet Bone Cements

Zeit	Kumulative Gentamicinfreisetzung [%]		
	Biomet Bone Cement	Biomet Bone Cement und HEMA-P	Biomet Bone Cement, HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid
1h	6.56±0.76	5.8±0.66	4.87±0.37
24h	14.45±1.9	9.09±1.53	13.13±1.12
48h	15.6±2.11	10.02±1.75	17.76±1.25
1 Woche	17.41±2.23	12.89±2.17	26.77±1.73
3 Wochen	19.29±2.3	16.83±2.59	42.05±2.18
Kumulative Vancomycinfreisetzung [%]			
1h	0.41±0.06	0.49±0.05	1.15±0.13
24h	0.66±0.14	0.6±0.12	4.69±0.53
48h	0.79±0.16	0.66±0.13	7.55±0.97
1 Woche	0.97±0.21	0.73±0.18	16.41±1.8
3 Wochen	1.22±0.32	1.3±0.23	30.39±1.84

Sowohl bei dem Biomet Bone Cement, als auch bei der Modifikation mit HEMA-P ist davon auszugehen, dass der größte Anteil an Antibiotikum, das dem Zement untergemischt worden ist, nicht freigesetzt wird. Die Abgabekurven der beiden Zemente verlaufen besonders zum Ende des Experimentes flach. Dieses Abgabeverhalten wurde in der Literatur schon häufig beschrieben. Schiefer et al. konnten in dem Knochenzement *Versabond* bereits nach 2 Stunden einen starken Rückgang der Gentamicin-Freisetzung beobachten. Von der zweiten bis sechsten Stunde verminderte sich die Freisetzungsmenge um ein Zwanzigstel der Menge des Zeitintervalls von 0.5 bis 2 Stunden ^[89]. Dieser deutliche Abgaberückgang von Gentamicin nach bereits 2 Stunden konnte allerdings in dieser Arbeit bei allen Zementen nicht festgestellt werden. Van de Belt et al. ^[90] zeigten in einer in-vitro Studie, dass nur 5-8 Prozent aus einem mit Gentamicin angereicherten PMMA-Knochenzement abgegeben werden. Da die Antibiotikaabgabemenge eines Zementes auch von der Zementoberfläche abhängig ist, scheint ein Vergleich mit oben genannten Versuchen fragwürdig. Auffällig jedoch war die hohe Abgabemenge bei allen geprüften Zementen in dieser Arbeit. Selbst der Biomet Bone Zement hatte bereits nach 3 Wochen ca. 1/5 (19.3 Prozent) seiner Gesamtmenge an Gentamicin abgegeben, der mit HEMA-P modifizierte Zement nach Ablauf der 3 Wochen ca. 16.8 Prozent. Bei beiden Zementen flachte die Abgabekurve stark ab, so dass nach 3 Wochen keine große

Gentamicinabgabe mehr zu erwarten gewesen wäre. Der Zement mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid gab innerhalb der 3 Wochen 42 Prozent seiner ursprünglichen Gesamtmenge an Gentamicin ab. Auffällig bei diesem Zement ist neben der großen Abgabemenge ein bis zum Ende der Beobachtungszeit steiler Verlauf der Abgabekurve. Betrachtet man die in der Literatur als entscheidend angesehene Zeitspanne zwischen der zweiten und fünften postoperativen Stunde zur Verhinderung der Ausbreitung einer bakteriellen Infektion ^[69], muss der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Zement bezogen auf Gentamicin und Vancomycin unterschiedlich bewertet werden. Während das Vancomycinabgabeverhalten des oben genannten Zementes bereits nach den ersten 10 Minuten über dem des Biomet Bone Cements und dem des nur mit HEMA modifizierten Zement lag und insgesamt eine steilere Abgabekurve zu verzeichnen war, lag das Gentamicinabgabeverhalten in dieser Zeitspanne unter dem des Biomet Bone Cement. Auch das Elutionsverhalten des Pastenzementes zeigte in dieser Zeitspanne geringere Abgabewerte an Gentamicin als der Biomet Bone Cement.

5.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse / weiterführende Studien

Die in dieser Arbeit durchgeführten Zug- und Zugscherversuche erlauben lediglich eine Aussage über den statischen Metall-Kunststoff-Verbund in-vitro. Der Zusatz an HEMA-P zum Biomet Bone Cement löste eine geringfügige Steigerung der primären Haftstabilität und eine geringere Hydrolyseanfälligkeit aus. Ein weiterer Zusatz von Natriumcarbonat und Calciumchlorid reduzierte hingegen die primäre Haftstabilität und steigerte die Hydrolyseanfälligkeit des Biomet Bone Cements. Ein mögliches Anwachsen von Knochensubstanz durch Calciumchlorid sowie die pH-Wert-Erhöhung durch Natriumcarbonat könnte die sekundäre Haftstabilität erhöhen. Eine oberflächliche Mineralisationsbildung wurde in den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen deutlich. Dies bedarf weiterer Untersuchungen.

Ebenfalls wurden durch die Zug- und Zugscherversuche unregelmäßige Dauerbelastungen, wie sie etwa beim Gehen oder Laufen mit orthopädischen Implantaten auftreten, nicht erfasst. Grundsätzlich ist zwar davon auszugehen, dass erhöhte statische Kräfte zu einer erhöhten Wechselbelastung führen. Die in der Literatur be-

schriebenen Versuche widmen sich allerdings fast ausschließlich statischen Belastungen des Kunststoff-Metall-Verbundes, so dass eine solche Vermutung noch zu verifizieren wäre. Insofern sollten dynamische Wechselbelastungen das Ziel künftiger Studien sein. T. Mumme et al. verglichen silikatisierte / silanisierte mit unbehandelten Implantatoberflächen. Diese Femurschaftimplantate wurden in künstlichen Knochen einzementiert und dynamisch nach DIN-ISO-Norm belastet. Die silikatisierten / silanisierten Implantatoberflächen wiesen deutlich weniger Spalt- und Rissbildungen auf ^[118]. In weiterführenden Untersuchungen müssten vergleichbare Untersuchungen für die zwei modifizierten Zemente und den herkömmliche Biomet Bone Cement anwendungsnah durchgeführt werden.

Die Zugabe von Antibiotika zum Knochenzement wird seit Jahren aufgrund der bakteriellen Resistenzbildung kontrovers diskutiert ^[96,97]. Bakterielle Resistenzen können durch unterdosierte Antibiotikagabe entstehen. Insofern wird der initial hohen Abgabemenge antibiotikahaltiger Knochenzemente eine große Bedeutung beigemessen ^[97]. Die Gentamicinabgabe des mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierten Zements lag nach 3 Wochen Auslagerung bei ca. 42 Prozent der zugefügten Antibiotikamenge. Der herkömmliche Biomet Bone Cement zeigte ein Abgabeverhalten von knapp 20 Prozent. Auch die Vancomycinabgabemenge der oben genannten Modifikation lag mit knapp 30 Prozent über der des Biomet Bone Cements. Dieses Abgabeverhalten könnte die Gefahr einer bakteriellen Resistenzbildung sowie das Auftreten septischer Lockerungen deutlich minimieren.

Bei der Anwendung von Antibiotika muss die Konzentration überschritten werden, die das Wachstum der zu bekämpfenden Bakterien hemmt. Diese sogenannte minimale Hemmkonzentration liegt beispielsweise für *Staphylococcus aureus*, einem häufig bei Knocheninfektionen anzutreffenden Keim, für Vancomycin bei $> 8 \text{ mg/l}$ ($< 4 \text{ mg/l}$) und für Gentamicin bei $> 1 \text{ mg/l}$ ($< 1 \text{ mg/l}$) ^[119] für einen resistenten (sensiblen) Keim. Die Antibiotikaabgabe eines Zements ist dabei stark abhängig von dessen Oberfläche. Der Biomet Bone Cement eluierte in der ersten Stunde ca. $0,109 \text{ mg/cm}^2$ und nach 3 Wochen $0,32 \text{ mg/cm}^2$ an Gentamicin. Der mit HEMA-P, Calciumchlorid und Natriumcarbonat modifizierte Zement setzte nach einer Stunde $0,082 \text{ mg/cm}^2$ und nach 3 Wochen $0,68 \text{ mg/cm}^2$ frei. Die Berechnung der Antibiotikaabgabe einer einzementierten Endoprothese mit einer geschätzten äußeren Oberfläche des Zementmantels

von ca. 62.8 cm^2 (2 cm Durchmesser, 10 cm Länge) ergibt hierbei freigesetzte Dosen im Bereich von 5-40 mg pro Zeiteinheit. Berechnet auf das umliegende Gewebevolumen von ca. 94 cm^3 (bei 1 cm Dicke bei 10 cm Höhe) würden hierbei deutlich höhere Antibiotika-Konzentrationen als die oben genannten Hemmkonzentrationen erreicht werden. Da das abgegebene Antibiotikum aber durch Blut oder Gewebsflüssigkeit abtransportiert wird, sinkt die effektiv am Anwendungsort verbleibende Konzentration. Um die minimale Hemmkonzentration unter in-vivo Bedingungen berechnen zu können, müsste hierzu neben dem Blutfluss das Verhalten des Antibiotikums bei Aufnahme, Resorption, Eindringung in erkrankte Gewebe und der Grad der Inaktivierung berücksichtigt werden. Am eigentlichen Wirkort ist eine Berechnung bzw. Voraussage der freien Wirkstoffkonzentration meist nicht möglich, so dass der klinische Erfolg wichtigster Parameter für die Beurteilung eines Antibiotikums ist ^[120]. Allerdings wird die langanhaltende hohe Antibiotikaabgabe des mit HEMA-P, Calciumcarbonat und Natriumchlorid modifizierten Zements zu einer längeren Überschreitung der minimalen Hemmstoffkonzentration von beispielsweise *Staphylococcus aureus* führen. Die Ermittlung der Wirkstoffkonzentration in-vivo müsste in einer nachfolgenden Arbeit noch genauer analysiert werden

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei modifizierte Knochenzemente auf ihre Klebefestigkeit und Antibiotikafreisetzung untersucht und mit dem herkömmlichen Biomet Bone Cement verglichen. Beiden Modifikationen wurde Hydroxyethylmethacrylat-Phosphat (HEMA-P) untergemischt. Die eine Modifikation war zusätzlich mit Natriumcarbonat und Calciumchlorid beladen. Die Ermittlung der Klebefestigkeit der Zemente erfolgte vor und nach einem künstlichen Alterungsprozess. Zur Ermittlung der Antibiotika-Abgabe der einzelnen Zemente wurden sowohl vancomycinhaltige als auch gentamicinhaltige Zementzylinder hergestellt und in 37 °C warmem PBS Puffer 3 Wochen ausgelagert. Der mit HEMA-P modifizierte Knochenzement zeigte bei den Zug- und Zugscherversuchen geringfügig höhere Werte als der Biomet Bone Vergleichszement. Der mit HEMA-P, Natriumcarbonat und Calciumchlorid modifizierte Knochenzement erreichte initial lediglich 85 Prozent der Zug- und 81 Prozent der Zugscherkräfte des Biomet Bone Cements. Nach einem künstlichen Alterungsprozess lagen die Zugscherkräfte mit 3,4 MPa ca. 52 Prozent unterhalb der Werte des Vergleichszements. Die Zugkräfte konnten nicht ermittelt werden, da bereits während der künstlichen Alterung der Verbund zwischen den verklebten Edelstahlzylinder und -platten sich löste. Es ist anzunehmen, dass dieser Zement sehr hydrolyseanfällig ist. Allerdings konnte bei diesem Zement eine große Abgabemenge von Antibiotikum festgestellt werden. Diese lag nach Ablauf von 3 Wochen bei Gentamicin mit etwa 4.41 mg zweifach und bei Vancomycin mit etwa 6.68 mg um den Faktor 25 über der Menge, die der Biomet Bone Cement freisetzte. Während die freigesetzte Menge an Vancomycin schon zum Versuchsbeginn über der des Vergleichszements lag, konnte bei Gentamicin erst nach 48 Stunden ein erhöhter Abgabewert festgestellt werden. Zusätzlich wurde ein mit Gentamicin beladener Pastenzement ausgelagert. Diese Zemente kommen bei Wirbelkörperaugmentationen zum Einsatz. Auffallend war hier eine anfänglich niedrige und nach dem 4. Tag hohe Freisetzungsmenge, verglichen mit dem Biomet Bone Cement.

Der mit HEMA-P, Calciumchlorid und Natriumcarbonat modifizierte Zement und der Pastenzement erscheinen bezogen auf die Antibiotikafreisetzung klinisch sehr geeignet, die niedrigen Klebefestigkeitswerte bedürfen der Verbesserung z.B. durch den Einsatz siliziumorganischer Haftvermittler.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ A.M. Debrunner: Orthopädie- orthopädische Chirurgie; 3.Auflage, Verlag Hans Huber, S. 255-257, 299-307, 746-771, 1994
- ² P. Reuter: Springer Klinisches Wörterbuch, 1. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg. 2007
- ³ U. Hinkelmann, M. Fleischhauer: Die Endoprothese. Das künstliche Hüft- und Kniegelenk Schritt für Schritt erklärt. Elsevier Urban & Fischer, 2007
- ⁴ L. Hupfaut: Praxis der Zahnheilkunde Band 7, Totalprothesen; 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, S. 333-345, 1991
- ⁵ J. De Waal Malefijt, T.J.J.H. Sloof, R. Huiskes: The actual status of acrylic bone cement in total hip replacement- a review; Acta Orthopaedica Belgica, 53: 52-58, 1987
- ⁶ J.M. Mirra, H.C. Amstutz, M. Matos, R. Gold: The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. Clin. Orthop, 117: p 221-240, 1976
- ⁷ J. Charnley: Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. Springer Verlag: Berlin, New York. P. 13-21, 1979
- ⁸ J.P. Davies, W.H. Harris : In vitro and In Vivo Studies of Pressurization of Femoral Cement in Total Hip Arthroplasty. J. Arthroplasty; J Arthroplasty 8: 585-591, 1993
- ⁹ M. Rückelshausen: Technische Entwicklung der Hüftendoprothese, der totale Hüftgelenkser-satz, H. Cotta and K. Schulitz, Editors, 1973
- ¹⁰ D.J. Berry, W.S. Harmsen, M.E. Cabanela, B.F. Morrey: Twenty-five survivorship of two thou-sand consecutive primary Charnley total hip replacements factors: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. J Bone Joint Surg Am, 84-A(2):p. 171-177, 2002
- ¹¹ J. Gallo, M. Kolar, R. Novotny, P. Rihakova, V. Ticha: Pathogenesis of prosthesis related infec-tion. Biomed Papers, 147(1): p.27-35, 2003
- ¹² W. Zimmerli, A. Trampuz, P.E. Ochsner: Prosthetic-Joint Infections. N Engl J Med, 351(16): p. 1645-1654, 2004
- ¹³ H.W. Buchholz, H. Engelbrecht: Über die Depotwirkung einiger Antibiotika bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos. Chirurgie 41: 511-515, 1970
- ¹⁴ E.P. Lautenschläger, J.J. Jacobs, G.W. Marshall, P.R. Meyer Jr.: Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. J. Biomed. Mater. Res. 10: 929-938, 1976
- ¹⁵ H.J. Pfefferle, B. Nies: Charakterisierung arzneimittelhaltiger Biomaterialien als kundenspezi-fische Sonderanfertigung. Der Orthopäde; 33: 817-821, 2004
- ¹⁶ K.D. Kühn: Bone cements: Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials, Spinger Berlin, Heidelberg, 2000
- ¹⁷ T.Y. Wong, M.B. Seet, C.L. Ang: Eye injuries in twentieth century warfare: A historical per-spective. Survey of Ophtalmology 433-459, 1997
- ¹⁸ S.J. Breusch, K.-D. Kühn: Knochenzemente auf Basis von Polymethylmethacrylat, Orthopäde 32: 41-50, 2003
- ¹⁹ J. Charnley: The Bonding of prosthesis to bone cement. J Bone Joint Surg. Br.;46 : 518-529, 1964
- ²⁰ L. Hullinger: Untersuchung über die Wirkung von Kunstharzen („Palacos und Ostamar“) in Gewebekulturen. Arch. Orthop. Unfall-Chir 54:504-512, 1962
- ²¹ H.U. Zollinger: Experimentelle Erzeugung maligner Nierenkapseltumoren bei der Ratte durch Druckreize (Plastic-Kapseln). Schweiz. Z allg Path 15:666, 1962
- ²² W. Hoppe: Tierexperimentelle Untersuchung über Gewebsreaktionen auf Injektion von auto-polymerisierenden Kunststoff. Deutsch. Zahnärztl. Z. 11: 837-847, 1956

-
- ²³ C.I. Vallo: Theoretical prediction and experimental determination of the effect of mold characteristics on temperature and monomer conversion fraction profiles during polymerization of a PMMA-based bone cement, *Journal Biomed Res* 63: 627-642, 2002
- ²⁴ J. Rudigier, A. Grünert: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese intraoperativer Kreislauf- und Atmungsreaktionen bei der Implantation sogenannter Knochenzemente in die Markhöhle eines Röhrenknochens, *Arch Orthop Traumat Surg* 91: 85-95, 1978
- ²⁵ A. Sabokbar, Y. Fujikawa, D. W. Murray: Radio-opaque agents in bone cement increase bone resorption, *Journal Bone Joint Surg* 79: 129-134, 1997
- ²⁶ K.-D. Kühn: Handling properties of PMMA bone cement. In: *Bone cement and cementing technique*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 2001
- ²⁷ H.G. Willert, P. Puls: Die Reaktion des Knochens auf Knochenzement bei der Allo-Arthroplastik der Hüfte, *Arch Orthop Unfallchir* 72: 33-71, 1972
- ²⁸ R.A. Eriksson, T. Albrektsson: The effect of heat on germination. An experimental study in the rabbit using bone growth chamber, *Journal of Oral Maxillofac Surg* 42:707-711, 1984
- ²⁹ G. Biehl, J. Harms, K. Hanser: Experimentelle Untersuchung über die Wärmeentwicklung im Knochen bei der Polymerisation von Knochenzement. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. Volume 78, Number 1, 1974
- ³⁰ G. Lewis, G.E. Austin: Mechanical properties of vacuum-mixed acrylic bone cement, *Journal of Appl Biomater* 5: 307-314, 1994
- ³¹ S. L. Kim, M. Skibo, J. A. Manson, R. W. Hertzberg: Fatigue crack propagation in polymethylmethacrylate: effect of molecular weight and internal plasticization, *Polymer Eng Sci* 17: 194-203, 1977
- ³² G. Lewis, S. Mladi: Effect of sterilization method on properties of Palacos® R acrylic bone cement, *Biomaterials* 19: 117-124, 1998
- ³³ P. Kirschner: Experimentelle Untersuchungen mechanischer und chemischer Eigenschaften von Knochenzementen nach Langzeitimplantation im menschlichem Körper, *Habilitationschrift*, Universität Mainz, 1978
- ³⁴ J. Rudigier, H. Scheuermann, B. Kotterbach, G. Ritter: Restmonomerabnahme und –freisetzung aus Knochenzementen, *Unfallchirurgie* 7: 132-137, 1981
- ³⁵ K.-D. Kühn, W. Ege, H. Maurer, C. Tuchscherer, U. Gopp: Die Glasübergangstemperatur - Kenngröße zur Charakterisierung von Knochenzementen?, *Biomaterialien* 2: 87-92, 2001
- ³⁶ A.C. J. Lee, R.S.M. Ling, J.D. Wrighton: Some properties of polymethylmethacrylate with reference to its use in orthopaedic surgery, *Clin Orthop* 95: 281, 1973
- ³⁷ T.L. Norman, M. Williams, T.A. Gruen, J.D. Blaha: Influence of delayed injection time on the creep behavior of acrylic bone cement, *Journal of Biomed Res* 37: 151-154, 1997
- ³⁸ K.-D. Kühn, U. Gopp, J.A. Weder: Verarbeitungsverhalten von PMMA-Knochenzementen, *Kunststoffe*, 92: 102-104, 2002
- ³⁹ U. Linden: Porosity in manually mixed bone cement, *Clin Orthop* 231: 110-112, 1988
- ⁴⁰ P. Eyerer, R. Jin: Title influence of mixing technique on some properties of PMMA bone cement, *Journal of Biomed Mater Res* 20: 1057-1094, 1986
- ⁴¹ H. Zhang, L. Brown, L. Blunt: Static shear strength between polished stem and seven commercial acrylic bone cements, *Journal of Materials Science*, 2007
- ⁴² K. Draenert: Zur Praxis der Zementverarbeitung. *Forschung und Fortbildung in der Chirurgie des Bewegungsapparates*, Art & Sciencs, München, 1988
- ⁴³ L. Lindgren, B. Bodelind, J. Möller: Bone cement improved by vacuum mixing and chilling, *Acta Orthop Scand* 57: 27-32, 1987
- ⁴⁴ S.P. James, M. Jasty, J. Davies, H. Piehler: A fractographic investigation of PMMA bone cement focusing on the relationship between porosity reduction and increased fatigue life, *Journal of Biomed Mater Res* 26: 651-662, 1992

-
- ⁴⁵ J.S. Wang, S. Toksvig-Larsen, P. Müller-Wille, H. Franzen: Is there any difference between vacuum mixing systems in reducing bone cement porosity?, *Journal of Biomed Mater Res* 33: 115-119, 1996
- ⁴⁶ K. Eichner, H.F. Kappert: *Zahnärztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung*, 6. Auflage, Hüthig, S.251.271, 1996
- ⁴⁷ J.R. Strub, J.C. Türp, S.Witkowski, M.B. Hürzeler, M. Kern: *Curriculum Prothetik*, 3.Auflage, Band II, S.806-812, 2005
- ⁴⁸ A.M. Debrunner: *Orthopädie – Orthopädische Chirurgie*, Hans Huber Verlag, 2002
- ⁴⁹ M. Jasty, W.J. Maloney, C.R. Bragdon, D.O. O'Connor, T. Haire, W.H. Harris: The initiation of failure in cemented femoral components of hip arthroplasties, *Journal of Bone Joint Surg* 73-B: 551-558, 1991
- ⁵⁰ R. Marx: Ursachen für das Versagen von Klebeverbindungen bei Adhäsivbrücken, *Schweiz Monatsschr. Zahnmed.* 97: 1081-1086, 1987
- ⁵¹ H.G. Willert, H.G. Buchhorn: The biology of the loosening of hip implantats In: Jakob RP, Fulford P, Horan F (eds) *European instructional lectures courses*, 1999, Vol.4, Effort 1999. The British Editorial of Bone and Joint Surgery. London pp 58-82, 1999
- ⁵² T.P. Schmalzried, J. J. Callaghan: Wear in total hip and knee replacements, *J Bone Joint Surg Am.* 81(1): p.115-136, 1999
- ⁵³ H.G. Willert: Reaction of the articular capsule to wear products of artificial joint prothesis, *J Biomed Mater Res*, 11(2): p.157-164, 1977
- ⁵⁴ T.A. Blaine, R.N. Roser, J.E. Puzas, J.E. Looney, R.P. Reynoldy, S.D. Reynolds, R.J. O`Keefe: Increased levels of TNF-alpha and Interleukin 6 protein and messenger RNA in human peripheral blood monocytes due to titanium particles, *J Bone Joint Surg Am*, 78(8): p. 1181-1192, 1996
- ⁵⁵ H.C. Amstutz, P. Campbell, N. Kossovsky, I.C. Clarke: Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteomyelitis, *Clin Orthop*, 276: p.7-18, 1996
- ⁵⁶ W.H. Harris: Osteolysis and particle disease in hip replacement. A review., *Acta Orthop Scand*, 65(1): p.113-123, 1994
- ⁵⁷ R.C. Gardiner, W.J. Hozack,: Failure off he cement-bone interface – a consequence of strengthening the cement-prothesis interface?, *Journal of Bone Joint Surg* 76-B: 49-51, 1994
- ⁵⁸ K. Kawate, J.W. Maloney, C.R. Bragdon, S.A. Biggs, M. Jasty, W. H. Harris: Importance of a Thin Cement Mantel – Autopsy Studies of Eight Hips, *Clin Orthop* 355: 70-76, 1998
- ⁵⁹ I.Y. Lee, H.B. Skinner, J.H. Keyak: Effects of variation of prosthesis size on cement stress at the tip of a femoral implant, *Journal of Biomed Mater Res* 28: 1055-1060, 1994
- ⁶⁰ E. Ebramzadeh, A. Sarmiento, H.A. McKellop, A. Llinas, W. Gogan: The cement mantel in total ip arthroplasty, *Journal of Bone Joint Surg* 76-A: 77-87, 1998
- ⁶¹ C. Minari, M. Baleani, L. Cristofolini, F. Baruffali: The effect on the fatigue strength of bone cement of adding sodium fluoride, *Proc Inst Mech Eng* 215:251-253, 2001
- ⁶² C.I. Vallo, P.E. Montemartini, M.A. Fanovich, P. Lopez, T.R. Cuadrado: Polymethylmethacrylate-based bone cement modified with hydroxyapatite, *J. Biomed Mater Res* 48: 150-158, 1999
- ⁶³ H. Zhang, L. Brown, L. Blunt: Static shear strength between polished stem and seven commercial acrylic bone cements, *Journal of Materials Science*, Volume:19, Issue:2, Pages 591-599, 2008
- ⁶⁴ K.F.M. Abdul-Kader, S. Allcock, I. Walker, S.B. Chaudhry: Boneloc bone-cement, *The Journal of Arthroplasty* 7: 811-819, 2001
- ⁶⁵ A. Sylvest, M. Kramhoft, J.S. Jensen, et al.: Monomer in central venous blood during polymerization of bone cements and toxicity of a new monomer, *Eur J Exp Musculoskel et al Res* 1: 47-49, 1992
- ⁶⁶ A.G.M. Wykman, G.A. Sandersjoo: Low polymerization temperature with boneloc: in vivo measurements in 11 hip replacements, *Acta Orthop Scand* 66: 218-219, 1995

-
- ⁶⁷ W.H. Harris, J.C. McCarthy, D.A. O'Neill: Femoral component loosening using contemporary cementing techniques of femoral cement fixation, *Journal Bone Joint Surg Am* 64: 1064-1066, 1982
- ⁶⁸ M.D. Ries, E. Young, L. Al-Marashi, P. Goldstein, A. Hetherington, T. Petrie, L. Pruitt: In vivo behavior of acrylic bone cement in total hip arthroplasty, *Biomaterials* 27: 256-261, 2006
- ⁶⁹ U.R. Schiefer: Antibiotika-haltige Knochenzemente: In vitro Untersuchungen der Freisetzungskinetiken und antimikrobiellen Wirkung, Universität Gießen, Dissertation, 2004
- ⁷⁰ A.R. Berendt: Infections of prosthetic joints and related problems. In: *Infectious Diseases*, Mosby, London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyo, 1999
- ⁷¹ D.P. König, J.M. Schierholz, M.H. Hackenbroch: Häufung und Prophylaxe von Staphylococcus-epidermidis-Infektionen in der Endoprothetik, *Hygienische Medizin* 23: 274-279, 1998
- ⁷² J.W. Costerton, P.S. Stewart, E.P. Greenberg: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections, *Science* 284: 1318-1322, 1999
- ⁷³ C. Burri: Posttraumatische Osteitis, Huber Verlag, Bern, Stuttgart, Wien, 1979
- ⁷⁴ A. Rütter, O. Trentz, M. Wagner: Unfallchirurgie, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1995
- ⁷⁵ S. Ruchholtz, G. Täger, D. Nast-Kolb: Die infizierte Hüftgelenksendoprothese, *Unfallchirurg* 107: 307-319, 2004
- ⁷⁶ D.J. Moojen, B. Hentenaar, C. Vogely, A.J. Verbout, R.M. Castelein, W.J.A. Dhert: In vitro release of antibiotics from commercial PMMA beads and articulating hip spacers, *The Journal of Arthroplasty* 0: 1-5, 2008
- ⁷⁷ N. Schwenzer, M. Ehrenfeld: Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 1, Thieme, Stuttgart
- ⁷⁸ P.M.S. Simpson, G.F. Dall, S.J. Breusch, C. Heisel: In-vitro-Freisetzung von Antibiotika aus SmartSet HV- und Palacos R-Knochenzement und deren Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften, 2005, *Orthopädie* 34: 1255-1262, 1981
- ⁷⁹ T. Reinle: Untersuchungen zur Biokompatibilität eines Antibiotikumträgers aus Kalziumsulfat und nanopartikulärem Hydroxylapatit und zur Pharmakokinetik von Gentamicin, Vancomycin und Clindamycin nach Implantation in Kaninchenfemura, Universität Gießen, Dissertation, 2005
- ⁸⁰ J. Klekamp, J.M. Dawson, D.W. Has, et al. : The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty, *Journal of Arthroplasty* 14: 339-346, 1999
- ⁸¹ A. G. Della Valle, M. Bostrom, B. Brause et al. : Effectiv bactericidal activity of tobramycin and vancomycin eluted from acrylic bone cement, *Acta Othop Scand* 72: 237-240, 2001
- ⁸² A. Flemming: The action of chemical and physiological antiseptics in a septic wound. *Br. J. Surg.* 7: 99-129, 1919-1920
- ⁸³ N.K. Jensen, L.W. Johnsrud, M.C. Nelson: The local implantation of sulphanilamide in compound fractures, *Surgery* 6: 1-12, 1939
- ⁸⁴ H. Willenegger, W. Roth: Die antibakterielle Spüldrainage chirurgischer Infektionen. *Dtsch. med. Wochenschr.* 87:207-210, 1962
- ⁸⁵ C.H. Organ: The utilization of massive doses of antimicrobial agents with isolation perfusion in the treatment of chronic osteomyelitis. *Cli. Orthop.* 76: 185-193, 1971
- ⁸⁶ K. Klemm: Gentamicin-PMMA-Kugeln in der Behandlung abszedierender Knochen- und Weichteilinfektionen. *Zentralbl. Chir.* 104: 934-942, 1979
- ⁸⁷ D.A. Wininger, R.J. Fass: Antibiotic-impregnated cement and beads for orthopaedic infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2675-2679, 1996
- ⁸⁸ S. Downes, P.A. Maughan: Mechanism of antibiotic release from polymethylmethacrylat bone cement. *Clin. Mater.* 4:109-122, 1989

-
- ⁸⁹ U.R. Schiefer, C. Heiss, E. Dingeklein, S. Wenisch, R. Schnettler, O. Kilian: In-vitro-Untersuchungen zu Eluationskinetiken und antimikrobiellen Wirkungen von Gentamicin und Clindamicin haltigen Knochenzementen. *Orthop. Unfall*; 146:92-98, 2008
- ⁹⁰ H. Van de Belt, D. Neut, W. Schenk, J.R. van Horn, H.C. van der Mei, HJ Busscher: Infection of orthopedic implantats and the use of antibiotic-loaded bone cement. *Acta Orthop. Scand.* 72: 557-571, 2001
- ⁹¹ R.A. Proctor, G. Peter: Small colony variants in staphylococcal infections: diagnostic and therapeutic implications. *Clin. Infect. Dis.* 27: 419-423, 1998
- ⁹² C. von Eiff, D. Bettin, R.A. Proctor, B. Rolaufts, N. Lindner, W. Winkelmann, G. Peters: Recovery of small colony variants of *Staphylococcus aureus* following gentamicin bead placement for osteomyelitis. *Clin. Infect. Dis.* 25: 1250-1251, 1997
- ⁹³ C. von Eiff, N. Lindner, RA. Proctor, W. Winkelmann, G. Peters: Auftreten von Gentamicin-resistenten Small Colony Variants von *S. aureus* nach Einsetzen von Gentamicin- Ketten bei Osteomyelitis als mögliche Ursache für Rezidive. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 136: 268-271, 1998
- ⁹⁴ R.W. Kendall, C.P. Duncan, J.A. Smith, J.H. Nguin-Yen: Persistens of bacteria on antibiotic-loaded acrylic depots. *Clin. Orthop.*329: 273-280, 1996
- ⁹⁵ D. Neut, H. van de Belt, I. Stokroos, J.R. van Horn, H.C. van der Mei, HJ Busscher: Biomaterial-associated infection of gentamicin -loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J. Antimicrob. Chemother.* 47: 885-891, 2001
- ⁹⁶ C.P. Duncan, B.A. Masri: The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after hip replacement. *J. Bone Joint Surg. Am.*76:1742-1751, 1994
- ⁹⁷ S.L. Henry, G.A. Hood, D. Seligson: long term implantation of gentamicinpolymethylmethacrylate antibiotic beads. *Clin. Orthop.* 295: e antibiotic beads. *Clin. Orthop.* 295: 47-53, 1993
- ⁹⁸ M.M. Tunney, A.J. Brady, F. Buchanan, C. Newe, N. J. Dunne: Incorporation of chitosan in acrylic bone cement: Effect on antibiotic release, bacterial biofilm formation and mechanical properties, *Journal of Materials Science*, 2008
- ⁹⁹ M.M. Tunney, A.J. Brady, F. Buchanan, C. Newe, N. J. Dunne: Incorporation of chitosan in acrylic bone cement: Effect on antibiotic release, bacterial biofilm formation and mechanical properties, *Journal of Materials Science*, Volume 19, Issue 4, Pages 1609-1615. 2008
- ¹⁰⁰ O. Kilicoglu, L. Ozgur Koyuncu, V. Emre Ozden, E. Bozdog, E. Sunbuloglu, O. Yazicioglu: Effect of antibiotic loading on the shear strength at the stem-cement interface (Shear strength of antibiotic loaded cement), *International Orthopaedics* 32: 437- 441, 2008
- ¹⁰¹ S. Downes: Methods for improving drug release from poly(methyl)methacrylate bone cement, *Clinical Materials* 7: 227-231, 1991
- ¹⁰² L. Thierse: Experience with Refobacin-Palacos with regard to deep late infections following hip-joint endoprosthesis surgery. A 4-years study, *Zeitung für Orthop Ihre Grenzgebiete* 116: 847-849, 1978
- ¹⁰³ M. Wannske, H. Tscherne: Results of prophylactic use of Refobacin-Palacos in implantation of endoprostheses of the hip joint in Hannover, *Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie* 12: 201-208, 1979
- ¹⁰⁴ B. Pfarr, C. Burri: Prospective study on the effect of gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses, *Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie* 12: 207-209, 1979
- ¹⁰⁵ G. Josefsson, G. Gudmundsson, L. Kolmert, S. Wijkstrom: Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A five-year survey of 1688 hips, *Clin Orthop*, 253: 173-178, 1990
- ¹⁰⁶ G. Josefsson, L. Kolmert: Prophylaxis with systemic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1688 hips, *Clin Orthop Relat Res* 292: 210-214, 1993

-
- ¹⁰⁷ B. Espehaug, L.B. Engesaeter, S.E. Vollset, et al. : Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported in the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995, *Journal Bone Joint BR* 79(4): 590-595, 1997
- ¹⁰⁸ B. Espehaug, L.B. Engesaeter, S.E. Vollset, et al. : Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register, *Acta Orthop Scand* 74(6): 644-651, 2003
- ¹⁰⁹ A. Cotten, F. Dewatre, B. Corted: Percutaneous vertebroplasty for osteoplasty metastases and myeloma: effectes of the percentage of lesion filling and the leakage of methacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 200: 525- 530, 1996
- ¹¹⁰ N.J Dunne, J.F. Orr : Flow characteristics of curing polymethylmethacrylate bone cement. *Proc. Inst. Mech. Eng.*212:199-207, 1998
- ¹¹¹ F. Grados, C. Depriester, G. Cayrolle, N. Hardy, H. Deramond, P. Fardellone: Long-terms observation of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplastie. *Rheumatology (Oxford)*; 39: 1410-1414, 2000
- ¹¹² M. Bierschneider, B. Boszczyk, H. Jaksche: Risiken der Vertebro- und Kyphoplastie. *Trauma Berufskrankh* 7: S327-331, 2005
- ¹¹³ M. Bohner: Injectable cements for vertebroplasie and kyphoplastie. *Baloon kyphoplastie* S115-118, Springer Vienna, 2008
- ¹¹⁴ P. Galibert, H. Deramond, P. Rosat, Le Gars D: Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplastie. *Neurochir.* 33(2): 166-8, 1987
- ¹¹⁵ S. Becker, M. Ogon: The minimal invasive treatment of osteonecrosis in osteoporotic vertebral fractures with kyphoplastic. *Osteoporosis international* S.243-244, 2006
- ¹¹⁶ D.C. Wirtz, H. Fischer, K.W. Zilkens, F. U. Niethard, R. Marx: Optimierung des Knochenzement-Implantat-Verbundes durch hydrolysebeständige Konditionierung der Metalloberfläche; *Z Orthop* 137: 447-451, 1999
- ¹¹⁷ H. Fischer, D.C. Wirtz, M. Weber, M. Neus, F.U. Niethard, R. Marx: Improvement of the long-term adhesive strength between metal stem and polymethylmethacrylate bone cement by a silica/silane interlayer system; *J Biomed Mater Res* 57 413-8, 2001
- ¹¹⁸ T. Mumm, R. Marx, R. Müller-Rath, S. Gravius, S. Andereya, D.C. Witz: Silikatisierte/silanisierte Implantatoberflächen zur optimierten hydrolysestabilen Verbundfestigkeit zwischen Knochenzement und Metall; *der Orthopäde*, S. 240-249, Springer Medizin Verlag 2008
- ¹¹⁹ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Antimicrobial wild type MIC distribution of microorganisms, 2009
- ¹²⁰ H. Lüllmann, K. Mohr, L. Hein: *Pharmakologie und Toxikologie*, Thieme Verlag Stuttgart New York, 16. Auflage, 2006

Danksagungen

Herrn Priv.-Doz. Dr. Uwe Gbureck danke ich für die Überlassung des interessanten Themas. Jederzeit unterstützte er mich und erteilte mir wertvolle Ratschläge.

Herrn Prof. Dr. Dr. A. Kübler danke ich für die Übernahme des Amtes des Koreferenten.

Für die unerlässliche Hilfe im Labor danke ich Isabell Biermann. Sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Stefan Wentrup möchte ich danken für die Mithilfe beim Erstellen der Grafiken.

Für die Unterstützung während des gesamten Studiums und das gründliche Korrekturlesen danke ich meinen Eltern, Almut und Dr. Ulrich Weckwerth.

Curriculum vitae

Name: Felix Weckwerth

Geburtsdatum: 04.07.1980

Geburtsort: Eutin

Eltern: Almut Weckwerth, geb. Schiller
Dr. Ulrich Weckwerth

Geschwister: Jan Weckwerth

Schulbildung: 1987-1991 Waldschule Groß Grönau
1992-2000 Gymnasium Johanneum zu Lübeck/
Abitur

Fremdsprachen: Englischkenntnisse
Gute Französischkenntnisse
Einige Spanischkenntnisse

Zivildienst: 2000/2001 Loretto- Krankenhaus Freiburg im
Breisgau in der urologischen Station

Zahnmedizinstudium: 2001-2004 Studium der Zahnheilkunde an der
Universität Leipzig/ Zahnärztliche
Vorprüfung
2004-2007 Studium der Zahnheilkunde an der
Universität Würzburg/ Approbation als
Zahnarzt

**Berufliche
Erfahrungen:** Juli-
September
2007 Auslandsfarmulatur/ Madagaskar

Berufliche Tätigkeit: Mai- Juli 2008 Assistenz Zahnarzt/ Praxis Dummann in
Lübeck
August-
September
2008 Praktikum/ Praxis Dr. Reusch in
Westerburg
Oktober 2008 Assistenz Zahnarzt/ Praxis Braunsberg in
Dieburg
Seit Juli 2009 Assistenz Zahnarzt/ Praxis Dr. Hugo in
Schweinfurt