

Aus der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Reuther

**Histopathologische Untersuchungen auf organische
Veränderungen nach intraossärer Implantation von
Poly(L-Lactid), Polymethyl-Methacrylat und
kommerziell reinem Titan bei der Ratte**

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

vorgelegt von
Oliver Driemel
aus Essen

Würzburg, Oktober 2002

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Hans Pistner

Korreferent: Prof. Dr. med. dent. Alfred Renk

Dekan: Prof. Dr. med. Stefan Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2003

Der Promovend ist Zahnarzt

Meinen Eltern und meinem Bruder

1	Einführung	1
1.1	"Fernwirkung" von Implantatmaterialien auf den Säugetierorganismus	1
1.1.1	Kommerziell reines Titan (cp Titan) in der Medizin	2
1.1.2	Polymethyl-Methacrylat (PMMA) in der Medizin	4
1.1.3	Poly(L-Lactid)e in der Medizin	5
1.2	Fragestellung	8
2	Material und Methode	9
2.1	Materialien	9
2.1.1	Solide Probekörper	9
2.1.2	Zerkleinerte Probekörper	11
2.1.2.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften	11
2.1.2.2	Applikationsmethode der zerkleinerten Probekörper	11
2.2	Versuchstiere	14
2.3	Versuchsaufbau	15
2.3.1	Gruppeneinteilung der Versuchstiere	15
2.3.2	Implantatsetzung	16
2.3.3	Implantatentnahme: Planung und Verlauf	23
2.4	Histologie	28
2.4.1	Auswahl der histologisch begutachteten Versuchstiere	28
2.4.2	Herstellung der histologischen Präparate	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Versuchsverlauf	30
3.2	Makroskopische Obduktionsbefunde	32
3.3	Histologische Befunde	32
3.3.1	Thoraxsitus	32
3.3.1.1	Herz	32
3.3.1.2	Lymphknoten	33
3.3.1.3	Ösophagus	35
3.3.1.4	Thymus	35
3.3.1.5	Lunge und Trachea	36

Inhaltsverzeichnis

3.3.1.6	Mammatumore	41
3.3.2	Abdominalorgane	44
3.3.2.1	Leber	44
3.3.2.2	Milz	46
3.3.2.3	Pankreas	48
3.3.3	Niere	48
3.3.4	Gonaden	52
3.4	Auswertung	55
4	Diskussion	56
4.1	Diskussion der Methodik	56
4.1.1	Wahl der Implantate	56
4.1.2	Sterilisation der Implantate	56
4.1.3	Applikationsmethode der zerkleinerten Probekörper	57
4.1.4	Wahl der Versuchstiere, Haltungspraktiken und Gruppengröße	59
4.1.5	Implantationsort	60
4.1.6	Versuchsdauer	60
4.1.7	Messmethode	60
4.2	Diskussion der Ergebnisse	61
4.2.1	Auswirkungen der Epidemie bei den Versuchstieren auf die Interpretation der Ergebnisse	61
4.2.2	Organische Veränderungen nach intraossärer Implantation von kommerziell reinem Titan (cp Titan)	61
4.2.3	Organische Veränderungen nach intraossärer Implantation von Polymethyl-Methacrylat (PMMA)	63
4.2.4	Organische Veränderungen nach intraossärer Implantation von spritzgegossenem, amorphem, niedrigmolekularem Poly(L-Lactid) (PLLA)	63
4.3	Ausblick	64
5	Zusammenfassung	66
6	Literatur	67

1 Einführung

1.1 "Fernwirkung" von Implantatmaterialien auf den Säugetierorganismus

1963 stellten Cronin und Gerow auf dem 3. Internationalen Kongress für plastische und rekonstruktive Chirurgie die Silikongelprothese als eine neue Methode der Brustaugmentation vor (Cronin u. Gerow 1964). Bis zum Jahre 2000 wurden allein in Amerika schätzungsweise mehr als 4 Millionen Frauen Silikonprothesen in die Brüste implantiert (Hönig 2000). Auch in Europa wuchs die Zahl der im Rahmen rekonstruktiver chirurgischer Eingriffe und kosmetischer Operationen eingesetzten Brustimplantate (Kommission der europäischen Gemeinschaften 2001). Hierbei stand die lokale Gewebeerträglichkeit der Implantate, insbesondere die Problematik der Kapselbildung um das Silikon, lange Zeit im Vordergrund. Obwohl bereits Ende der siebziger Jahre Fremdkörperriesenzellen in den regionären, axialen Lymphknoten als Reaktion auf Silikon-Partikel, welche aus Silikongelprothesen zur Brustaugmentation (Hausner et al. 1978, Wintsch et al. 1978) oder aus Fingergelenk-Prothesen (Christie et al. 1977) stammten, beschrieben worden waren, begann man erst in jüngster Zeit, also nach nun fast 40 Jahren der Silikonimplantation, auch systemische Wirkungen des Silikons zu diskutieren (Middleton 1998, Solomon 2000). So beschrieben O'Hanlon et al. systemische Gewebeschädigungen von T-Zell-Lymphozyten aus der Bindegewebskapsel um Silikon-Brust-Prothesen (O'Hanlon et al. 2000). Peoc'h et al. beobachteten eine durch Silikonpartikel verursachte Lymphadenopathie der inguinalen Lymphknoten nach Ersatz des Metatarsophalangealgelenkes durch eine Gelenkprothese aus Silikon (Peoc'h et al. 2000) und Krayenbuhl und Panizzon sahen silikonhaltige Fremdkörpergranulome nach Weichgewebsrekonstruktion mit Silikon (Krayenbuhl u. Panizzon 2000). Es schien in der Natur der Sache zu liegen, dass die Medizin sich bei der Implantation neuer Materialien zunächst auf die lokale Gewebeerträglichkeit konzentrierte. Systemische Wirkungen wurden oft erst Jahrzehnte später erkannt. Heute ist es bekannt, dass niedrig molekulares Silikon durch die intakte Hülle hinweg diffundieren und auch als Folge einer gerissenen Implantathülle in den Organismus gelangen kann. Aus diesem Grunde verlangt die Kommission der europäischen Gemeinschaften mittlerweile im Rahmen einer vorklinischen Risikoanalyse eine Bewertung aller kurz- und langfristigen Auswirkungen einschließlich der Zytotoxikologie,

Hämokompatibilität, Gentoxizität, Immuntoxizität und anderer Formen der systemischen Toxizität aller mit dem Brustimplantat in den Körper eingeführten Substanzen. Zudem wird die Kenntnis der Toxikokinetik aller potentiell toxischen bzw. reaktiven Substanzen oder Abbauprodukte von Implantaten gefordert. Verteilung, Transformation und Elimination auf dem Expositionsweg sowohl des Hüllen- als auch des Füllmaterials müssen vor dem klinischen Einsatz der Brustimplantate bekannt sein (Kommission der europäischen Gemeinschaften 2001). Diese Forderungen sollten für alle in den menschlichen Körper implantierten Materialien gelten, also auch für kommerziell reines Titan, Polymethylmethacrylat und Poly(L-Lactid)e.

1.1.1 Kommerziell reines Titan (cp Titan) in der Medizin

Kommerziell reines Titan bezeichnet unlegiertes Titan mit geringen Gehalten an Nebenbestandteilen wie Kohlenstoff, Eisen oder Sauerstoff (Wintermantel u. Ha 1996 b). Im Vergleich zu anderen Metallen weist es einen relativ niedrigen Elastizitätsmodul bei hoher Korrosionsbeständigkeit und Festigkeit auf (Hille 1966, Steinemann 1994). Titan wurde erstmals von Gregor 1791 in England als Titanoxid isoliert und fand zunächst nur in der oxidischen Form Verwendung, z. B. bei der Fertigung von Farben und Bleichmitteln (Schmidt 1994). Van Arkel und de Boer gelang die Gewinnung von reinstem Titan von etwa 1924 an (Ühlein 1974). Kommerziell wurden Titan und Titanlegierungen erstmals 1946 durch J. Cotton produziert (Wintermantel u. Ha 1996 a). Die ersten Untersuchungen für den medizinischen Einsatz führte Leventhal in den fünfziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts durch (Wintermantel u. Ha 1996 a). In Verbindung mit biologischen Systemen nahm Titan schnell eine dominierende Rolle ein und wurde als das "ewige Metall" bezeichnet (Schmidt 1994). Als Implantatwerkstoff wurde es bis dato in der Medizin hauptsächlich für Fixationselemente zur Stabilisierung von Frakturen in Form von Osteosyntheseplatten und Schrauben (Moberg et al. 1989, Rosenberg et al. 1993, Schliephake et al. 1993 a, Schliephake et al. 1993 b, Katou et al. 1996, Arens u. Hansis 1998, Schliephake et al. 1998, Hirai et al. 2001) und als Prothesen des totalen Gelenkersatzes wie Hüft- (Jacobs et al. 1991, Funovics et al. 2000, Hofmann et al. 2000, Matzen u. Stockmaier 2001), Knie- (Ring 1980, Barone et al. 1989, Lewis et al. 1995, Kovacik et al. 1997), Schulter- und Kiefergelenkendoprothesen (Spiessl 1976, Raveh et al. 1982, Raveh et al. 1989, Spiessl 1989, Semkin et al. 1996, Stojadinovic et al. 1999, Wittbjer et al. 2001) eingesetzt. In der Zahnmedizin verwendet man bis heute Titan zur

Herstellung dentaler Implantate (Toth et al. 1985, Buser et al. 1989, Newesely 1988, Gottlander u. Albrektsson 1991, Schroeder et al. 1994, Wheeler 1996, Nociti Junior et al. 1997, Schliephake u. Aleyt 1998).

Obwohl kommerziell reines Titan in den Lehrbüchern als generell inertes und biokompatibles Material beschrieben wurde, welches weder toxische noch allergische Reaktionen verursachen sollte (Prein u. Rahn 1998), diskutierte man in der Traumatologie die Notwendigkeit der operativen Entfernung von Osteosyntheseplatten und Schrauben aus Titan nach Abschluss der Frakturheilung (Brunner 1993, Rosenberg et al. 1993). Die bei der erneuten Behandlung entstehenden Kosten für einen doch als geheilt anzusehenden Patienten wurden toleriert, weil metallbedingte Röntgenartefakte und Strahlenstreuung die bildgebende Diagnostik erschwerten (Pistner 1992, Brunner 1993). Zudem wurden Publikationen angeführt, welche lokale und systemische Gewebeeränderungen nach Titanimplantation beschreiben. Ein wichtiger Faktor für die Biokompatibilität von Titan und seiner Legierungen war demnach die Bildung einer stabilen und reinen Titandioxid-Schicht (Wintermantel u. Ha 1996 a). Hohe Konzentrationen von Titandioxid bis über 2000 ppm wurden häufig aber auch in der Umgebung von Titan-Implantaten vorgefunden (Meachim u. Williams 1973, Meachim u. Pedley 1981, Rosenberg et al. 1993). Zudem wurde in vivo auf mögliche Korrosionsschädigungen hingewiesen (Thull u. Schaldach 1975). Wiederholt wurden Metallosen im Bereich von Osteosynthesematerialien beobachtet (Rosenberg et al. 1993, Pistner 2002). Systemische Gewebeeränderungen nach intraossärer Implantation von Titan wurden von Schliephake et al. (1993 a, 1993 b, 1998) und Haers et al. (1998) beschrieben. Schliephake et al. implantierten intraossär jeweils zwei Schrauben aus Titan in sechs Göttinger Minipigs und beobachteten fünf Monate post implantationem eine erhöhte, durch Abrasion bedingte Titan-Konzentration sowohl insbesondere in der Lunge als auch in der Leber und den Nieren dieser Tiere im Vergleich zu einer unoperierten Kontrollgruppe (Schliephake et al. 1993 a). 1998 berichteten Schliephake et al. von einer Patientin, welche nach osteosynthetischer Versorgung mit Miniplatten und Schrauben aus kommerziell reinem Titan eine interstitielle Lungenerkrankung entwickelte. Die Patientin zeigte Symptome, welche an eine Sarkoidose erinnerten. Die histopathologische Untersuchung ließ unter anderem Titanoxid-Partikel intra- und extrazellulär im Lungengewebe erkennen. Insbesondere zeigten sich die Partikel in Fibroblasten und Makrophagen.

Haers empfahl die operative Entfernung von Osteosynthesematerialien aus Titan nach der Konsolidierung des Bruchspaltes, da kleine, durch Korrosion entstandene Titan-Partikel in

den regionären Lymphknoten solcher Patienten gefunden wurden, deren Knochenfragmente nach bimaxillärer Umstellungsosteotomie mittels Titan-Platten und Titan-Schrauben fixiert worden waren (Haers et al. 1998).

1.1.2 Polymethyl-Methacrylat (PMMA) in der Medizin

Polymethyl-Methacrylat ist seit der Dissertation des Chemikers O. Röhm im Jahre 1902 bekannt (Ruckelshausen 1987). Es wurde erstmals 1933 bei Rohm und Haas in Deutschland zu harten, transparenten Blöcken polymerisiert (Wintermantel u. Ha 1996 c) und war bis 1936 nur als auspolymerisiertes Fertigprodukt, wie zum Beispiel als Platten aus "Plexiglas", im Handel. Nach ersten Tierversuchen durch O. Kleinschmidt im Jahre 1940, implantierte C. Zander erstmals im gleichen Jahr wärmeverformte Plexiglasstücke beim Menschen zur Deckung eines Schädeldefektes nach Osteom-Entfernung (Ruckelshausen 1987). 1936 brachte die deutsche Industrie mit dem Paladon® einen PMMA-Werkstoff heraus, welcher vom Anwender selbst in Wärmedruckkesseln auspolymerisiert werden konnte (Ruckelshausen 1987). Das Produkt wird bis heute in Dentallabors zur Herstellung von Zahnprothesen verwendet. Die Brüder Judet verarbeiteten 1947 PMMA bei der von ihnen entwickelten und bis 1960 von Orthopäden und Chirurgen eingesetzten Hüftprothese (Ruckelshausen 1987). Damit war PMMA erstmals mechanischer Belastung und Reibung ausgesetzt. Neben biologischer Verträglichkeit musste PMMA jetzt auch der Bruch- und Abriebfestigkeit genügen und dem Lastwechsel beim Gang sowie erheblichen Scherkräften gewachsen sein. Die Firma Kulzer entwickelte 1943 die dritte Generation des PMMA, welches 1949 als mundschleimhautfärbendes Palavit® und 1959 als grün gefärbtes Palacos® auf den Markt kam (Ruckelshausen 1987). Zwei Komponenten konnten jetzt bei Zimmertemperatur gemischt werden und polymerisierten selbsthärtend. In der Zahnmedizin werden sie bis heute als Zahnfüllungsmaterial und als Kunststoffbasis für Zahnprothesen verwendet (Jones 1992, Brunner 1993, Cimpan et al. 2000 a, Cimpan et al. 2000 b). 1971 wies Buchholz ihre Eignung als Depotträger für lokal wirksames Gentamycin nach (Ruckelshausen 1987). In der Augenheilkunde findet PMMA nach wie vor sowohl als intraokulare Linsen als auch als harte Kontaktlinsen Anwendung (Williams 1992, Cochener et al. 1999, Hollick et al. 1999, Kim et al. 1999, Apple 2000, Hollick et al. 2000, Samuelson et al. 2000, Gatinel et al. 2001, Hayashi et al. 2001). In der Orthopädie wurde und wird modifiziertes PMMA als Knochenzement eingesetzt, welcher bei Hüftgelenkendoprothesen zum einen den Prothesenschaft im Femur stabilisiert und zum

anderen der Lastübertragung zwischen Prothese und Knochen dient (Endler 1953, Schmoker et al. 1977, Rudigier et al. 1981, Eyerer 1986, Lidgren et al. 1987, Streicher 1987, Ege 1993, Wintermantel u. Ha 1996 c). Außerdem wurde PMMA bei Verbundosteosynthesen (Grasser 1969) und zur Hohlräumeauffüllung nach Zystenoperationen verwendet (Ruckelshausen 1987, Leclair et al. 2000). Hierbei fand die Polymerisation im Kontakt mit lebendem Gewebe statt. Da bei der Polymerisation von Methylmethacrylat das Monomer nicht vollständig umgesetzt wurde, konnte der Knochenzement Restmonomere freisetzen und dadurch sowohl eine allergische Reaktion als auch eine Gewebetoxizität bewirken (Ege 1993). Endler vermutete eine chronische Schädigung des Implantatlagers durch die langsame Freisetzung von Restmonomeren über einen längeren Zeitraum (Endler 1953). Zudem erschienen thermische Schädigungen des Umgebungsgewebes durch die bei der Polymerisation auftretende Wärme als möglich. Neben diesen lokalen Gewebereaktionen wurden auch Fernwirkungen des PMMA beschrieben. Mendes et al. (1974) beobachteten PMMA-Partikel in den regionären Lymphknoten von Hunden nach Hüftgelenkersatz durch PMMA-haltige Prothesen. McCabe und Basker (1976) fanden degenerative Veränderungen in der Leber und in den Nebennieren, welche sie auf vagabundierende Restmonomere zurückführten.

1.1.3 Poly(L-Lactid) in der Medizin

1932 wurde Poly(L-Lactid), das Homopolymer der optisch aktiven, linksdrehenden Milchsäure, L-Lactat, erstmalig von Carothers, Dorough und van Natta durch Erwärmung des cyclischen Esters Dilactid synthetisiert (Carothers et al. 1932, Gutwald 1994).

1966 begann die Entwicklung hochmolekularer Milchsäurepolymere, den Polylactiden, als Osteosynthesematerialien (Kulkarni et al. 1966, Suuronen et al. 2000). Seit über zehn Jahren wurde zunehmend über deren klinische Anwendungen in unterschiedlichsten medizinischen Fachrichtungen berichtet (Lohman et al. 1999). Bis heute kam und kommt Polylactid zu folgenden Zwecken am und im Patienten zum Einsatz:

- In der Herz- und Gefäß-Chirurgie als Stents bei Stenose der Coronararterien (Tamai et al. 2000)
- In der craniofacialen Chirurgie als Platten-Blinddübel-System zur Stabilisierung von Stirn-Schädel-Vorverlagerungen (Pistner et al. 1991, Pistner 1992) oder als

Platten und Schrauben zur Fragmentstabilisierung nach Schädelnahterweiterung bei Patienten mit Craniosynostosen (Arai et al. 2000)

- In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bei Dysgnathie-Patienten als bicorticale Schrauben zur Restabilisierung der verlagerten Kiefersegmente nach sagittaler retromolarer Spaltung des Unterkiefers nach Obwegeser/Dal Pont (Suuronen et al. 1992, Suuronen et al. 1994, Harada u. Enomoto 1997, Kallela et al. 1998, Bouwman u. Tuinzing 1999, Edwards et al. 1999, Kallela et al. 1999 a, Kallela 1999, Pistner 1999, Suuronen et al. 2000, Edwards et al. 2001 a) und als Platten und bicorticale Schrauben bei bimaxillären Umstellungsosteotomien (Haers et al. 1998, Suuronen et al. 2000, Edwards et al. 2001 a, Edwards et al. 2001 b) sowie als bicorticale Schrauben zur Stabilisierung von Genioplastiken (Haers et al. 1998, Edwards et al. 2001 b)
- In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie als Platten und Schrauben zur Osteosynthese von Jochbein-Frakturen (Bos et al. 1987, Gerlach 1988, Gerlach 1990, Suuronen et al. 2000), Orbitaboden-Frakturen (Joos 1995, Cordewener et al. 1996) und Unterkiefer-Median-Frakturen (Kallela et al. 1999 b, Suuronen et al. 2000) sowie Unterkiefer-Paramedian-Frakturen (Kallela et al. 1999 b, Suuronen et al. 2000)
- In der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie als Platten und Schrauben zwecks Fixation freier Knochentransplantate zur primären Rekonstruktion nach Unterkiefer-teilresektion bei Tumorpatienten (Suuronen et al. 2000, Lindqvist 2001)
- In der Orthopädie und Unfall-Chirurgie als Platten, Schrauben und Stifte zur Osteosynthese von Knöchel-, Sprunggelenk-, Kniegelenk-, subcapitalen Schenkelhals-Frakturen und Oberschenkelkopf-Frakturen (Rokkanen et al. 1985, Eitenmüller et al. 1988, Illi 1990, Jukkala-Partio et al. 1998, Takizawa et al. 1998, Lohman et al. 1999, Jukkala-Partio et al. 2000, Hovis et al. 2002) sowie von Tibia-Frakturen und Tibia-Osteotomien (Tuompo et al. 1999 b)
- In der Orthopädie als Schrauben zur Fixation von künstlichen Hüftgelenkpfannen (Thanner 1999)
- In der Orthopädie als Schrauben und Expansions-Bolzen zur Fixation von autologen Patellarsehnentransplantaten (McGuire et al. 1999, Tuompo et al. 1999 a, Barber et al. 2000, Kotani u. Ishii 2001) oder allogenen Achilles-

sehnentransplantaten (Martinek et al. 2001) zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes

- In der Orthopädie als Stäbe aus SR-PLLA zur Versteifung des proximalen Handgelenkes bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Voutilainen et al. 2001)
- In der Pharmakologie bei der galenischen Zubereitung von Medikamenten, die in der Nähe des Wirkortes implantiert den Wirkstoff entsprechend der Zersetzung des Polylactids über einen längeren Zeitraum freisetzen und den Wirkstoff vor einer zu schnellen Metabolisierung schützen (Choi et al. 2001, Zilberman et al. 2001, Deppe et al. 2002)
- In der Urologie als Urethra-Stent aus SR-PLLA bei Patienten mit akuter Harnretention auf Grund einer benignen Prostatahypertrophie (Isotalo et al. 2000)

Der Abbau des Polylactids wurde in erster Linie durch Hydrolyse erklärt (Kronenthal 1975, Leenslag 1987, Vert 1990, Suuronen et al. 1998). Daher wurde sowohl eine lokale als auch eine systemische Verträglichkeit des Polylactids und seiner Abbauprodukte unterstellt. Während in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien die lokale Biokompatibilität diskutiert wurde (Tunc et al. 1987, Campbell et al. 1991, Van Sliedregt et al. 1991, Pistner 1992, Bahr et al. 1999, Pistner 1999, Arai et al. 2000, Barber et al. 2000, Furukawa et al. 2000 a, Furukawa et al. 2000 b, Hattori et al. 2000, Hooper et al. 2000, Ikarashi et al. 2000, Tamai et al. 2000, Edwards et al. 2001 a, Martinek et al. 2001), liegen bis dato Veröffentlichungen über die systemische Wirkung des Polylactids nur sehr vereinzelt vor.

So berichteten Verheyen et al. von PLA-Partikeln in den regionären Lymphknoten von Ziegen zwei Jahre nach transcorticaler Implantation von PLA-haltigen Bolzen (Verheyen et al. 1993).

Beumer et al. fanden ein Jahr nach subcutaner Implantation von Poly(L-Lactid) basierten, gitternetzförmigen Membranen in den Rücken von 75 Widstar-Ratten weder makroskopisch noch mikroskopisch pathologische Organveränderungen an Herz, Lunge, Leber, Milz oder Niere (Beumer et al. 1994).

Margevicius et al. ersetzten das vordere Kreuzband und das mediale Seitenband des rechten Knies von sechs Schafen durch mit PLA verstärkte Bänder. Während weder in der Leber noch in der Milz PLA-Partikel beobachtet werden konnten, ließen sich nach einem Jahr in den ipsilateralen inguinalen und paraaortalen Lymphknoten von vier der sechs Tiere PLA-Partikel finden (Margevicius et al. 1996).

1.2 Fragestellung

Durch die vorliegende Arbeit sollte die systemische Biokompatibilität von intraossär implantiertem, spritzgegossenem, amorphem, niedrigmolekularem Poly(L-Lactid) untersucht werden. Kommerziell reines Titan, als das in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie meistverwendete und als am besten gewebeverträglich anerkannte Metall, und das als Knochenzement bekannte Polymer Polymethyl-Methacrylat (Palacos®) wurden als Kontrollsubstanzen gewählt.

2 Material und Methode

2.1 Materialien

Für einen intraossären Biokompatibilitätsversuch stellte die Firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55216 Ingelheim am Rhein, jeweils 25 solide Probekörper aus Poly(L-Lactid) und Polymethyl-Methacrylat (Palacos®) sowie zerkleinerte Probekörper aus den gleichen Materialien zur Verfügung. Die Herstellung von 25 soliden Probekörpern und zerkleinerten Probekörpern aus kommerziell reinem Titan erfolgte durch die Firma Aesculap AG und Co. KG, 78501 Tuttlingen.

2.1.1 Solide Probekörper

Alle soliden Implantate besaßen die gleiche zylinderförmige Geometrie mit abgerundeten Enden. Ihre Länge betrug jeweils 2,8 mm, ihr Durchmesser 1,1 mm. Bei ebenfalls gleicher Oberfläche unterschieden sich die Festkörperimplantate in ihrem Gewicht.

Tab. 1: Durchschnittliches Gewicht der soliden Implantate

Material	Charge	Durchschnittliches Gewicht / g
Poly(L-Lactid)	46015	0,003
Polymethyl-Methacrylat (Palacos®)	46016	0,003
cp Titan	ISO 5832 PT II	0,011

Die Festkörper aus Poly(L-Lactid) stellten sich als glasig bis transparentes und geruchloses Material dar. Die chemischen und physikalisch-mechanischen Materialeigenschaften des verwendeten niedrig molekularen, amorphen Poly(L-Lactids) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die soliden Probekörper aus Polymethyl-Methacrylat wiesen ein eher milchig-transparentes Aussehen auf und waren ebenfalls geruchlos. Die soliden Implantate aus cp Titan erschienen als silber-graues Material (siehe Abb. 1). Als Metall waren auch sie klassischerweise ohne Geruch.

Tab. 2: Chemische und physikalisch-mechanische Materialeigenschaften des verwendeten niedrig molekularen, amorphen Poly(L-Lactids)

Materialeigenschaft	
Inhärente Viskosität η_{inh}	1,82 dl/g
Molekulargewicht $M_{vis}^{1)}$	120 000
Molekulargewicht $M_w^{2)}$	237 000
Kristallinität	amorph
Dichte D	1,19 g/cm ³
Biegefestigkeit σdB	118,3 N/mm ²
Zugfestigkeit σB	46,4 N/mm ²
Elastizitätsmodul E	3579,2 N/mm ²
Reissdehnung	6 %

¹⁾ ermittelt über die Inhärente Viskosität η_{inh}

²⁾ ermittelt über die Gel-Permeations-Chromatographie (GPC)

Die zur Implantation vorgesehenen soliden Probekörper aus Poly(L-Lactid), Polymethylmethacrylat und cp Titan wurden mit Ethylenoxid gassterilisiert und anschließend steril konfektioniert.

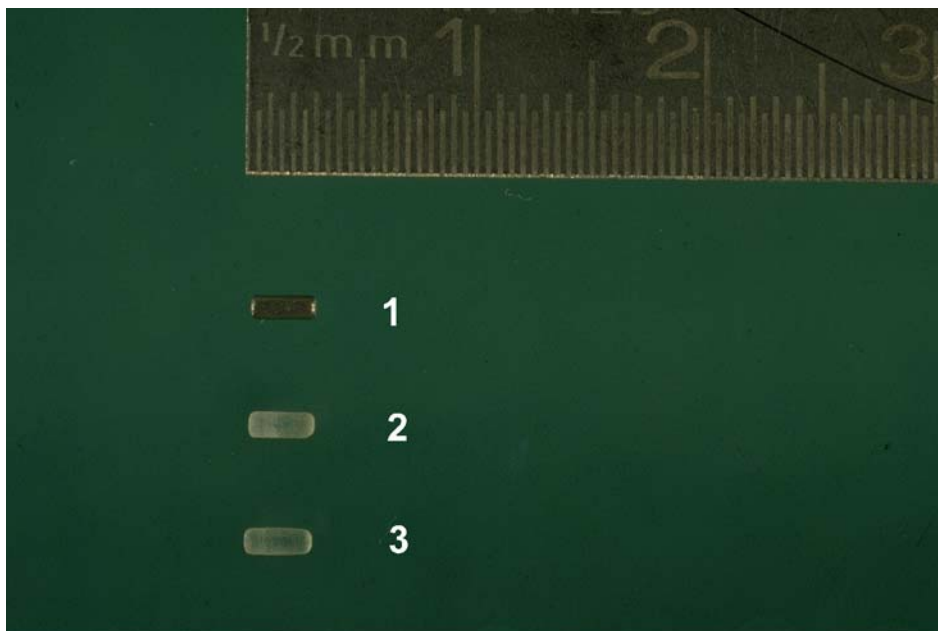


Abb. 1: Solide Probekörper

¹⁾ Zylinder aus cp Titan

²⁾ Zylinder aus PMMA (Palacos®)

³⁾ Zylinder aus PLLA

2.1.2 Zerleinerte Probekörper

2.1.2.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Zur Herstellung der gewünschten Probekörper wurden solide Probekörper aus Poly(L-Lactid), Polymethyl-Methacrylat bzw. cp Titan von den Firmen Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55216 Ingelheim am Rhein und Aesculap AG und Co. KG, 78501 Tuttlingen, zu Pulver mit einer Korngröße kleiner als 0,5 mm zerleinert und zur Verfügung gestellt. Das Pulver aus Poly(L-Lactid) hatte ein leicht gräulich-weißes, das Pulver aus Polymethyl-Methacrylat ein schneeweißes Aussehen. Das cp Titan-Pulver besaß die gleiche silbergraue Farbe wie sein entsprechendes Festkörperimplantat. Keines der Pulver erzeugte irgendeinen Geruch.

2.1.2.2 Applikationsmethode der zerleinerten Probekörper

Die soliden Probekörper konnten nach ihrer Sterilisation mühelos in ein in das Rattenfemur gebohrtes Loch entsprechender Größe implantiert werden. Die zerleinerten Probekörper mussten mittels Mikrokapseln aus Gelatine implantiert werden.

Hierzu wurden pro Material je 25 Portionen erstellt, welche dasselbe Gewicht wie die entsprechenden soliden Probekörper besaßen. Diese wurden in Mikrogelatinekapseln Nr. 9 der Firma Torpac Inc., 26 Littell Road, East Hannover, NJ 07936 - 1002, USA, gefüllt. Sie werden üblicherweise zur intraoralen Applikation medikamentöser Therapeutika bei Laborratten und Meerschweinchen verwendet und sind durch in der Tabelle 3 angegebene Parameter charakterisiert:

Tab. 3: Parameter der Mikrogelatinekapsel Nr. 9 der Firma Torpac Inc., USA

Parameter	Größe
Kapazität	0,025 ml (approximativ 25 mg)
Maximaler externer Durchmesser	2,65 mm
Maximale Länge der geschlossenen Kapsel	8,40 mm
Durchschnittliches Gewicht von Kapselkopf und Kapselkörper	9 mg
Farbe	transparent

Da die Mikrogelatinekapseln Nr. 9 durchschnittlich immer noch dreimal so lang wie die soliden Probekörper waren, wurden sie mit einer herkömmlichen chirurgischen Schere auf die minimale Länge zurecht geschnitten, welche ein unkompliziertes Handling der Kapseln beim Füllen mit den zerkleinerten Probekörpern gerade noch erlaubte. Außerdem musste die Kapsel die erforderliche Menge an zerkleinerten Probekörpern vollständig aufnehmen können. Die Längenreduktion durfte keinen negativen Einfluß auf den dichten Verschuß der Kapseln haben. Abschließend wurde die erzielte Länge aller zugeschnittenen Mikrogelatinekapseln mit einer Schieblehre der Firma Mitutoyo, Japan, ermittelt. Da der externe Durchmesser der Mikrogelatinekapseln Nr. 9 herstellungstechnisch von Kapsel zu Kapsel unterschiedlich groß war und zudem durch die wirkenden mechanischen Kräfte der Finger und Schere beim Zurechtschneiden der Kapseln letztere verformt sein konnten, wurde zusätzlich ihr jeweiliger externer Durchmesser mit der gleichen Methode überprüft (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Parameter der zurechtgeschnittenen Mikrogelatinekapseln

Durchschnittliche Länge / mm	Durchschnittlicher externer Durchmesser / mm
3,61	2,33

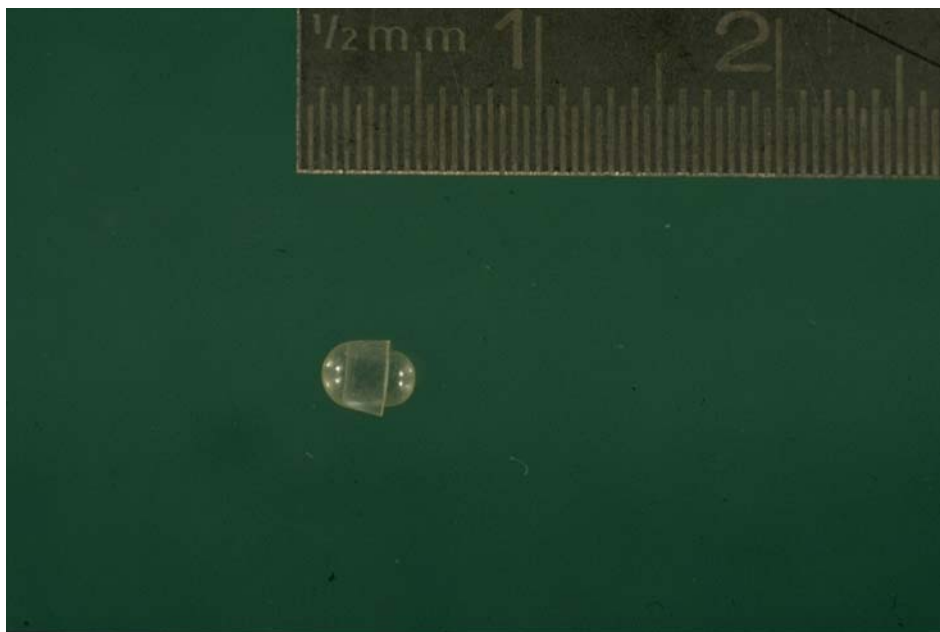


Abb.2: Zurechtgeschnittene transparente Mikrogelatinekapsel Nr. 9

Mit Hilfe einer elektrischen Waage der Firma Sartorius wurde das jeweilige Gewicht der einzelnen zurechtgeschnittenen Kapseln ermittelt. Zu diesem wurde das Durchschnittsgewicht der jeweiligen soliden Probekörper addiert, also 0,003 Gramm bei den mit Poly(L-Lactid)- bzw. Polymethyl-Methacrylat-Pulver zu füllenden Kapseln und 0,011 Gramm bei den Kapseln, in die cp Titan-Pulver gefüllt werden sollte. Unter Verwendung oben genannter Waage wurden jetzt die leeren Kapseln soweit mit den entsprechenden zerkleinerten Probekörpern aufgefüllt, bis die jeweilige Summe aus Leergewicht der Kapseln und Gewicht der jeweiligen soliden Probekörper erreicht wurde. Daraus ergaben sich folgende Durchschnittswerte für das Leergewicht der Kapseln bzw. das Gewicht der gefüllten Kapseln (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Leergewicht der Kapseln und Gewicht der gefüllten Kapseln

Material mit dem die Gelatinekapseln gefüllt sind	Durchschnittliches Leergewicht / g	Durchschnittsgewicht der gefüllten Kapseln / g
Poly(L-Lactid)	0,004	0,007
Polymethyl-Methacrylat (Palacos®)	0,004	0,007
cp Titan	0,004	0,015
Ungefüllt	0,004	-

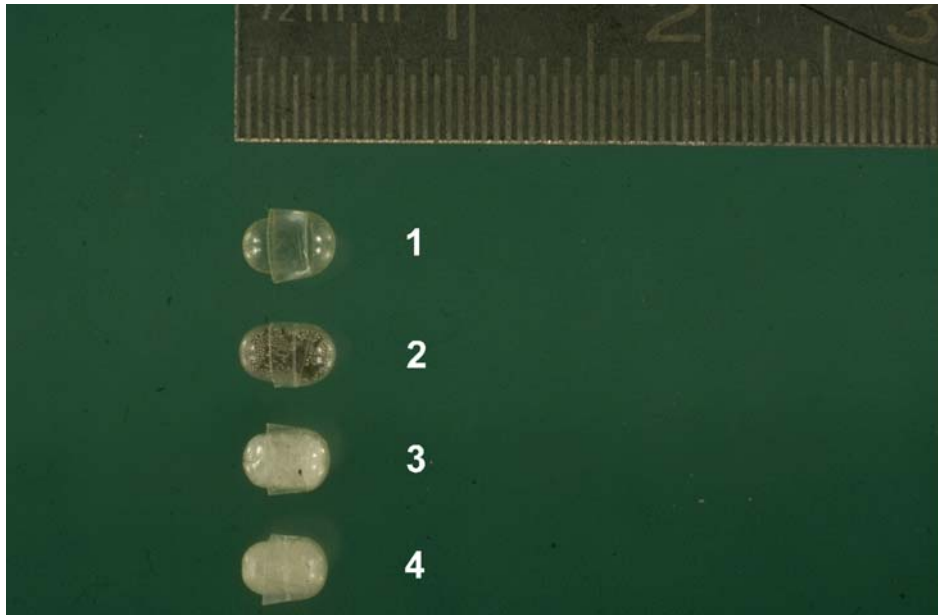


Abb. 3: Zerkleinerte Probekörper abgefüllt in zurechtgeschnittenen Mikrogelatinekapseln

- 1) Leere, zurechtgeschnittene Mikrogelatinekapsel
- 2) Mit cp Titan-Pulver gefüllte, zurechtgeschnittene Mikrogelatinekapsel
- 3) Mit PMMA-Pulver gefüllte, zurechtgeschnittene Mikrogelatinekapsel
- 4) Mit PLLA-Pulver gefüllte, zurechtgeschnittene Mikrogelatinekapsel

Die auf diese Weise hergestellten zerkleinerten Probekörper wurden gassterilisiert und steril konfektioniert.

2.2 Versuchstiere

Für diesen Implantationsversuch wurden 125 spezifiziert pathogenfreie (SPF) Sprague Dawley-Ratten aus dem Zentralinstitut für Versuchstierzucht, Hermann-Ehlers-Allee 57, 30455 Hannover, verwendet. Für die Tiere war eine definierte Spontanmorrerate im Knochen von 0,5-1 % bzw. in der Hypophyse von 40-50 % bekannt. 50-70 % der weiblichen Tiere entwickeln in der Regel Mamma-Adenome und Mamma-Carcinome. Daher wurden bevorzugt männliche Sprague Dawley-Ratten ausgewählt. In Zahlen 65: männliche und 60 weibliche Tiere. Bei der Ankunft der Tiere in Würzburg betrug ihr Alter 1 Monat und 17 Tage, ihr Durchschnittsgewicht 178 g (männliche Tiere) bzw. 145 g (weibliche Tiere). Damit die Tiere sich an die Keimflora der Würzburger Abteilung für Experimentelle Zahnmedizin, Vorstand Herr Prof. Dr. Roger Thull, gewöhnen konnten, wurde den Tieren eine Akklimatisationszeit von drei Monaten gegeben. So lag zum Zeitpunkt der Operation das Durchschnittsgewicht der männlichen - bei 463 g, das der weiblichen Tiere

bei 306 g, ihr Durchschnittsalter bei sechs Monaten. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen (Makrolonkäfig M5) unter klimatisierten Standardbedingungen mit einem Tag-Nacht-Rhythmus von 12 Stunden gehalten. Altromin-Standard-Diät und kommunales Leitungswasser standen ihnen ad libitum zur Verfügung. Die Tiere wurden unter GLP-Bedingungen ("Good Laboratory Practice") gehalten und von einer Fachtierärztin für Versuchstierkunde medizinisch betreut. Die Tiere wurden einmal in zwei Wochen gewogen, ihr Wasser- und Futtermittelverbrauch täglich kontrolliert und ihr Verhalten ständig beobachtet. Postoperativ erfolgte eine palpatorische Beurteilung des Operationsfeldes sowie eine stetige Observation der anästhesierten Tiere bis sechs Stunden postoperativ.

Der Tierversuch war unter dem Aktenzeichen 211-2531.01-9/93 durch die Regierung von Unterfranken am 08.09.93 genehmigt worden.

Tab. 6: Versuchstiere

	Männliche Sprague Dawley-Ratten	Weibliche Sprague Dawley-Ratten
Anzahl	65	60
Durchschnittsalter	6 Monate	6 Monate
Durchschnittsgewicht	463 g	306 g

2.3 Versuchsaufbau

2.3.1 Gruppeneinteilung der Versuchstiere

125 Sprague Dawley-Ratten wurden in 5 Gruppen unterteilt. Dabei wurden die 65 männlichen - und 60 weiblichen Tiere möglichst gleichmäßig auf fünf Gruppen verteilt. Die Gruppen zwei, drei und vier wurden jeweils mit cp Titan, Poly(L-Lactid) und Polymethyl-Methacrylat (Palacos®) implantiert. Als Probekörper waren die oben beschriebenen gerundeten Zylinder von 2,8 mm Länge und 1,1 mm Durchmesser vorgesehen. In ein zweites Bohrloch wurde das zerkleinerte und in die zurechtgeschnittenen Mikrogelatinekapseln gefüllte Material des gleichen Ursprungs implantiert. Die erste Gruppe sollte mit gleichem Operationsverfahren lediglich scheinoperiert werden. Die beiden Bohrlöcher dieser Tiere wurden mit einer ungefüllten, zurechtgeschnittenen Mikrogelatinekapsel und mit schnell resorbierbarem, handelsüblichem Kollagenvlies zur

Blutstillung aufgefüllt. Die fünfte Gruppe wurde als Kontrollgruppe ohne Operation gehalten (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Gruppeneinteilung der Versuchstiere

Gruppennummer	Implantiertes Material	Anzahl der männlichen Tiere	Anzahl der weiblichen Tiere	Gruppengröße (Anzahl der männlichen und weiblichen Tiere)
1	ungefüllte, zurechtgeschnittene Mikrogelatinekapsel und schnell resorbierbares, handelsübliches Kollagenvlies	16	9	25
2	cp Titan	12	12	24
3	Poly(L-Lactid)	14	12	26
4	Polymethyl-Methacrylat (Palacos®)	13	13	26
5	als nicht operierte Kontrollgruppe	10	14	24

2.3.2 Implantatsetzung

Nach Nahrungsentzug über Nacht wurden die Tiere zunächst durch Inhalation von Diethylether betäubt. Die Allgemeinanästhesie wurde durch Injektion eines Gemisches aus 180 mg Ketanest/kg Körpergewicht und 5 mg Rompun/kg Körpergewicht in die rechten, hinteren Mm. semitendineus und semimembranaceus fortgeführt. Anschließend wurde die linke, hintere Körperhälfte atraumatisch rasiert, gewaschen und mit einer alkoholischen Lösung (Desmerdan®) desinfiziert. Das Tier wurde in rechter Lage auf dem Operationstisch fixiert und unter Aussparung des Operationsfeldes mit einem sterilen Einmaltuch abgedeckt. Eine auf 37 °C eingestellte Heizplatte verhinderte die intraoperative Auskühlung des Tieres.



Abb. 4: Lagerung der Ratte

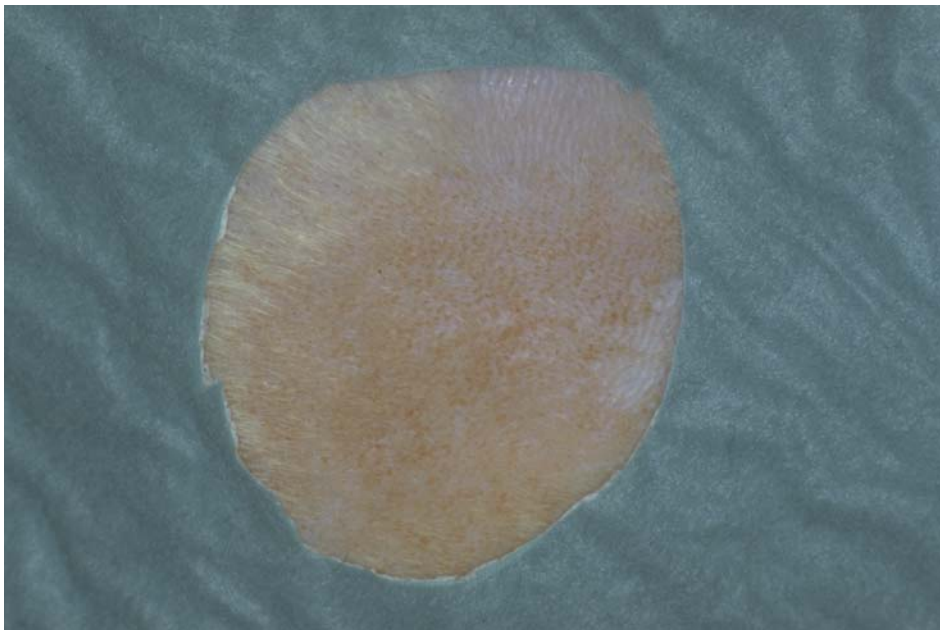


Abb. 5: Sterile Abdeckung des Operationsfeldes

Unter streng aseptischen Kautelen erfolgte ein Hautschnitt und die stumpfe Präparation zwischen M. biceps femoris und M. vastus lateralis bis zum Periost. Letzteres wurde durchtrennt und mit dem Raspatorium unterhalb des Trochanter tertius des Femurs und 4-5 mm oberhalb des Condylus lateralis abpräpariert.



Abb. 6: Hautschnitt



Abb. 7: Freigelegtes, linkes Femur

Mit den Rosenbohrern Nr.12 und Nr.14 wurden niedrigtourig zwei Bohrlöcher unter kontinuierlicher Spülung mit 0,9 % NaCl-Lösung zur Gewebekühlung gesetzt. Nach Reinigung der Bohrlöcher von etwaigen Knochenspänen konnten die Implantate monocortical gesetzt werden. Aus op-technischen Gründen musste für den zerkleinerten Probekörper ein größeres Bohrloch geschaffen werden als für den soliden. Wegen sich ergebender Fraktur- gefahr konnte jedoch das zweite Bohrloch nicht so groß gewählt werden, dass es die mit dem zerkleinerten Probekörper gefüllte Gelatinekapsel vollständig aufgenommen hätte.

Durch Kontakt mit Blut und NaCl-Spülung wurde aber die Gelatinekapsel weich und elastisch verformbar. Da die ursprünglich für das Bohrloch zu große Gelatinekapsel maximal zu $\frac{3}{4}$ mit den zerkleinerten Probekörpern gefüllt worden war, konnte sie jetzt in das ursprünglich zu kleine Bohrloch gestopft werden.

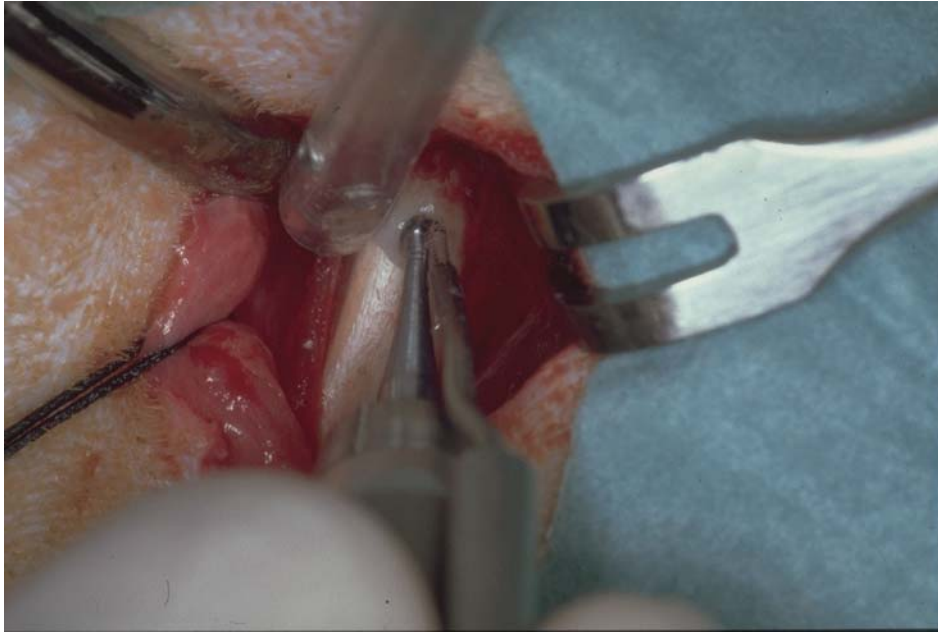


Abb. 8: Rosenbohrer in Aktion

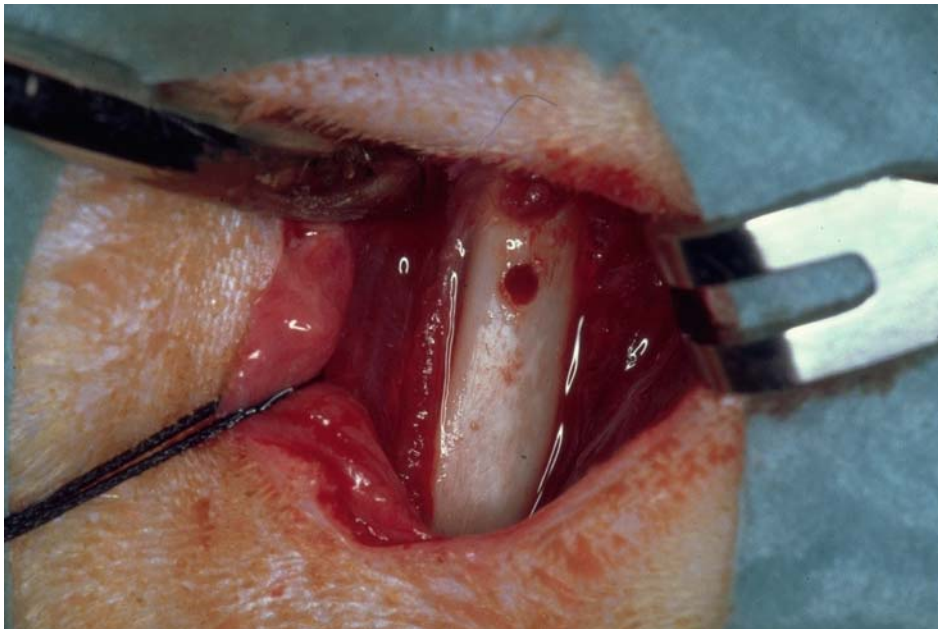


Abb. 9: Bohrlöcher ohne Implantat

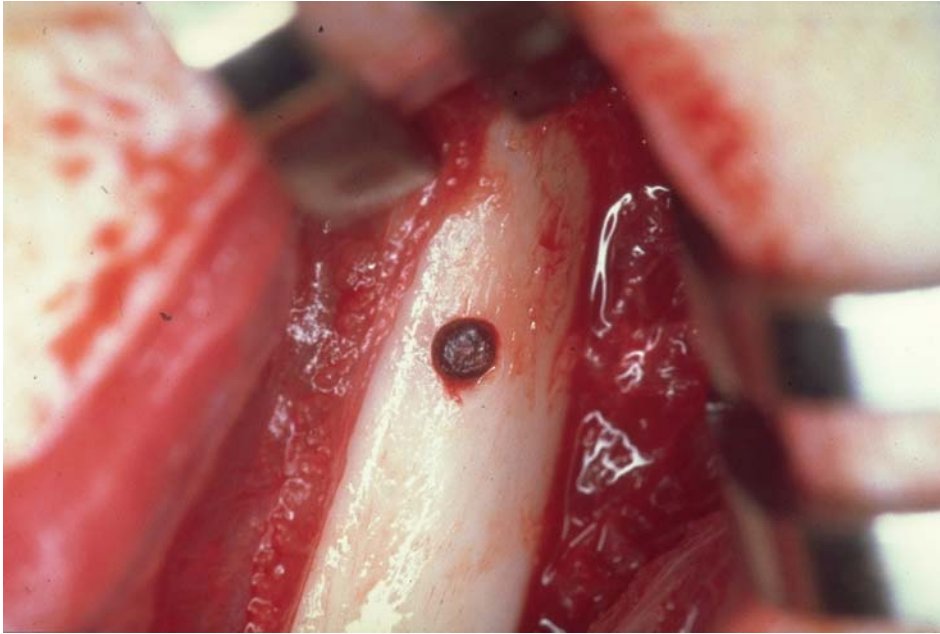


Abb. 10: Bohrloch mit implantiertem solidem Probekörper

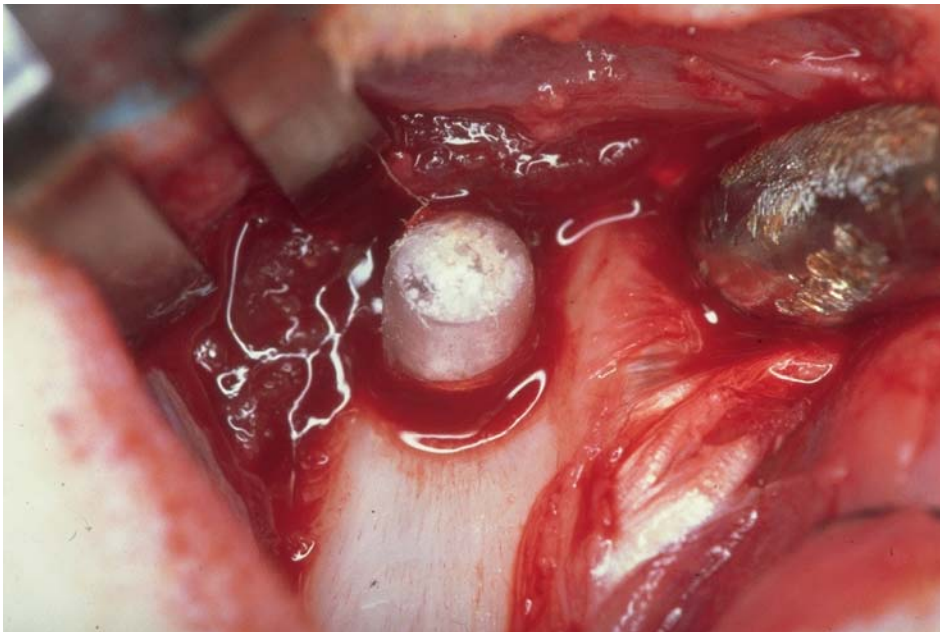


Abb. 11: Bohrloch mit implantierter Gelatinekapself, gefüllt mit zerkleinertem Probekörper

Es folgten eine Muskelnahrt und eine Naht des Panniculus carnosus mit Vicryl Nr.5-0. Die Hautnaht wurde mit Seide "E" 3/0 durchgeführt. Abschließend wurde die Wunde mit einem handelsüblichen Sprühverband versorgt und mit einer kleinen, sterilen Kompresse abgedeckt.

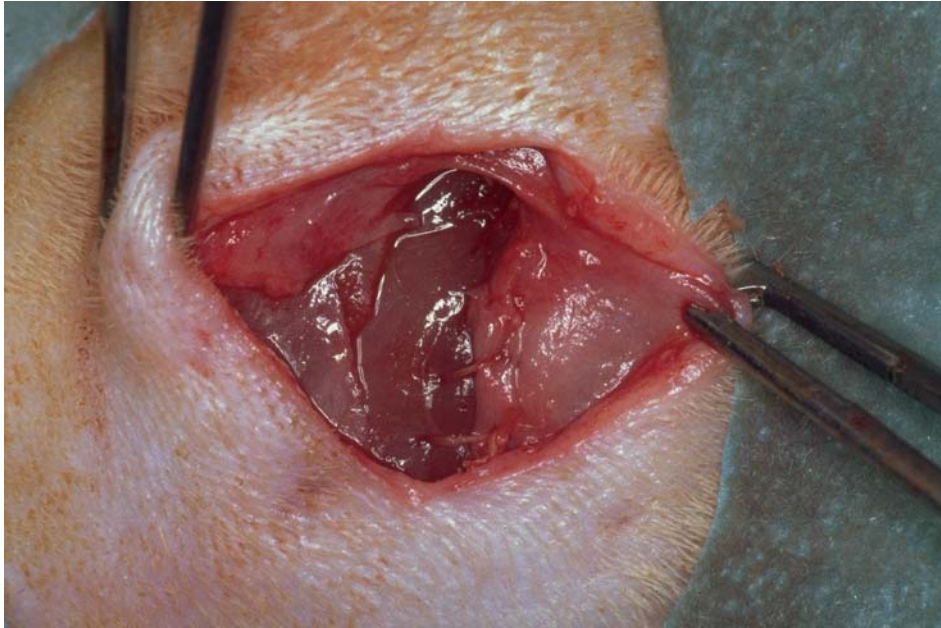


Abb. 12: Muskelnaht



Abb. 13: Naht des Panniculus carnosus



Abb. 14: Hautnaht

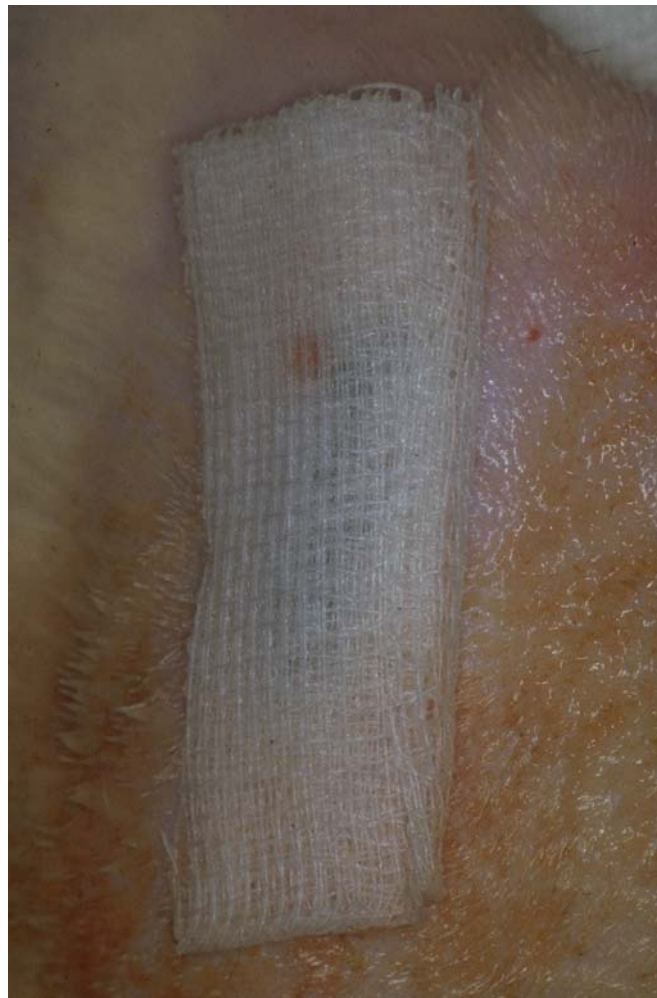


Abb. 15: Sprüh- und Wundverband

2.3.3 Implantatentnahme: Planung und Verlauf

Bei einer geplanten Versuchsdauer von 30 Monaten sollten histologische Zwischenuntersuchungen durch Abtöten und Untersuchung von je zwei Tieren nach drei, sechs, zwölf und achtzehn Monaten erfolgen.

Leider entwickelte sich unter den SPF-Ratten durch Übertragung von Keimen aus der Cara-Ratten-Zucht im Versuchstierlabor der Abteilung für Experimentelle Zahnmedizin der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität Würzburg eine Epidemie mit *Mycoplasma pulmonis*, superinfiziert mit *Pasteurella pneumotropica*. Während die Cara-Ratten symptomlos blieben, entwickelten die Sprague Dawley-Ratten ein drastisches Krankheitsbild. Sie röchelten stark und spuckten Blut. Tiere, die auf Grund des Gewichtsverlustes erkennbar zu leiden begannen, wurden euthanasiert. Bei Obduktion wiesen die großen Lungenlappen dieser Tiere Abszesse und zahlreiche Petechien auf. Die kleinen Lungenlappen waren vollkommen nekrotisch verändert. Aus der Trachea entleerte sich Eiter. Im Halsbereich und axillär ließen sich vergrößerte Lymphknoten finden.

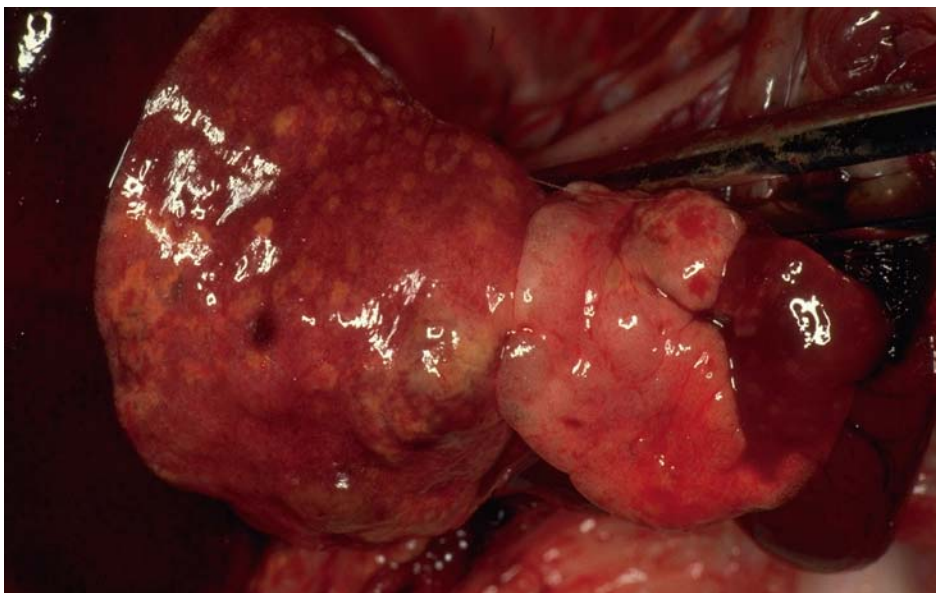


Abb. 16: Pathologisch veränderte Lungenlappen

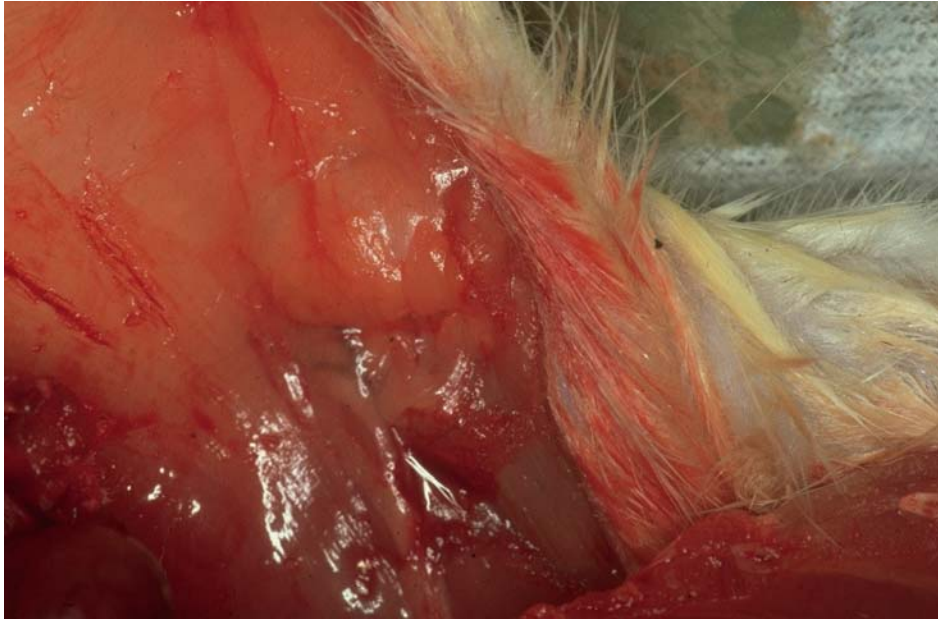


Abb. 17: Vergrößerte axilläre Lymphknoten

Daraufhin wurden die Sprague Dawley-Ratten von den endemisch befallenen Cara-Ratten isoliert, indem sie in einen Nachbarräum verlegt wurden. Zusätzlich wurde ein sowohl von dem Hygienebeauftragten des Klinikums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Herrn Dr. P. Heeg, als auch von Herrn Prof. Dr. Michael Teuber, Labor für Lebensmittelmikrobiologie des Instituts für Lebensmittelwissenschaft der ETH-Zürich, hygienisch-bakteriologisch geprüfter Luftwäscher (Venta LW 31, Hersteller: Venta Gerätebau GmbH Luftreinigungsanlagen, Knollengraben 10, 88212 Ravensburg) zur Luftreinigung und Luftbefeuchtung installiert. Hierdurch konnte eine Reduzierung der in der Ansaugluft befindlichen Mikroorganismen um 40-65 % erzielt werden. In der Ansaugluft enthaltene größere Partikel (Durchmesser über 3,0 μm) wurden um etwa 40 % vermindert. Durch einmaligen Zusatz von 50 ml Biozid (Hersteller: Wera Industrie-Chemie GmbH, Riesstr. 82, 80992 München) auf 8 l Wasserinhalt konnte eine Verkeimung über 14 Tage, auch bei laufender Nachfüllung des verdunsteten Wassers, verhindert werden. Auf Anraten von Herrn Dr. Kunstyr vom Zentralen Tierlabor der MHH und Herrn Prof. Dr. Volker Kraft von BioDoc Hannover (Feodor-Lynen-Str. 23, 30625 Hannover) wurde ein Behandlungsversuch mit Tylosin (Tylan Soluble, Hersteller: Firma Elanco Animal Health, Abt. der Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35387 Giessen) über 7 Tage unternommen. Sämtliche Tiere erhielten 0,075 g Tylosin gelöst in 250 ml Wasser. Das Tylosin-Trinkwasser-Gemisch wurde jeden zweiten Tag erneuert. Es schloß sich eine antibiotische Therapie mit Tetracyclin (Tetracyclin-HCl 5,0, Hersteller: Apotheke des Klinikums der Universität Würzburg) über weitere 7 Tage an. Den männlichen Tieren wurden 10 mg

Tetracyclin auf 100 ml Wasser verabreicht, den weiblichen 5 mg Tetracyclin auf 100 ml Wasser. Das Tetracyclin-Trinkwasser-Gemisch wurde täglich neu angerührt. Dieser Tylosin-Tetracyclin-Zyklus wurde unmittelbar anschließend zweimal wiederholt. Trotzdem verbesserte sich der Gesundheitszustand der Tiere nur unwesentlich. Nach Rücksprache mit dem Tierschutzbeauftragten der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Herrn Dr. Geise und mit Herrn Dr. Ückert vom Veterinäramt Würzburg musste daher der restliche Tierbestand euthanasiert werden.

Nachdem die Tiere gewogen worden waren, wurden sie in einer CO₂-Box abgetötet. Thorax und Abdomen der Tiere wurden makroskopisch obduziert. Jeder Obduktionssitus sowie etwaige pathologische Veränderungen wurden fotografisch dokumentiert.

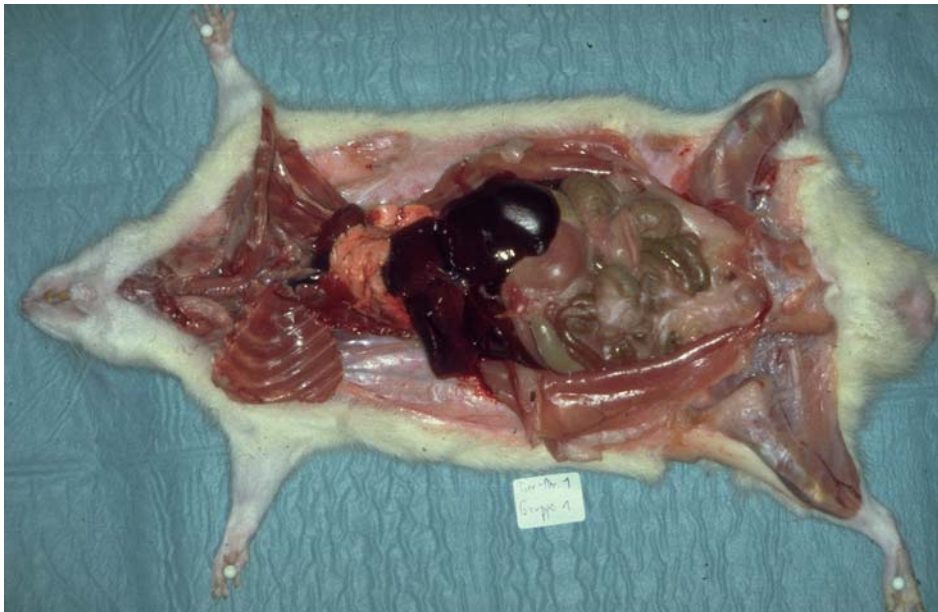


Abb. 18: Obduktionssitus

Von allen abgetöteten Tieren wurden zur Beobachtung eventueller systemischer Veränderungen folgende Organe entnommen und in 5 %iger Formaldehyd-Lösung, welche vierteljährlich ausgetauscht wurde, archiviert:

- Herz
- Lunge
- Trachea und Bronchien
- Thymus und Halslymphknoten
- Mamma
- Leber
- Milz

- Pankreas
- Nieren
- Gonaden

Zusätzlich wurden von zufällig aufgetretenen Mamma-Tumoren oder sonstigen Veränderungen Gewebeprobe gewonnen. Entsprechend der Zeitstaffelung der abgetöteten Tiere kamen 57 Tiere zur histopathologischen Auswertung. Auf Grund der vorzeitigen Abtötung der Tiere war es nicht sinnvoll, alle Tiere histopathologisch untersuchen zu lassen.

Das Femur, in das implantiert worden war, und das Kontrollfemur wurden entnommen und in 5 %iger Formaldehyd-Lösung fixiert. Um die genaue Lage der Implantate sowie möglicherweise vorhandene Gewebsveränderungen ex vivo feststellen zu können, wurde von beiden Femora mit Hilfe eines Zahnfilmgerätes ein Röntgenbild erstellt.



Abb. 19: Zahnfilm eines mit Titan implantierten Femurs und des Kontrollfemurs

- 1) cp Titan-Zylinder
- 2) cp Titan-Pulver



Abb. 20: Zahnfilm eines mit PLLA implantierten Femurs und des Kontrollfemurs

- 1) PLLA-Zylinder
- 2) PLLA-Pulver

Zur Beurteilung des biologischen Verhaltens des Lagergewebes war eine mikroskopische Untersuchung der Femora notwendig. Damit die implantierten Probekörper im Knochenverband in Schichtdicken unter 10 μm dargestellt werden konnten, musste der Implantatbereich mit den zugehörigen Hart- und Weichgeweben mit Hilfe eines aufwendigen Spezialverfahrens, der Trenn-Dünnschlifftechnik nach Prof. Dr. Dr. Karl Donath, separat aufgearbeitet werden.

Die histologische Auswertung und Beurteilung der Hartgewebepräparate bezüglich der Biokompatibilität ist Gegenstand der Arbeit meines zahnärztlichen Kollegen, Herrn Peter Klemm.

2.4 Histologie

2.4.1 Auswahl der histologisch begutachteten Versuchstiere

In jeder Gruppe wurden die Tiere chronologisch nach der Implantatverweildauer geordnet. Wiesen mehrere Tiere einer Gruppe dieselbe Implantatverweildauer auf, wurde nach Möglichkeit ein Tier ausgewählt, welches bei der Obduktion eine Besonderheit hatte erkennen lassen. Somit wurden aus den fünf Gruppen zunächst 54 Versuchstiere nach der Implantatverweildauer ausgesucht.

Tab. 8: Implantatverweildauer in den einzelnen Gruppen

Implantatverweildauer	Gelatine/ Kollagenvlies	cp Titan	PLLA	PMMA (Palacos®)	Unoperiert
Bis 3 Monate	X	X	X	X	
Bis 4 Monate	X	X	X	X	
Bis 5 Monate	X		X	X	
Bis 6 Monate	X	X	X		X
Bis 7 Monate	X	X	X	X	X
Bis 9 Monate	X	X	X	X	X
Mehr als 9 Monate	X	X			X

Zusätzlich wurden drei Tiere histopathologisch begutachtet, bei denen makroskopisch ein Mamma-Tumor bei der Obduktion aufgefallen war.

Insgesamt wurden histologische Präparate von 57 Tiere angefertigt.

2.4.2 Herstellung der histologischen Präparate

Für die durchgeführten histopathologischen Untersuchungen wurden die formalinfixierten Organpakete von 57 Tieren wie folgt aufgearbeitet:

- 1.) Thoraxsitus mit Lungen, Herz, Thymus, Trachea und Bronchien sowie Halslymphknoten: Schnitt aus dem Herzen mit Erfassung der rechten und linken Kammer sowie von Vorhofgewebe; Schnitt aus der rechten und linken Lunge mit Erfassung zentraler und peripherer Anteile; Querschnitt in der Sagittalebene durch

- Trachea, Ösophagus und große Gefäße mit Erfassung von Thymusanteilen und Lymphknoten
- 2.) Abdominalpaket mit Leber, Milz und Pankreas: Schnittpräparate aus dem rechten und linken Leberlappen mit zentralen und peripheren Anteilen; Schnitt aus der Milz mit anhängenden Pankreasanteilen
 - 3.) Nieren: Schnitt aus rechter und linker Niere in der Sagittalebene in Höhe des Hilus mit Rinden- und Markanteilen
 - 4.) Gonaden: Querschnitt aus einer Gonade, teilweise unter Miterfassung des Eileiters/des Samenleiters

Die so hergestellten Gewebeschnitte wurden gemäß Standardmethoden in einer Automatik dehydriert, nachfixiert und zur Herstellung der Schnittpräparate in Paraffin überführt (406 Blockpräparate, 6-7 pro untersuchtes Tier).

Die 406 Schnittpräparate wurden auf einem Mikrotom in einer Dicke von ca. 2-4 µm hergestellt und anschließend nach Standardtechnik mit Hämatoxylin und Eosin (H & E) gefärbt. Abschließend erfolgte die Eindeckung der Präparate mit einer Plastikfolie. Zur mikroskopischen Auswertung wurden die Präparate in einem Axiophot-Mikroskop der Firma Zeiss (Oberkochen) angesehen.

Insgesamt lagen 410 Präparate zur feingeweblichen Untersuchung vor.

3 Ergebnisse

3.1 Versuchsverlauf

Von den 125 Ratten gingen vier präoperativ durch einen narkosebedingten Atemstillstand verloren. Diese nicht operierten Tiere wurden der Kontrollgruppe zugerechnet. Acht weitere Tiere wurden im Laufe des Versuches tot in ihren Käfigen aufgefunden. Die anschließende Obduktion dieser Tiere zeigte, dass sie an einer Pneumonie verstorben waren. Neun Ratten, hierunter sieben weibliche Tiere, entwickelten einen Mammatumor und mussten aus diesem Grund abgetötet werden.

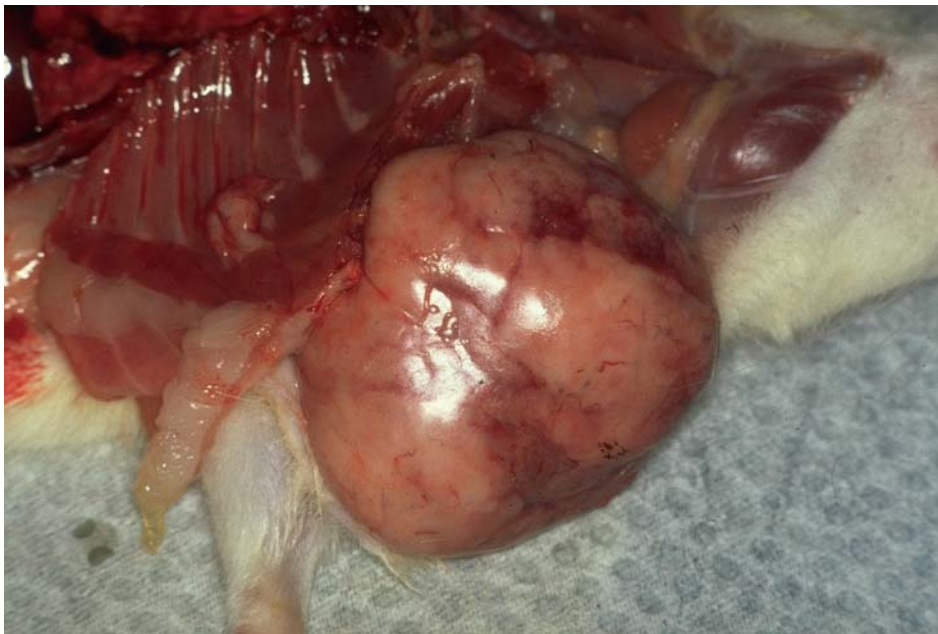


Abb. 21: Sklerosiertes Fibroadenom der Mamma

Bei einer weiteren Ratte trat eine Streptokokkeninfektion der Haut auf. Sie wurde ebenfalls euthanasiert.



Abb. 22: Zahlreiche Petechien bei Streptokokkeninfektion der Haut

Die restlichen 103 Ratten wurden solange in dem Versuch belassen, bis sie an den Folgen der oben erwähnten Mykoplasmen-Pasteurellen-Infektion zu stark zu leiden begannen.

Tab. 9: Todesursache

Anzahl der Tiere	Todesursache
4	Narkosebedingter Atemstillstand
8	Pneumonie (spontaner Tod)
9	Mammatumor (Euthanasie)
1	Streptokokkeninfektion (Euthanasie)
103	Pneumonie (Euthanasie)

Die maximale Implantatverweildauer in den einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 9.

Tab. 10: Maximale Implantatverweildauer

Gruppe/Geschlecht	Maximale Implantatverweildauer
Gruppe 1 (Gelatine und Kollagenvlies)	Mehr als 9 Monate
Gruppe 2 (cp Titan)	Mehr als 9 Monate
Gruppe 3 (PLLA)	Bis 9 Monate
Gruppe 4 (PMMA)	Bis 9 Monate
Gruppe 5 (unoperiert)	Mehr als 9 Monate

3.2 Makroskopische Obduktionsbefunde

Bei der Obduktion dieser Tiere wurde bei einem weiblichen Tier ein Lymphom hinter dem rechten vorderen Femur gefunden. Zwei männliche Tiere wiesen zystische Veränderungen im Bereich der rechten Niere bzw. zwischen rechtem Nierenlager und rechtem Femurkopf auf. Zwei weibliche Tiere hatten eine paratracheal gelegene Zyste entwickelt.

3.3 Histologische Befunde

Im Folgenden wird die Histologie der untersuchten Organpräparate im Einzelnen dargestellt. Hierbei zeigten die Organpakete der 57 histopathologisch untersuchten Tiere jeweils das gleiche Bild. Es ließen sich weder Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennen noch konnten histopathologische Veränderungen in Abhängigkeit von der Implantationsdauer gefunden werden. Deshalb wird jedes Organ beispielhaft für alle untersuchten 57 Tiere zusammenfassend beschrieben.

3.3.1 Thoraxsitus

3.3.1.1 Herz

Bei allen untersuchten Tieren wies das Herz eine erhaltene mikroskopische Struktur auf. Die Muskelzellen zeigten eine erhaltene Querstreifung ohne Verlust der Fasertextur und gehörig gestaltete, zentralständige Kerne ohne wesentliche Größen- oder Formvariabilität. Insbesondere ergaben sich keine Hinweise auf eine Faserverbreiterung oder Kernvergrößerung, wie sie üblicherweise bei einer Herzhypertrophie anzutreffen sind. Auch eine vermehrte Verfettung oder gar Nekrosen der Monozyten als Hinweis auf eine hypoxische Schädigung lagen nicht vor. Ebenso ließ sich eine regelhafte Architektur der Vorhofwand und - soweit miterfasst - der Gefäßwände des Truncus pulmonalis und der Aorta nachweisen. Insgesamt ergab sich also kein pathologischer Befund.

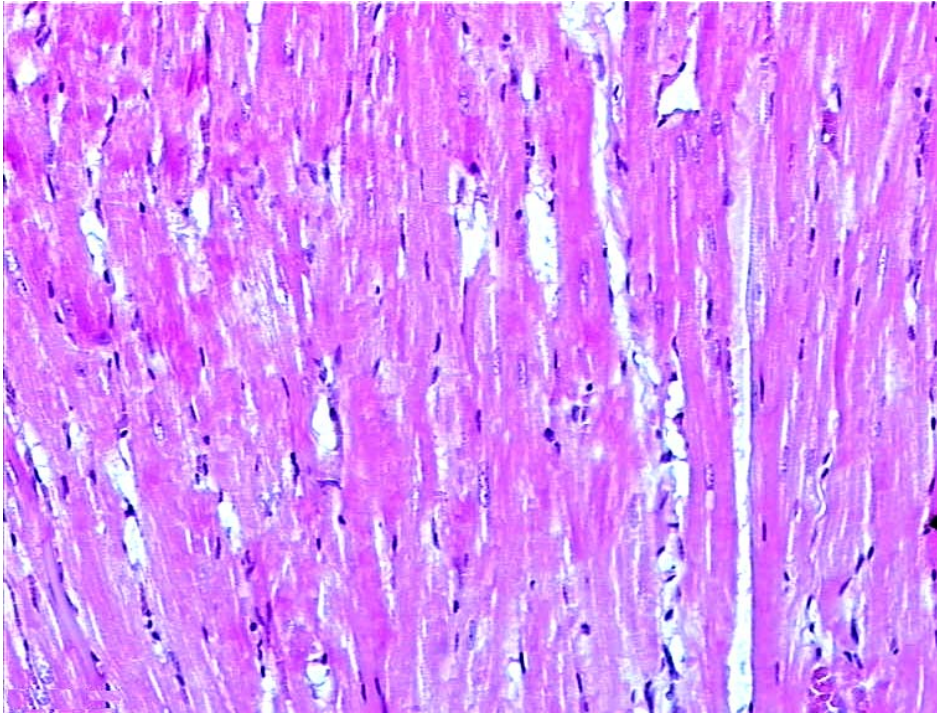


Abb. 23: Herzmuskelgewebe: Regelmäßige Struktur der quergestreiften Muskulatur

3.3.1.2 Lymphknoten

Die untersuchten axillären Lymphknoten zeigten eine erhaltene Grundstruktur des lymphatischen Parenchyms. Einzelne Primär- und Sekundärfollikel waren anzutreffen, die jedoch im Allgemeinen keine wesentlichen Aktivierungszeichen erkennen ließen. Die T-Zone war leicht bis mäßig verbreitert und wies einen deutlich vermehrten Plasmazellgehalt auf, wie er bei einem chronischen entzündlichen Geschehen oder einem hyperimmunitatorischen Prozess nachgewiesen werden kann. Die Intermediär- und Zentralsinus waren teils mäßig, teils deutlich erweitert und mit seröser Flüssigkeit oder histiozytären Zellen angefüllt. Die Organkapsel war erhalten, gelegentlich ebenfalls schütter entzündlich infiltriert.

Es handelte sich also um eine deutliche chronische unspezifische plasmazellreiche Lymphadenitis mit Sinushistiozytose und um eine leichte Perilymphadenitis, als deren Ursache die entzündlichen Veränderungen des Lungenparenchyms gelten müssen.



Abb. 24: Vergrößerte axilläre Lymphknoten

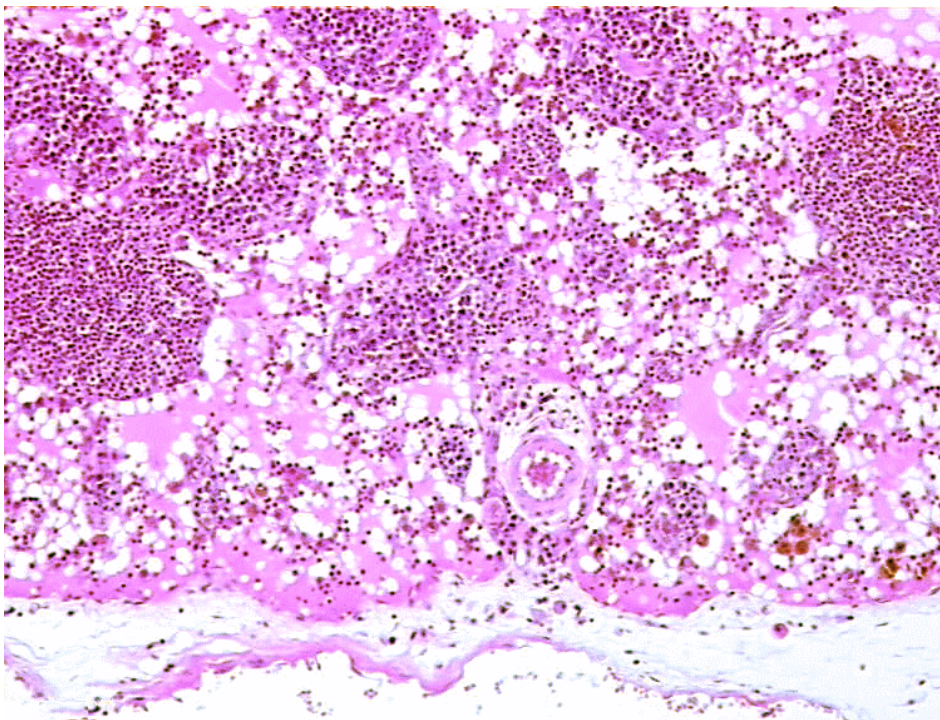


Abb. 25: Zystische Sinusektasie in einem Lymphknoten: Eingang normaler Sinus, dann gangartig bzw. zystenartig sehr stark erweitert mit flach ausgekleidetem Endothel und seröser, mit Lymphozyten untermischter Flüssigkeit im Lumen

3.3.1.3 Ösophagus

Die Speiseröhre zeigte eine regelhafte Auskleidung durch ein verhorntes Plattenepithel sowie eine regelrechte Architektur der übrigen Wandanteile. Ein Anhalt für einen pathologischen Befund war nicht zu erkennen.

3.3.1.4 Thymus

Thymus(anteile) waren nur in einzelnen untersuchten Tieren einer histopathologischen Begutachtung zugänglich. In diesen Fällen zeigte sich eine regelhafte Organstruktur mit erhaltener Rinden- und Markarchitektur, lymphatischem Parenchym und einzelnen Hassal'schen Körperchen. Ein pathologischer Befund lag also nicht vor.

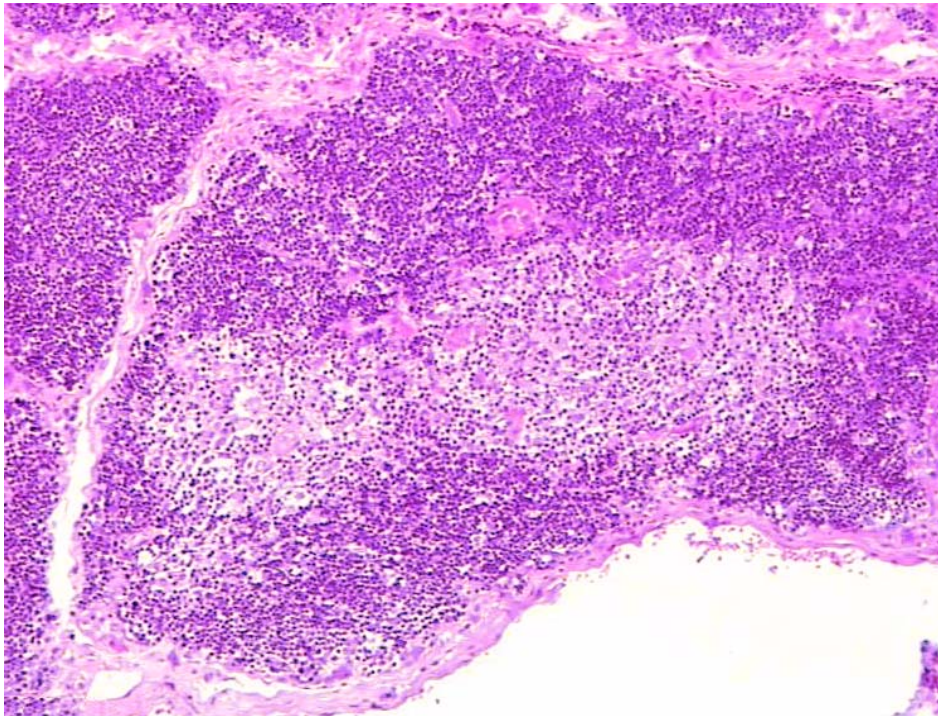


Abb. 26: Thymus: Rinde mit Lymphozyten mit chromatin-dichten Kernen und Mark mit zytologisch bunt gemischten B-Lymphozyten, kleinen Inseln von erhaltenem Epithel mit zum Teil etwas drüsiger Struktur und sinuöser Flüssigkeit ähnlicher Substanz im Lumen

3.3.1.5 Lunge und Trachea

Unter allen untersuchten Organen wiesen die Lungen die ausgeprägtesten pathologischen Veränderungen auf. Diese waren sowohl von Tier zu Tier, wie auch in den Organen selbst sehr unterschiedlich ausgeprägt.

Bei allen Tieren fand sich eine teils leicht bis mäßige, teils schwere chronische und abschnittsweise plasmazellreiche (Peri-)Bronchitis und Tracheitis, die sich durch eine wechselnd dichte entzündliche Infiltration der Bronchialwand und des angrenzenden Gewebes durch Lymphozyten und/oder Plasmazellen auszeichnete. Als Zeichen einer chronischen Entzündung ließ sich ein vermehrter Becherzellgehalt der Schleimhaut nachweisen. Hinzu kam bei allen Tieren eine deutliche eitrige Bronchitis/Tracheitis mit teilweise vollständiger Anfüllung des Lumens durch zum Teil auch zerfallene Granulozyten. Bei einem Teil der Tiere breiteten sich diese Infiltrate durch die Bronchialwandung in das angrenzende Gewebe im Sinne einer eitrigen Peribronchitis aus. Zudem lagen bei einigen Tieren Infiltrate im eigentlichen Lungenparenchym vor, so dass das Bild einer Pneumonie entsprach, wobei auch kleinherdige Gewebseinschmelzungen (Abszesse) vorkamen. Die Veränderungen waren in den zentralen Lungenabschnitten betont. Die erhaltenen Organabschnitte zeigten eine regelhafte Architektur der bronchialalveolären Abschnitte sowie gehörige Gefäße ohne Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie.

Es handelte sich also um eine teils mäßige, teils ausgeprägte plasmazellreiche Bronchitis mit eitrigem Exazerbation, mäßiger bis ausgeprägter eitrigem Bronchitis und Peribronchitis sowie Tracheitis und in einem Teil der Fälle um eine kleinherdig, teilweise abszedierte, ausgeprägte Bronchopneumonie.

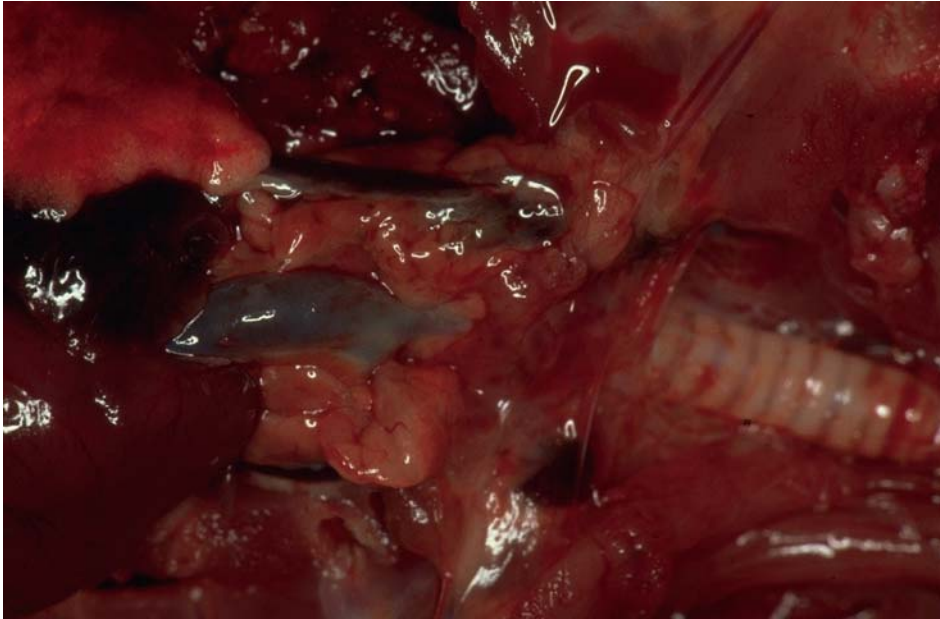


Abb. 27: Trachea

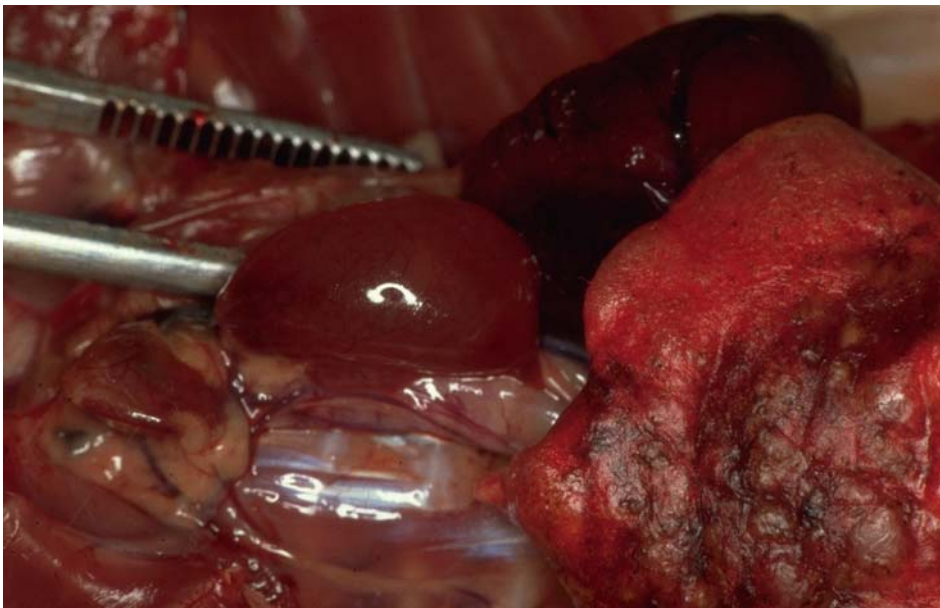


Abb. 28: Paratracheale Zyste



Abb. 29: Lymphangiektatische - oder angeborene paratracheale Zyste: Das Zystenlumen ist mit seröser Flüssigkeit angefüllt und zeigt eine sehr schmale zelluläre Auskleidung

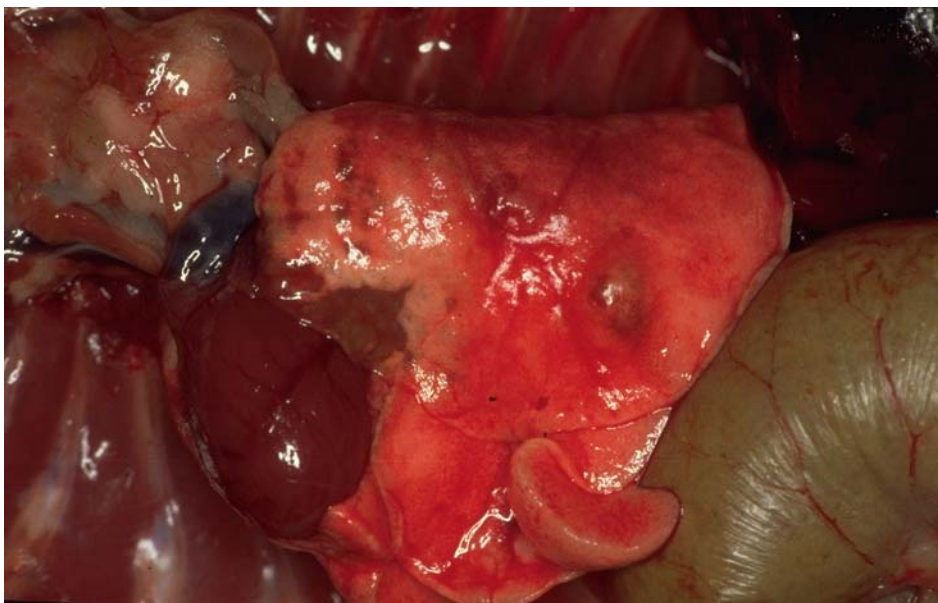


Abb. 30: Eitrige Bronchitis: Makroskopischer Befund

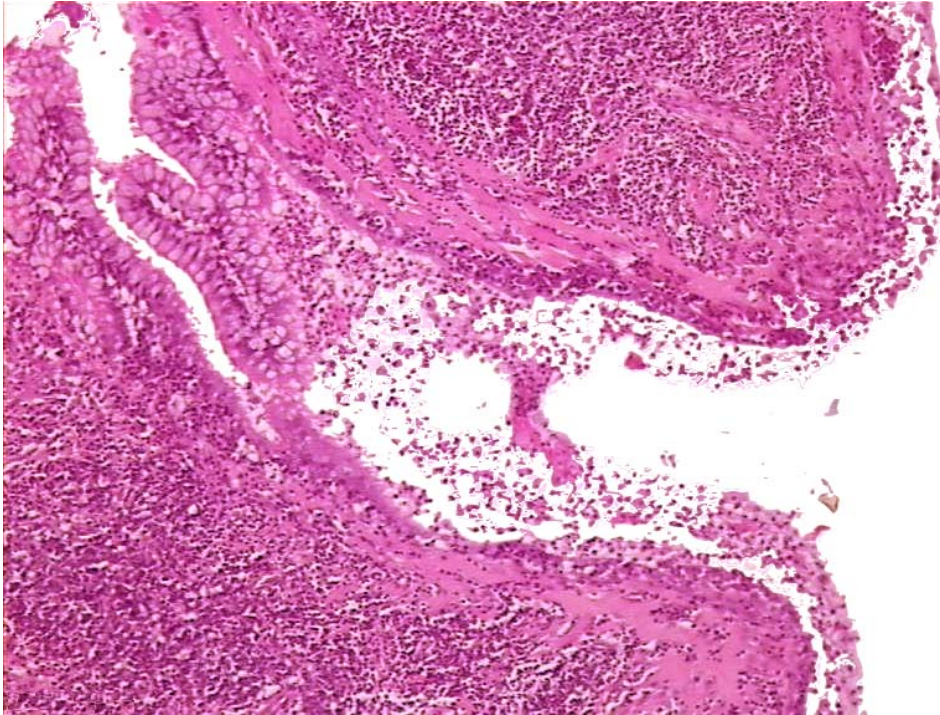


Abb. 31: Eitrige Bronchitis: Bronchus mit Granulozyten und schaumzelligen Makrophagen und anhängenden Anteilen des peribronchialen Gewebes mit dichtem, rundzelligem, entzündlichem Infiltrat

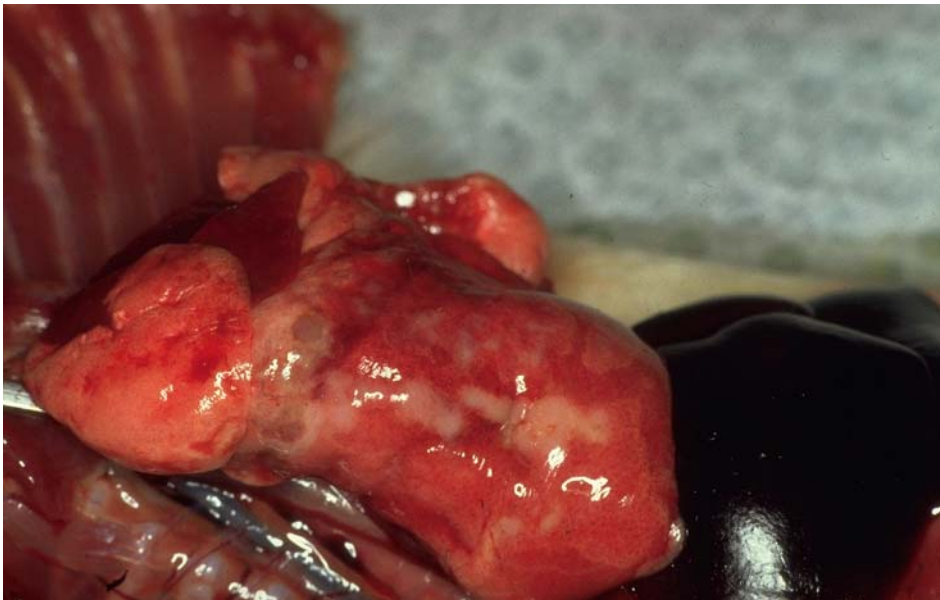


Abb. 32: Eitrige Bronchopneumonie: Makroskopischer Befund

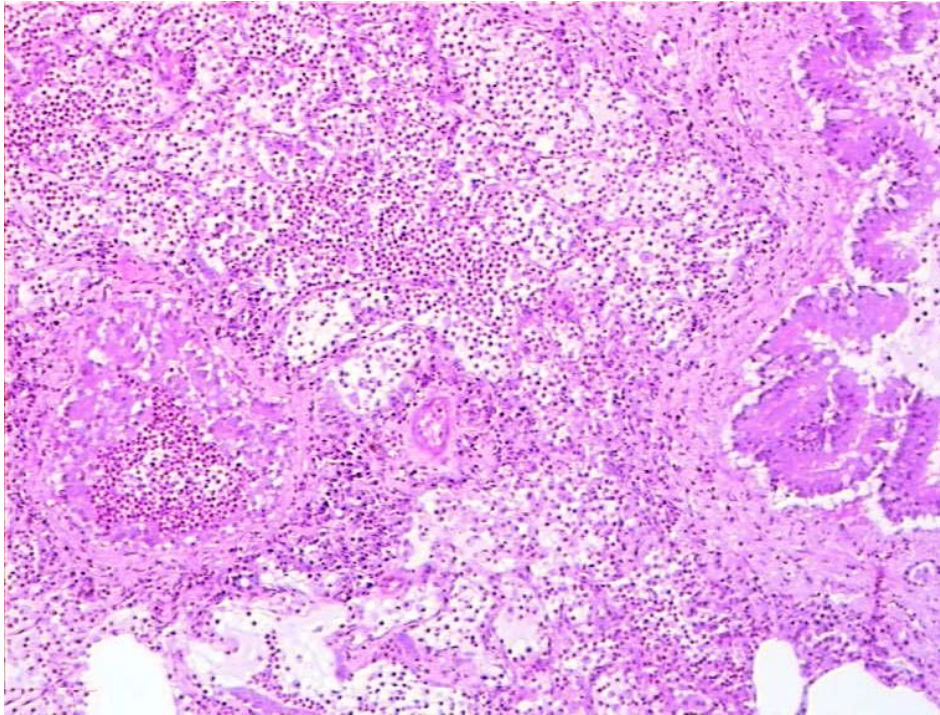


Abb. 33: Eitrige Bronchopneumonie: Die Entzündung ist auf das Lungenparenchym übergriffen und das originäre Epithel zeigt sich als Folge der ausgeprägten Entzündung nur noch herdförmig erhalten. Zusätzlich ist der zugehörige, prall mit Granulozyten gefüllte, kleine Bronchus zu erkennen.

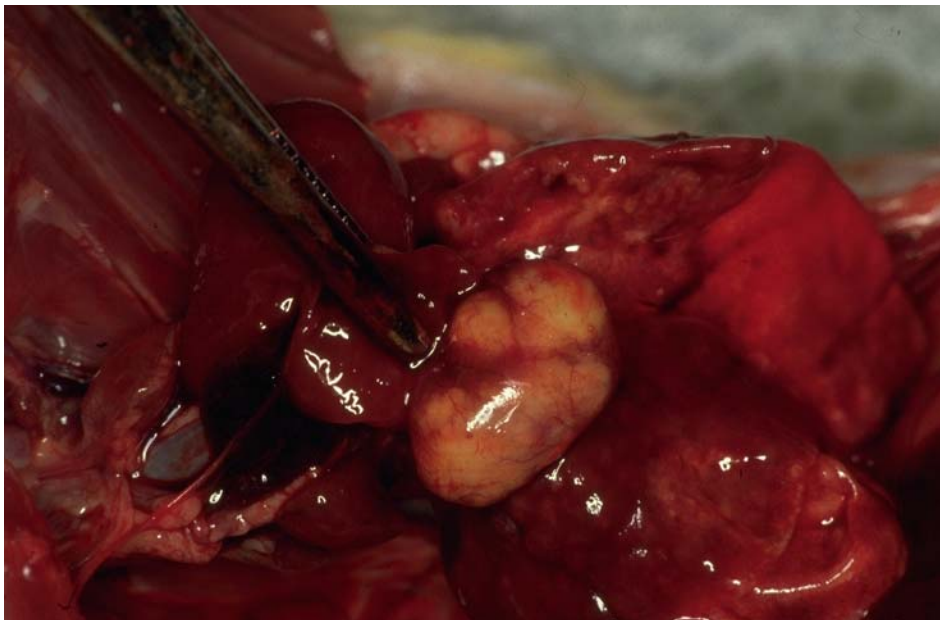


Abb. 34: Abszeßbildung in der Lunge: Makroskopischer Befund

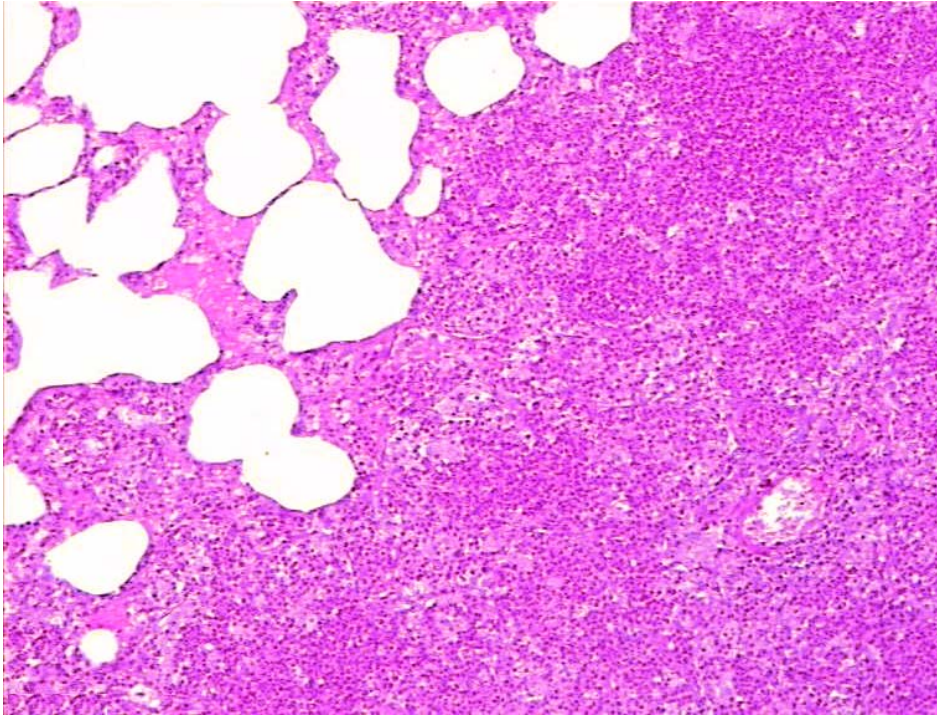


Abb. 35: Abszeßbildung in der Lunge: Ausgedehnte eitrige Bronchopneumonie mit kleinen Herden granulozytärer Infiltrate mit vitalen Granulozyten und Granulationsgewebe, welche zentral in eine ausgedehnte Nekrose mit Gewebseinschmelzung übergehen

3.3.1.6 Mammatumore

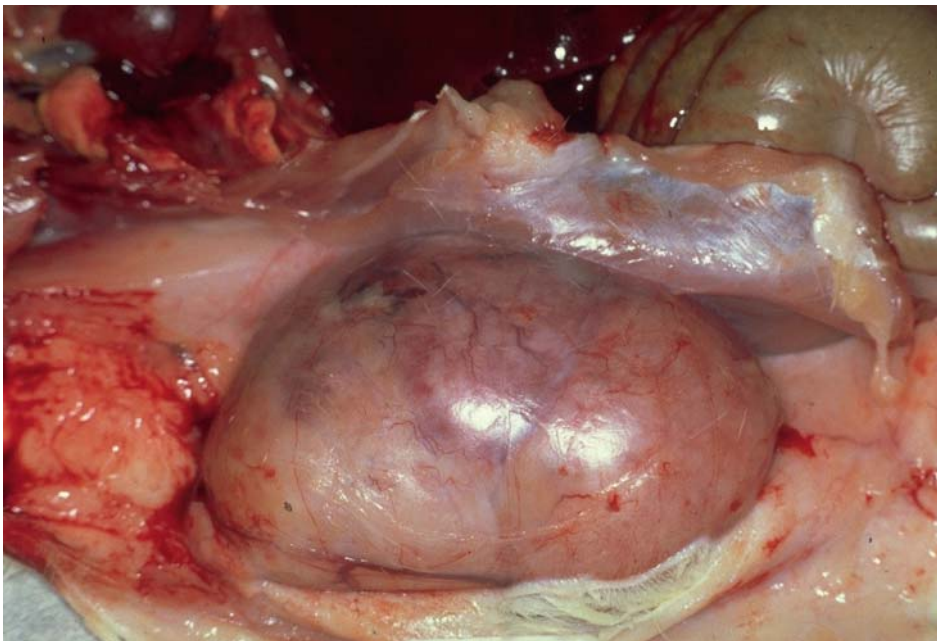


Abb. 36: Sklerosiertes Fibroadenom der Mamma: Makroskopischer Befund

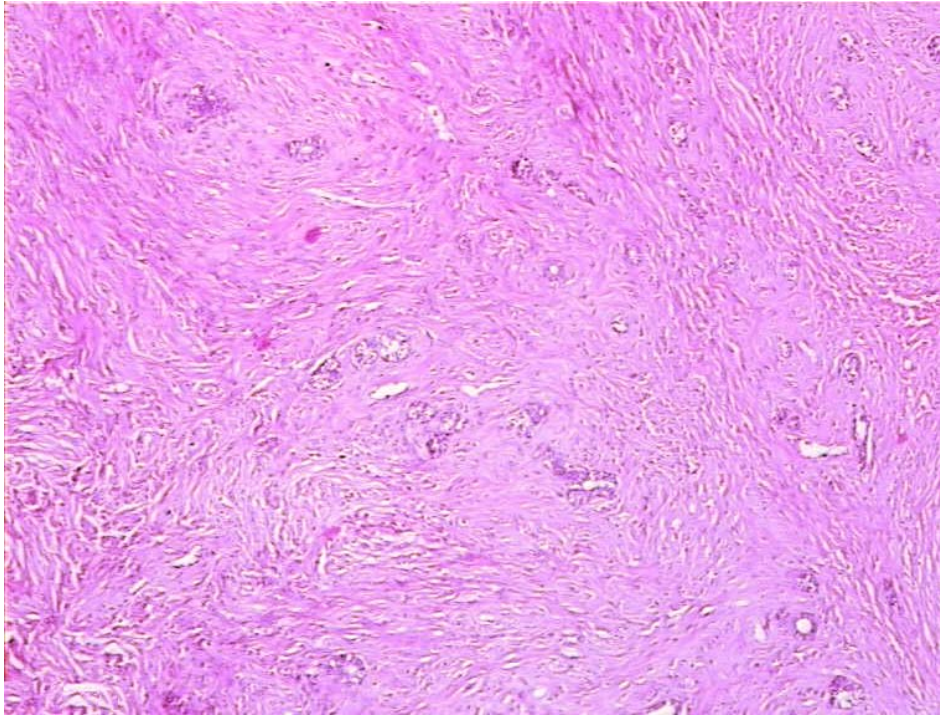


Abb. 37: Sklerosiertes Fibroadenom mit charakteristischem Aufbau aus epithelialen und mesenchymalen Anteilen: Die epithelialen Anteile bestehen aus kleinen drüsigen Strukturen, welche voneinander durch breite, teilweise etwas knotig strukturierte Faserbänder abgegrenzt werden. Sie gehen in ein regelhaftes Parenchym mit lobulär angeordneten Drüsenstrukturen über, welche von einem relativ breiten Bindegewebe abgegrenzt werden.

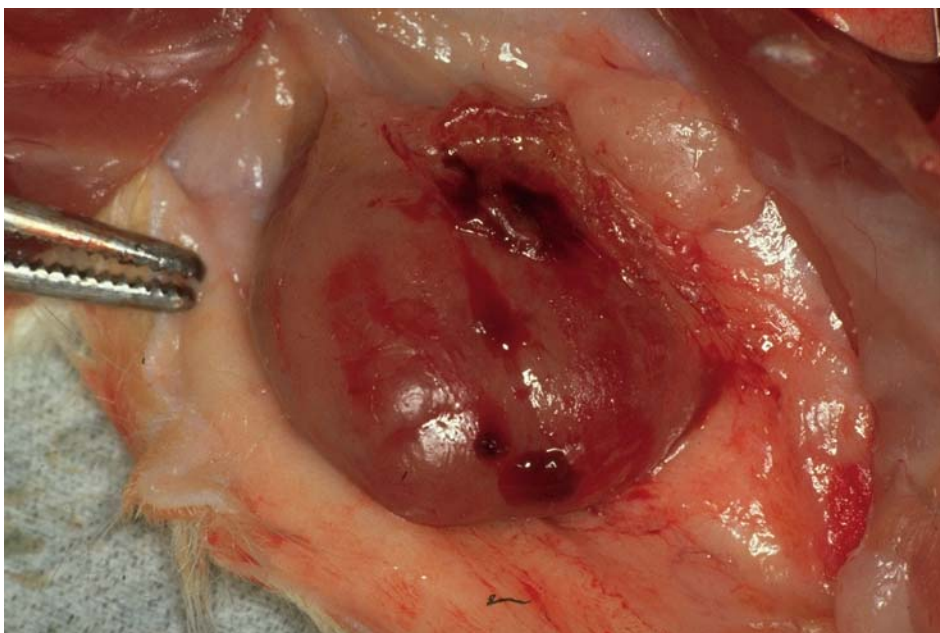


Abb. 38: Tubuläres Adenom der Mamma: Makroskopischer Befund

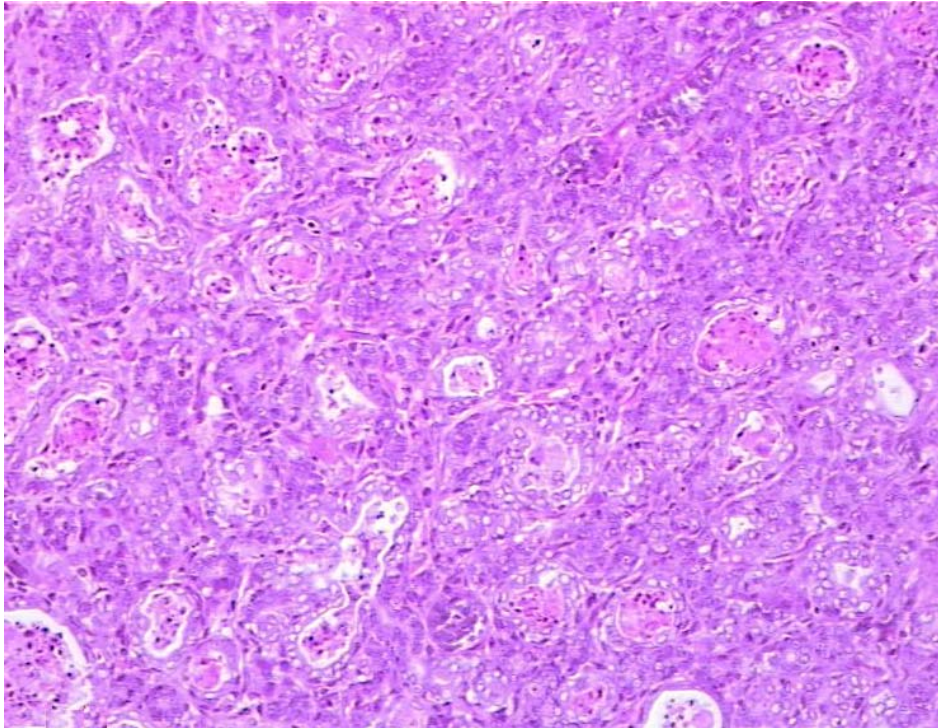


Abb. 39: Tubuläres Adenom der Mamma: Dicht gepackte, teils etwas ektatische Drüsen, welche von einem basophilen ein- oder zweireihigen Epithel ausgekleidet werden. Im Lumen eingedicktes Sekret mit einigen eingestreuten Granulozyten. Zwischen den Tubulusformationen lässt sich ein relativ zartes Bindegewebe beschreiben.

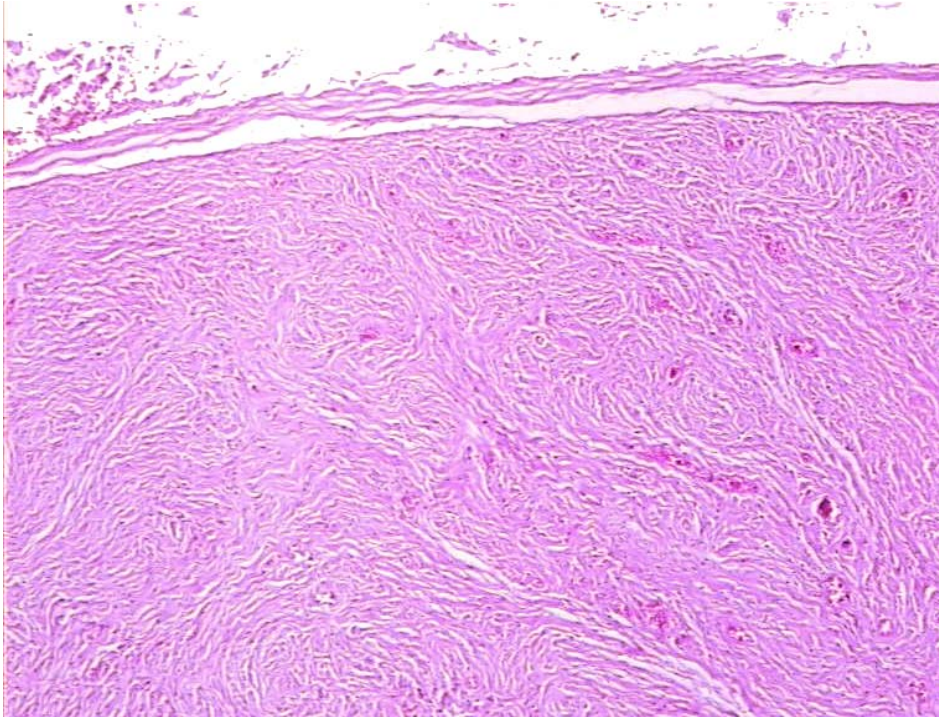


Abb. 40: Mesenchymaler Tumor der Mamma, am ehesten einem Neurinom entsprechend: Durch eine kapselartige Struktur scharf begrenzter, bündelartig aufgebauter Tumor. Die Bündel bestehen aus spindelförmigen, hohlmesenchymalen Zellen, die teils plumpe, teils längliche Kerne ohne wesentliche Pleomorphie oder Vergrößerung aufweisen. Es können sowohl Abschnitte mit - als auch ohne Mitosen beobachtet werden. Das Bindegewebe zeigt sich sehr stark betont.

3.3.2 Abdominalorgane

3.3.2.1 Leber

Die Leber zeigte eine erhaltene trabekuläre Anordnung der Hepatozyten um deutlich erweiterte Zentralvenen, deren Lumina prall mit Erythrozyten angefüllt waren. Auch die zentralen Sinusanteile waren erweitert und mit Erythrozyten gefüllt; die angrenzenden Hepatozyten waren verschmälert. Nekrosen waren weder hier noch in den läppchenperipheren Abschnitten vorhanden. Die Portalfelder ließen keine Verbreiterung erkennen, noch kamen hier wesentliche entzündliche Infiltrate vor. Die Gallengänge waren zart und nicht erweitert. Eine Siderose oder Zeichen einer Cholestase lagen nicht vor. Insgesamt entsprachen die Befunde einem akuten Blutstau der Leber wie bei einem akuten, nicht protrahierten (Rechts-)Herzversagen.

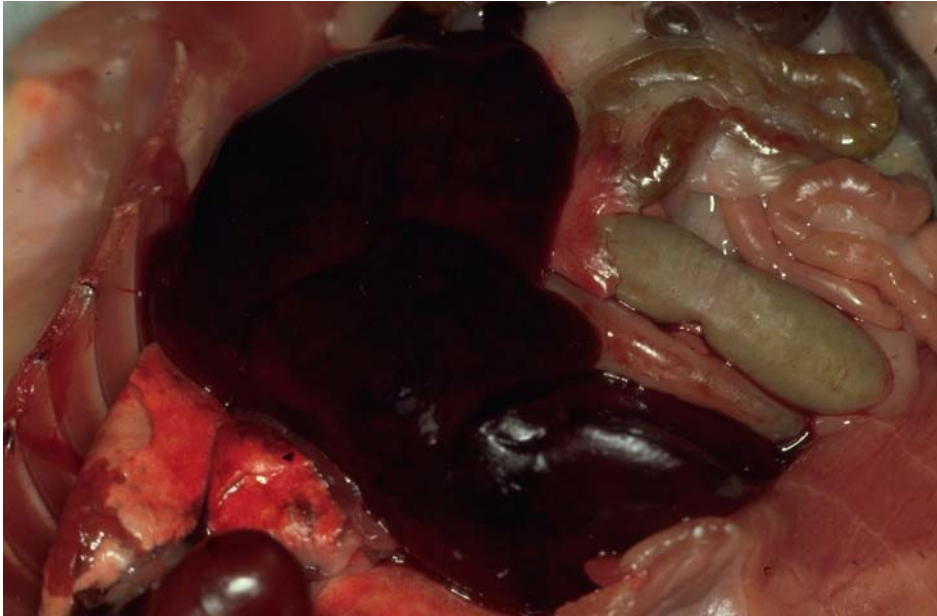


Abb. 41: Leber: Makroskopischer Befund

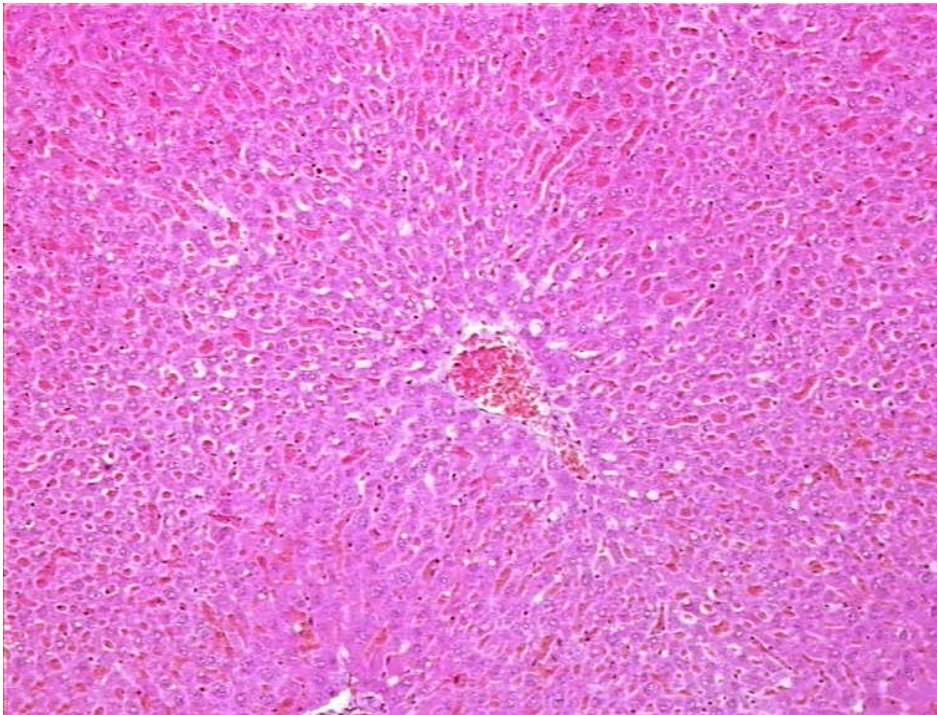


Abb. 42: Leber: Erweiterte, prall mit Erythrozyten gefüllte Sinusoide bei akuter Blutstauung als Zeichen eines terminalen Ereignisses und leichte Verfettung der Hepatozyten toxischer Genese bei lang andauernder Infektion

3.3.2.2 Milz

Im lymphatischen Parenchym der Milz ließ sich eine regelhafte Struktur nachweisen. Die weiße Pulpa zeigte eine leicht verbreiterte Marginalzone. Hingegen erschien die rote Pulpa insgesamt verbreitert und dicht zellulär infiltriert durch Lymphozyten, Plasmazellen, zahlreiche histiozytäre Zellen und einige Granulozyten. Es kamen zahlreiche Siderophagen vor. Daneben lagen einige mehrkernige Riesenzellen, entsprechend Megakaryozyten, vor. Die Organkapsel war erhalten. Atypische lymphoide Zellinfiltrate wurden nicht beobachtet.

Es handelte sich also um das Bild regelhaften Milzgewebes mit Siderose sowie Zeichen einer extramedullären Blutbildung.

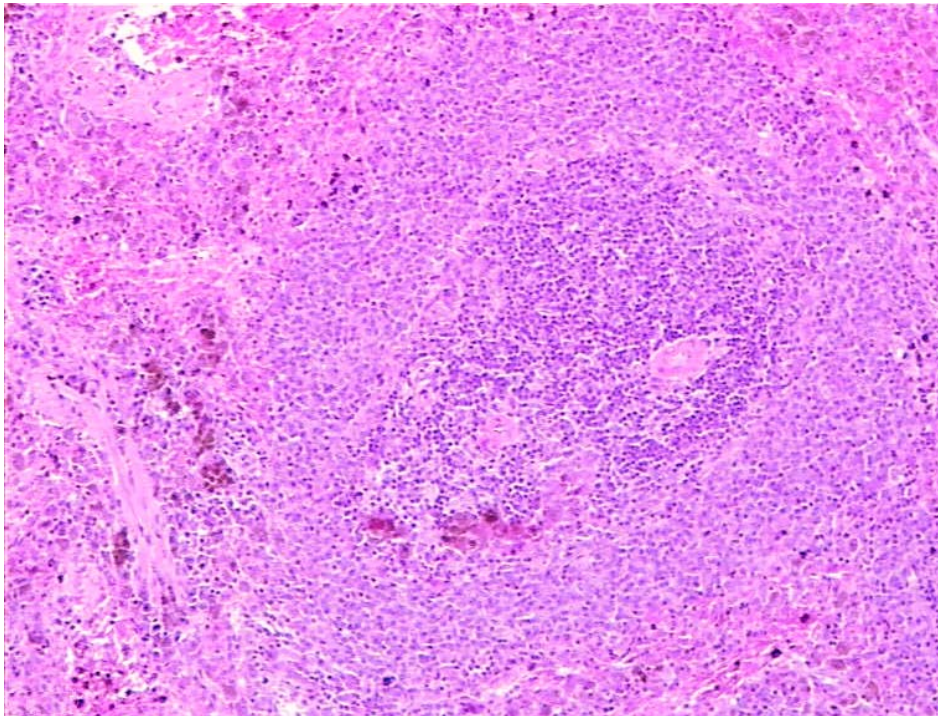


Abb. 43: Milz: Starke Aktivierung der weißen Pulpa kenntlich durch Verbreiterung der Malpighischen Körperchen mit zentraler Akkumulation von kleinen Lymphozyten mit chromatindichten Kernen und leicht verbreiteter Marginalzone und sehr blutreiche, stark verbreiterte rote Pulpa mit zahlreichen, mit bräunlichem Pigment beladenen Makrophagen als Folge des terminalen, akuten Staus

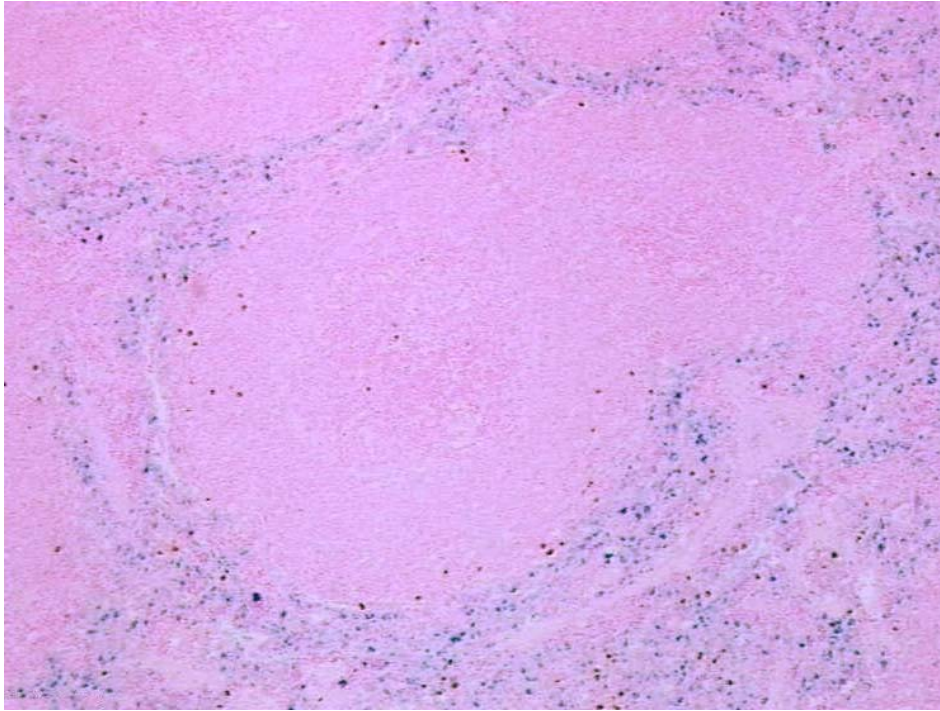


Abb. 44: Milz (Eisenfärbung): Die zuvor beschriebenen bräunlichen Pigmente in den Makrophagen lassen sich als Abbauprodukte, zum Beispiel als Lipofuchsin, identifizieren. Zusätzlich läßt sich die extramedulläre Blutbildung mit zahlreichen, mehrkernigen Riesenzellen, offensichtlich Megakaryozyten, erkennen.

3.3.2.3 Pankreas

In einem Teil der Tiere konnte das im Milzpräparat anhängende Pankreasgewebe mituntersucht werden. Dieses wies stets eine erhaltene feingewebliche Struktur sowohl der exokrinen Anteile mit zarten, erhaltenen Azini als auch der endokrinen Drüsenanteile (Langerhans'sche Inseln) auf. Entzündliche Infiltrate, Nekrosen oder Vernarbungen traten nicht auf. Ein wesentlicher pathologischer Befund ergab sich nicht.

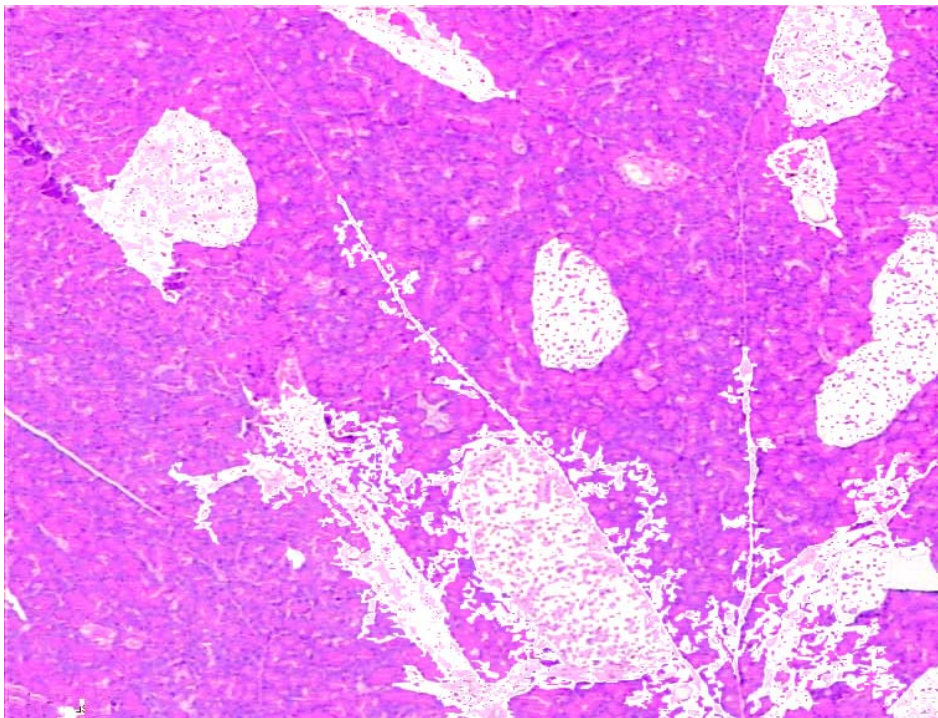


Abb. 45: Endokrine (Langerhans'sche Inseln) und exokrine Anteile des Pankreas:
Erhaltene Organstruktur der scharf begrenzten Langerhans'schen Inseln und regelrechter exokriner Drüsenanteil

3.3.3 Niere

Die untersuchten Nierenpräparate (jeweils rechts und links) zeigten eine erhaltene Organstruktur mit gehöriger Unterteilung in Rinden- und Markanteile. Die Nierenrinde war nicht verschmälert. Die Gefäße wiesen keine Wandverbreiterungen oder andere Hinweise auf einen Hypertonus auf. Die kapillären Gefäße waren deutlich ektatisch und mit Erythrozyten angefüllt. In einem Großteil der Präparate ließen sich Hinweise auf ein terminales Schockgeschehen erkennen. Dies zeigte sich in einer Erweiterung der proximalen Tubuli sowie auch vielfach der Sammelrohre in der Markzone, wobei

vereinzelt auch eine verminderte Kernanfärbbarkeit zu erkennen war. Gelegentlich waren Proteinzyylinder in den Tubuli zu beobachten. Die Nierenkörperchen wiesen zarte Kapillarschlingen auf; auch diese zeigten einen Blutstau mit leichter Ektasie. Die Nierenkelche wurden von einem regelhaften Urothel überkleidet. In einzelnen Präparaten waren kleinherdige Verkalkungen im Bereich der Nierenkelche sichtbar.

Die Nierenpräparate zeigten also insgesamt Zeichen eines terminalen Schockgeschehens mit akutem Blutstau, Ektasie der proximalen Tubuli sowie einzelnen Proteinzyclindern. Im Übrigen lagen keine pathologischen Veränderungen des Nierenparenchyms vor.

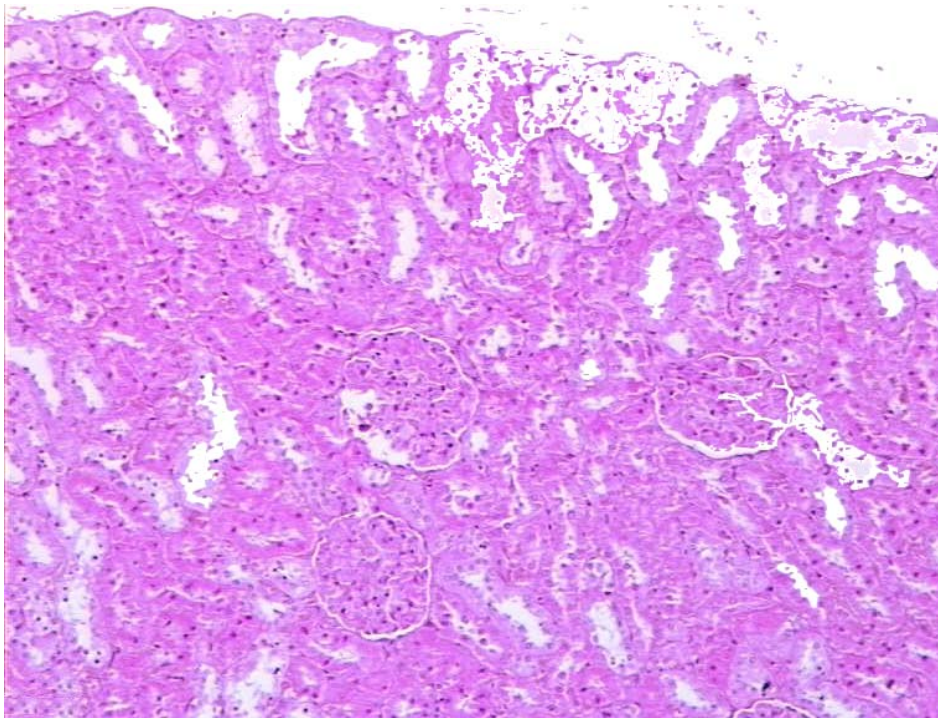


Abb. 46: Nierenrinde mit Glomeruli: Regelrechte Ausformung der Nierenrinde ohne erkennbare Wandverbreiterung der Gefäße

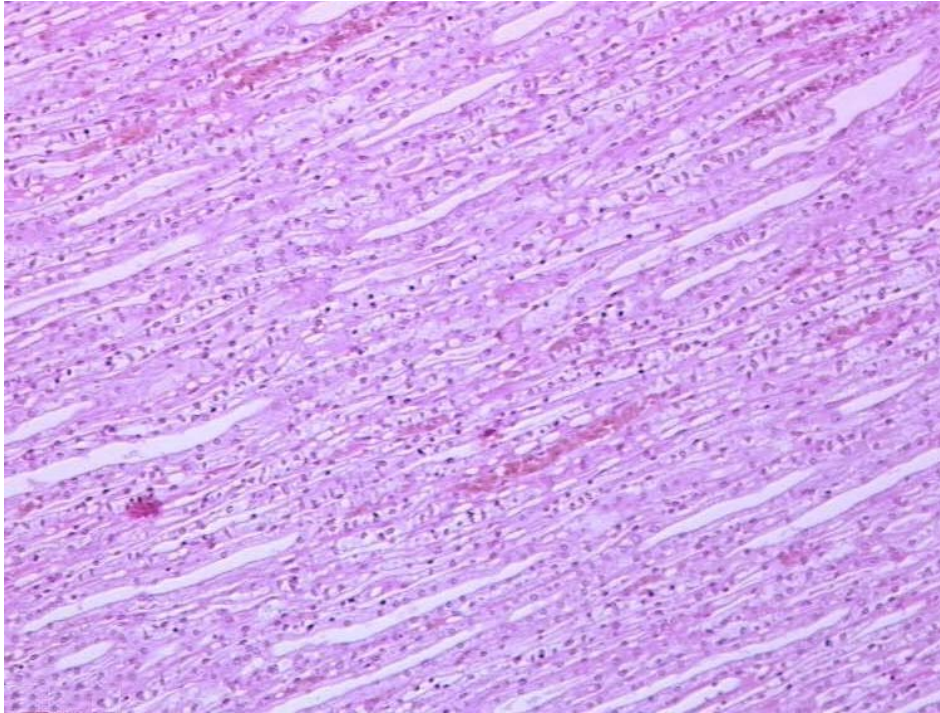


Abb. 47: Nierenmark mit kanalikulärem System: Erweiterung der proximalen Tubuli mit Proteinzyclindern und leichte Ektasie der Kapillarschlingen der Nierenkörperchen mit Blutstau als Zeichen des terminalen Schockgeschehens

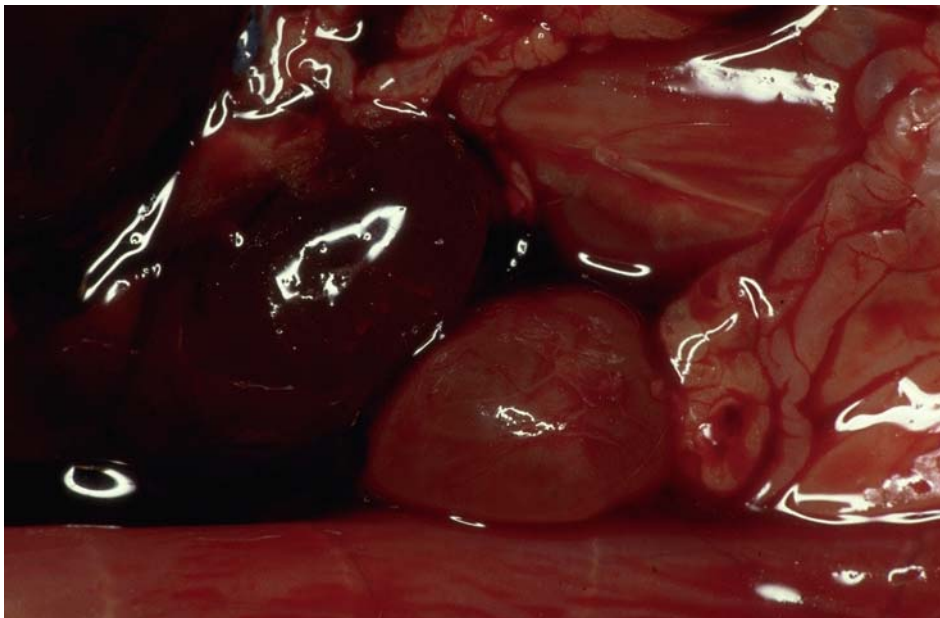


Abb. 48: Retentions- bzw. Verschlusszyste der Niere: Makroskopischer Befund

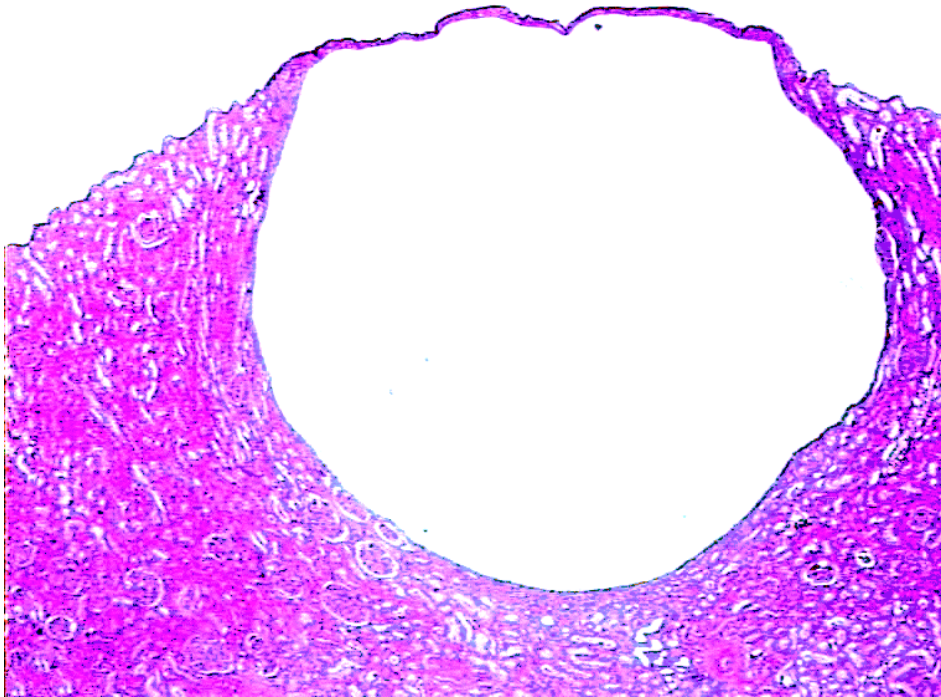


Abb. 49: Retentions- bzw. Verschlusszyste der Niere: Subkapsulär zeigt sich ein mit sehr flachem Epithel ausgekleideter Hohlraum. Im Randbereich befinden sich entzündliche Infiltrate als Zeichen einer länger bestehenden Genese.

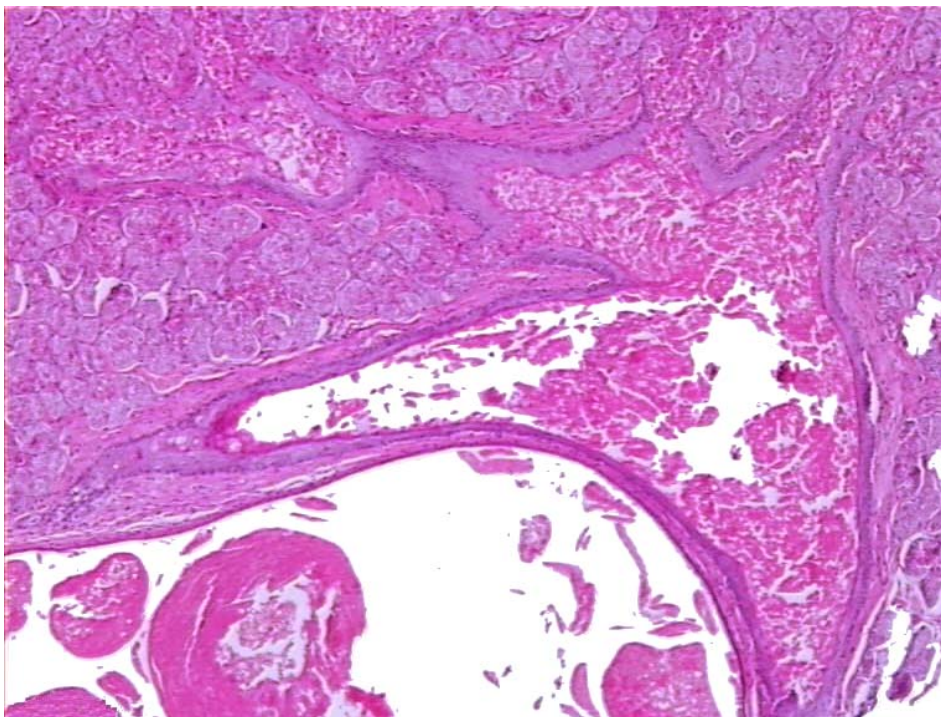


Abb. 50: Teratom der Niere: Zystische, von verhorntem Plattenepithel ausgekleidete Strukturen mit Hautanhangsgebilden, Binde- und Fettgewebe. Letztere grenzen an große Komplexe von talgähnlichen Drüsen.

3.3.4 Gonaden

Die untersuchten Ovarien- und Tubenanteile ließen eine regelhafte Organstruktur erkennen. Hinweise auf eine Entzündung oder degenerative Veränderungen ergaben sich nicht. Auch die Hodenpräparate zeigten - soweit beurteilbar- eine gehörige Entfaltung der Tubuli; allerdings lagen hier - wahrscheinlich in Folge einer ungenügenden Permeation des Formaldehyds durch die Organkapsel - erhebliche autolytische Veränderungen vor. Dabei schien die Spermio-genese jedoch regelhaft ausdifferenziert. Nur in einem kleinen Teil der Präparate konnten fokale granulozytäre Infiltrate, offenbar in Folge einer metastatischen Streuung bei eitriger Bronchopneumonie, nachgewiesen werden.

Es lag also eine regelhafte Organstruktur mit unauffälligen Geschlechtszellen sowie in einem kleinen Teil der Präparate eine fokale eitrige Entzündung des Hodenparenchyms vor.



Abb. 51: Hoden: Makroskopischer Befund

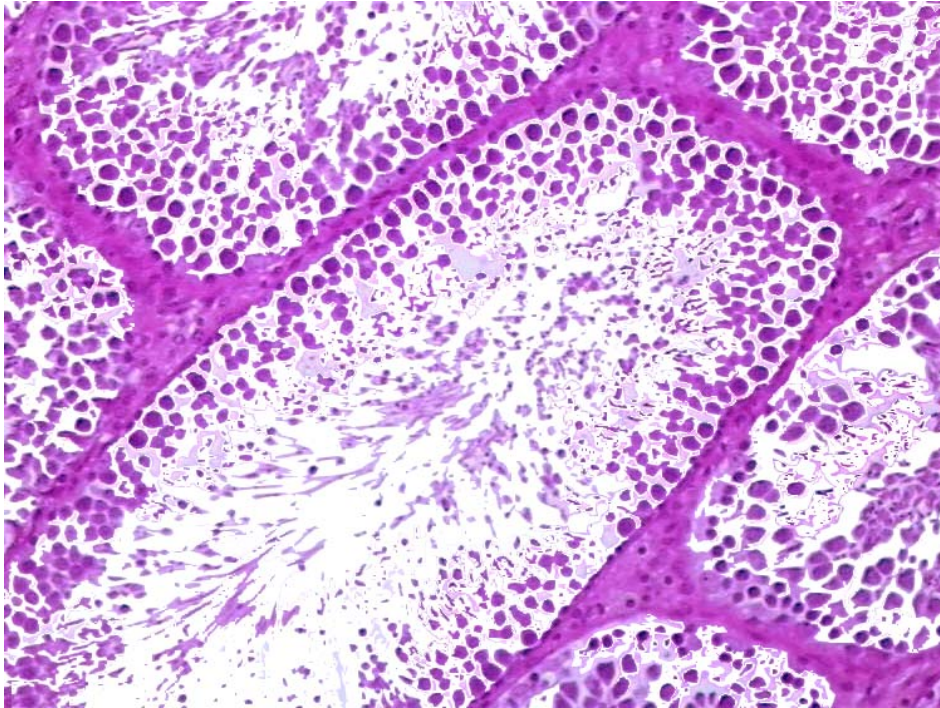


Abb. 52: Hoden: Gehörig entfalteter Tubulus seminiferi contorti mit im Lumen erkennbarer regelrechter Ausreifung der Spermatogonien über Spermatozyten I und II zu Spermatiden und schließlich zu Spermien

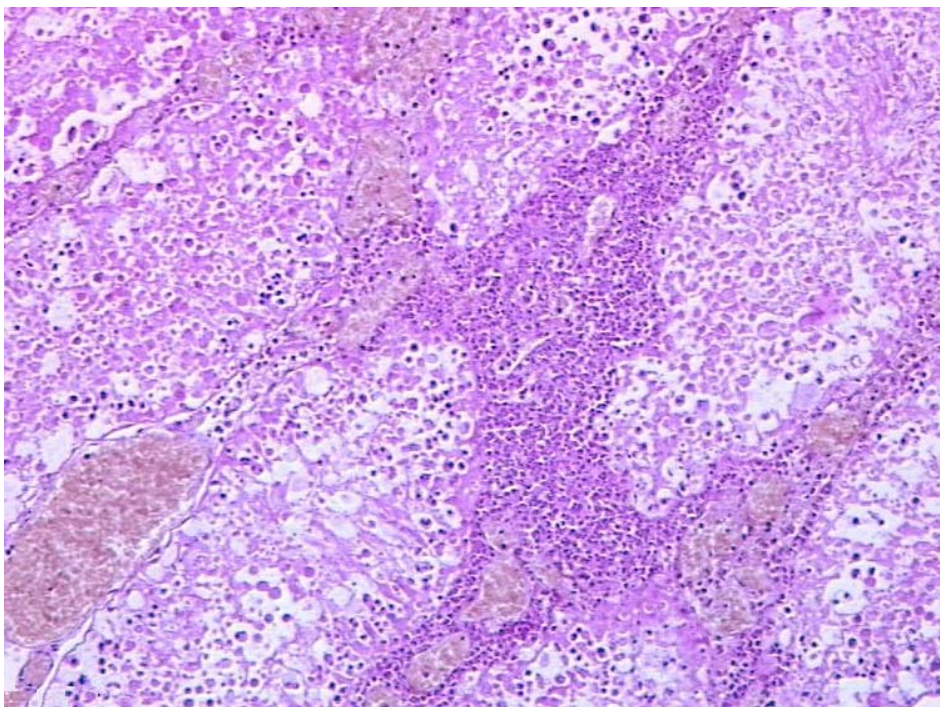


Abb. 53: Hoden: Herdförmige entzündliche Infiltration im Interstitium, bestehend aus strahlenartig aufgebauten Granulozyten und eitrigen Infiltraten zwischen den zumeist erhaltenen Tubuli, entsprechend einer metastatischen, eitrigen Euchitis. Außerdem kräftige kapilläre Gefäßektasie in Folge der entzündungsbedingten Hyperämie



Abb. 54: Tube: Makroskopischer Befund

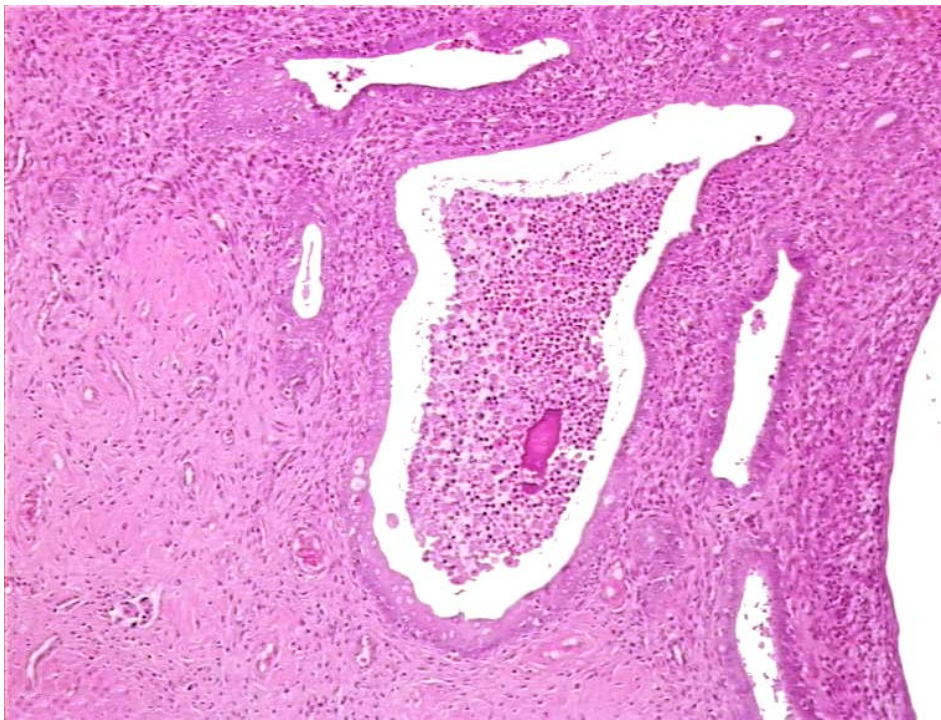


Abb. 55: Tube: Eitrige Entzündung mit reichlich Granulozyten im Lumen mit umgebendem, entzündlichem Infiltrat und Plattenepithelmetaplasie der Tubenschleimhaut

3.4 Auswertung

Als pathologische Befunde ergaben sich durch die klinischerseits bereits aufgefallene Infektion induzierte Alterationen des Tracheal-, Lungen- und Lymphknotengewebes, bestehend aus einer bei allen Tieren nachweisbaren, teils mäßigen, teils ausgeprägten plasmazellreichen Bronchitis mit eitriger Exazerbation, mäßiger bis ausgeprägter eitriger Bronchitis und Peribronchitis sowie Tracheitis und in einem Teil der Fälle einer kleinfokulär teilweise abszedierten, ausgeprägten Bronchopneumonie. Die regionären Lymphknoten wiesen eine deutliche chronische unspezifische plasmazellreiche Lymphadenitis mit Sinushistiozytose und eine leichte Perilymphadenitis auf, als deren Ursache die entzündlichen Veränderungen des Lungenparenchyms zu werten sind.

Die histopathologische Begutachtung ergab somit keine systemischen Auswirkungen der Implantate auf die untersuchten Organsysteme. Es ließen sich weder Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennen noch konnten histopathologische Veränderungen in Abhängigkeit von der Implantationsdauer gefunden werden. Die vorgelegene Mykoplasmeninfektion hatte aus pathohistologischer Sicht keinen Einfluss auf die Beurteilbarkeit der Biokompatibilität der Implantate. Nach intraossärer Implantation von cp Titan, PMMA oder PLLA konnten unabhängig von Implantatgröße und Implantatgeometrie keine toxisch bedingten Organveränderungen festgestellt werden. Es konnte keine geschlechtsspezifische Auswirkung der Implantatmaterialien beobachtet werden.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Wahl der Implantate

Die toxische und karzinogene Wirkung von Implantaten auf den menschlichen oder tierischen Organismus hängt nicht allein von ihrer chemischen Zusammensetzung ab, sondern wird auch durch ihre physikalische Form bestimmt (Doran et al. 1998). Um den Einfluss der physikalischen Form der Implantate auf etwaige histologische Organveränderungen beurteilen zu können, wurden deshalb sowohl solide Probekörper intraossär implantiert als auch zerkleinerte aus den gleichen Materialien.

Die Implantatgröße basiert auf dem ISO-Standard Draft 10993-6, Nr. 6.

Als Kontrollsubstanzen für unseren intraossären Biokompatibilitätsversuch wählten wir cp Titan und Polymethyl-Methacrylat. Cp Titan stellt hierbei das in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie meistverwendete Metall dar (Weber et al. 1990, Oikarinen et al. 1993, Katou et al. 1996). Resorbierbare Osteosynthesematerialien, wie PLLA könnten dieses Material in der Zukunft teilweise ersetzen (Gutwald 1994). Polymethyl-Methacrylat ist ein Polymer des Methyl-Methacrylats. Dieses ist heute Bestandteil aller auf dem Markt erhältlichen Knochenzemente (Ege et al. 1998). Es wird in großem Umfang beim Patienten in direktem Kontakt zum Knochen eingesetzt.

4.1.2 Sterilisation der Implantate

Für Kunststoffe kommen prinzipiell physikalische und chemische Keimreduktionsverfahren in Frage.

Physikalische Verfahren:

Energiereiche Strahlung

wie α -, β - und γ -Strahlung

Mechanische Ultraschallvibrationsenergie

Überhitzter Wasserdampf

Chemische Verfahren:

Desinfektionsmittel wie Alkohol

Ethylenoxid

Die Sterilisation von polymeren Implantaten mit energiereicher Strahlung führt hierbei in Abhängigkeit von Strahlenart und Strahlenintensität zu unterschiedlichen Auswirkungen. So werden durch γ -Strahlen Umbauvorgänge im Implantat möglich, die zu einem unkalulierbaren Verhalten nach der Implantation führen können (Ungethüm 1982, Claes 1989, Spenlehauer et al. 1989). Durch Kettenverkürzung der Polymere kann es zu einer Versprödung des Materials und zu einem Verlust an mechanischer Festigkeit kommen (Claes 1989). Für Implantate aus Polyhydroxybutyrat (PHB) wurde der festigkeitsmindernde Einfluss einer γ -Sterilisation bereits bestätigt (Miller u. Williams 1987, Williams u. Miller 1987).

Überhitzter Wasserdampf bietet die einfachste Sterilisationsmethode. Bei amorphem Poly(L-Lactid) würde dies jedoch eine Hydrolyse und beginnende Degradation auslösen (Oepen 1990). Die mechanische Stabilität würde deutlich verringert werden (Gohl 2002).

Desinfektionsmittel oder Alkohol können die Struktur von Polymeren zerstören (Hofmann 1992).

Kunststoffimplantate sollten aus diesen Gründen ausschließlich mit Ethylenoxid sterilisiert werden (Oepen 1990). Hierbei bleiben geringe Mengen des Ethylenoxids auch nach langen Abdampfzeiten im sterilisierten Implantat zurück, weshalb eine minimale Desorptionszeit von 48 Tagen bei 45 °C empfohlen wird (Oepen 1990). Zudem kam bei unserer Studie aus Gründen der Vergleichbarkeit und der Hitzeempfindlichkeit der Gelatinekapseln nur die Gassterilisation mit Ethylenoxid in Frage.

Unabhängig von der Sterilisationsmethode fördern wiederholte Sterilisationsvorgänge das Degradationsverhalten von polymeren Implantaten und führen zu dessen vorzeitigem Festigkeitszusammenbruch (Hofmann 1992). Es empfiehlt sich daher, Resterilisationen zu unterlassen (Heyligers et al. 1990).

4.1.3 Applikationsmethode der zerkleinerten Probekörper

Während die soliden Probekörper nach ihrer Sterilisation mühelos in ein in das Rattenfemur gebohrtes Loch entsprechender Größe implantiert werden konnten, war die Applikation von Pulver nicht ohne weiteres möglich.

Ein reines Streuen der staubförmig zerkleinerten Probekörper in die Bohrlöcher mittels Spatel oder kleinen Löffeln, wie sie etwa in der Chemie oder Pharmazie zur Entnahme von pulverförmigen Substanzen verwendet werden, wäre zum einen zu ungenau, zum anderen nicht exakt reproduzierbar gewesen. Zudem sammelte sich in den Bohrlöchern trotz Rei-

nigung und Trocknung mit Wasserstoffperoxid und Wattepellets ständig Blut und Wundsekret an. Hierdurch wäre ein Teil des eingebrachten Pulvers wieder aus dem Bohrloch geschwemmt worden, bevor die gesamte Probemenge hätte vollständig appliziert werden können. Eventuelles kontinuierliches Absaugen oder Wegsprühen des Blutes verbot sich, da auf diese Weise natürlich auch das bereits eingefüllte Pulver wieder aus dem Bohrloch entfernt worden wäre.

Die zerkleinerten Probekörper mit Pipetten oder Einmalspritzen unter Druck in die Bohrlöcher zu geben, hätte ebenfalls zu keinem Erfolg geführt. Bei Vorversuchen waren ständig größere Mengen des Pulvers am Kanülenstempel und insbesondere am Übergang Kanülen-/Pipettenwand zur Kanülen-/Pipettenspitze zurückgeblieben.

Daher wurden die zerkleinerten Probekörper mittels Mikrokapseln aus Gelatine implantiert. Aus ökonomischen Gründen war es nicht möglich, Gelatinekapseln mit einer Wunschlänge von 3,0 mm und einem Wunschkreisumfang von 1,2 mm (Der Kapselinhalt wäre unter Berücksichtigung der Schüttdichte in die Nähe des Volumens der soliden Probekörper gekommen.) speziell anfertigen zu lassen. Die von uns benötigte Menge von 100 Kapseln war hierfür zu gering (Spezialanfertigungen beginnen in einer Größenordnung von 25.000 Kapseln.). So wurde mit der Mikrogelatinekapsel Nr. 9 der Firma Torpac Inc., 26 Littell Road, East Hannover, NJ 07936 - 1002, USA, die weltweit kleinste, sich auf dem Markt befindene Gelatinekapsel bezogen. Diese musste dann wie in Kapitel 2.1.2.2 beschrieben zurechtgeschnitten und mit den zerkleinerten Probekörpern gefüllt werden. Die mit den zerkleinerten Probekörpern gefüllten Gelatinekapseln waren auf Grund des überschüssigen Gelatineanteils aber immer noch größer als das maximal ohne Fraktur- gefahr mögliche Bohrloch, so dass sie unter Kontakt mit Blut und NaCl-Spülung zunächst zusammengedrückt und in das Bohrloch gepresst werden mussten. Hierdurch konnte makroskopisch eine vollständige Implantation der zerkleinerten Probekörper in den Oberschenkelknochen der Ratte erzielt werden. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass nach Biodegradation der Gelatinekapsel geringe Mengen der zerkleinerten Probekörper in das umgebende Lagergewebe gelangten. Hier hätte vielleicht eine zusätzliche Periostnaht weitere Sicherheit gebracht.

4.1.4 Wahl der Versuchstiere, Haltungspraktiken und Gruppengröße

Als kleinstmögliches tierexperimentelles Modell wurden Ratten gewählt. Auf Grund der sehr unterschiedlichen skelettalen Ausmaße und der vergleichsweise sehr schnell ablaufenden Heilungsvorgänge ist die Ratte zwar bei Untersuchungen der Knochenregeneration und der lokalen Biokompatibilität für Analogschlüsse zur Humansituation nur bedingt geeignet (Gohl 2002), für Untersuchungen der systemischen Biokompatibilität bieten die unterschiedlichen Größenverhältnisse zwischen Ratte und Mensch aber keinen Nachteil. Durch die entsprechende Wahl der Implantatgröße können das Verhältnis zwischen Implantat- und Körpervolumen berücksichtigt und dosisabhängige toxische Wirkungen ausgeschlossen werden. Allerdings zeigt die Ratte, wie alle in der experimentellen Knochenchirurgie verwendeten Tiermodelle, eine größere Stoffwechselaktivität als der Mensch (Stürmer u. Schuchardt 1980).

Um die Zahl der Versuchstiere so gering wie möglich zu halten, wurde der linke Hinterlauf eines Tieres als Implantationsort sowohl für den soliden als auch für den zerkleinerten Probekörper aus dem gleichen Material herangezogen.

Zur Vermeidung von Infektionskrankheiten in Versuchstierkolonien wurden nach den Empfehlungen von Gärtner und Militzer spezifiziert pathogenfreie Tiere erworben und ihr Gesundheitszustand engmaschig überwacht (Gärtner u. Militzer 1993). Dennoch entwickelte sich in unserem Tierbestand eine Epidemie mit *Mycoplasma pulmonis*, superinfiziert mit *Pasteurella pneumotropica*. Durch mikrobiologische Untersuchungen konnten im gleichen Raum gehaltene Cara-Ratten als Erregerquelle identifiziert werden. Um dieses zu vermeiden, hätten unsere SPF-Ratten von Beginn an isoliert gehalten werden müssen. Dieses hätte bei der Versuchsplanung, welche in Zusammenarbeit mit der Leiterin des Tierlabors, einer erfahrenen Fachtierärztin für Versuchstierkunde, erfolgte, berücksichtigt werden müssen.

Die Gruppengröße von 25 Tieren wurde von der ASTM-Designation F 469-78 (Standard practice for assessment of compatibility of nonporous polymeric materials for surgical implants with regard to effect of materials on tissue) abgeleitet.

4.1.5 Implantationsort

Die Implantation an oder in den Knochen ist die häufigste Verwendung von Implantatmaterialien bei Menschen. Daher erfolgte die Implantation der Proben in unserer Studie direkt in den Knochen.

Als Knochen wurde der Femur gewählt, da dieser operativ leicht zugänglich ist und die notwendige Knochendicke aufweist.

4.1.6 Versuchsdauer

Die Versuchsdauer stimmt mit der Empfehlung von Leuschner überein (Leuschner 1990). Spritzgegossenes, amorphes, niedrigmolekulares Poly(L-Lactid) zeigt bereits nach 32 Wochen einen merklichen Gewichtsverlust (Gutwald 1994). Unser Beobachtungszeitraum von bis zu neun Monaten umfasst also erste Degradationsvorgänge.

Berücksichtigt man, dass Sprague-Dawley-Ratten ein durchschnittliches Lebensalter von 2,5-3 Jahren erreichen (Kaspereit-Rittinghausen et al. 1990), so waren unsere Probekörper aus cp Titan, PMMA und PLLA nahezu für ein Drittel des Rattenlebens in ihren Organismus implantiert. Prozentual auf die Lebenserwartungen von Ratte und Mensch bezogen war die Verweildauer der Implantate in den Tieren damit deutlich länger, als diese Materialien in der Regel im Menschen Anwendung finden.

4.1.7 Messmethode

Die histologische Untersuchung stellt eine der wichtigsten Methoden zur Beurteilung der zellulären Reaktion dar. Durch unterschiedliche Färbemethoden ist es möglich, verschiedene Zelltypen zu identifizieren und eine Aussage über Fremdkörper- oder Entzündungsreaktionen zu machen (Gohl 2002). Elementaranalysen könnten zusätzliche Informationen bieten (Rosenberg et al. 1993). Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durch energiedispersive Röntgenanalyse (EDX) oder wellendispersive Röntgenanalyse (WDX) sind allerdings kosten- und zeitaufwendig und somit als Screeningverfahren wenig geeignet. Sie dienen vor allem der Diagnostik von Knochen- und Grenzschichtveränderungen (Kolb 1999) und wären somit insbesondere für Untersuchungen zur lokalen Biokompatibilität geeignet.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Zusammenhang zwischen der Epidemie bei den Versuchstieren und den Implantaten

Unabhängig davon, ob sie zur operierten oder zur nicht operierten Kontrollgruppe gehörten, litten alle Tiere an einer plasmazellreichen Bronchitis mit eitriger Exazerbation. Bereits makroskopisch ließen sich in den großen Lungenlappen Abszesse und zahlreiche Petechien erkennen. Die kleinen Lungenlappen waren vollkommen nekrotisch verändert. Es zeigte sich das klassische Bild einer nekrotisierenden Pneumonie, wie es bei mit *Mycoplasma pulmonis* und *Pasteurella pneumotropica* infizierten Ratten auftritt (Rogers et al. 1973). Durch mikrobiologische Untersuchungen der Rattenserien konnten beide Keime als Krankheitserreger identifiziert werden. Die pathologischen Veränderungen der Lungen konnten somit allein auf die Infektion zurückgeführt werden. Ein etwaiger Einfluss durch die Implantate kann ausgeschlossen werden.

Auch eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch die antibiotische Therapie ist auszuschließen, da beide Kontrollgruppen mitbehandelt wurden.

4.2.2 Organische Veränderungen nach intraossärer Implantation von kommerziell reinem Titan (cp Titan)

Titan zählt nicht zu den essentiellen Elementen im menschlichen Körper. Seine normale Gewebekonzentration beträgt im Menschen ca. 0,2 ppm (Hildebrand u. Hornez 1998). Trotzdem führen nach Toth et al. (1985) und Breme (1989) selbst lokale Konzentrationen von mehr als 2000 ppm weder zu einer entzündlichen Reaktion des Bindegewebes bzw. der Epithelien noch zu einer klinisch sichtbaren, toxischen Schädigung des Gewebes. Titan gilt als biologisch inert (Schroeder et al. 1981) und extrem resistent gegen Korrosion (Bundy 1994). Elagli et al. (1992) schrieben Titan sogar eine bakteriostatische Wirkung zu. Eine aktivierende oder inhibierende Wirkung des Titans auf unterschiedliche Enzyme wie zum Beispiel β -Glucuronidase, Lactat-Dehydrogenase, Glucose-6-Dehydrogenase oder saure Phosphatase, welche zu spezifischen, toxischen systemischen Wirkungen führen, konnten durch Elagli et al. (1995) ausgeschlossen werden. Biologische Wirkungen des Titans gelten als nicht gesichert und äußerst fraglich (Hildebrand u. Hornez 1998).

Übereinstimmend mit diesen Veröffentlichungen konnten wir keine pathologischen Organveränderungen nach intraossärer Implantation von Titan feststellen. Zum gleichen Ergebnis kamen Wang et al. (1998) nach Implantation von Titan-Ringen in das Mittelohr von 30 Meerschweinchen. Schliephake et al. (1993 a) beobachteten allerdings bei Göttinger Minipigs fünf Monate nach intraossärer Titan-Implantation eine erhöhte, durch Abrasion bedingte Titan-Konzentration in Lunge, Leber und Nieren. 1998 berichteten Schliephake et al. von einer Patientin mit interstitieller Lungenerkrankung nach osteosynthetischer Versorgung mit Miniplatten und Schrauben aus kommerziell reinem Titan. Die histopathologische Untersuchung ließ unter anderem Titanoxid-Partikel intra- und extrazellulär im Lungengewebe, insbesondere in Fibroblasten und Makrophagen erkennen. Bei einer Osteosynthese mit Titanschrauben können kleine Titanpartikel abradiert werden und diese durch zellulären Transport auch in parenchymatöse Organe gelangen. Da in unserer Studie keine schleifenden Kräfte auf die Probekörper ausgeübt wurden, konnte es hier auch nicht zu einem Abrieb von Titanpartikeln kommen.

Im Gegensatz zu Haers et al. (1998) konnten wir nach intraossärer Titan-Implantation keine Titan-Partikel in den regionären Lymphknoten nachweisen. Haers et al. (1998) sahen die Korrosion als Ursache für die entstandenen Titan-Partikel. Titan bildet in Anwesenheit von interstitieller Gewebeflüssigkeit an der Oberfläche eine Oxidschicht, welche zur Passivierung und Oberflächenresistenz führt. Diese Schicht kann dann einem Korrosionsangriff entgegenwirken (Strub et al. 1999). Scherkräfte vermögen jedoch die Oxidschicht zu beschädigen (Thull u. Schaldach 1975). Es kommt zu einem Austausch von Ionen zwischen der Titanoberfläche und dem biologischen Lagergewebe, und es findet der Korrosionsvorgang statt. Wirken mechanische Kräfte auf Titanosteosynthesematerialien, wie sie zum Beispiel beim intraoperativen Anpassen erforderlich sind, oder werden sie in Bereichen hoher Belastung eingesetzt, kann es zur Schädigung der Titanoxidschicht und der resultierenden Korrosion kommen. Beides war in unserer Studie nicht der Fall.

Zudem sind die aus Titanimplantaten freiwerdenden Mengen an Titan im Vergleich zu der täglich mit der Nahrung in den Körper und schließlich in den Stoffwechsel gelangenden Menge von 300 µg pro Tag 10.000 mal geringer. Bei einer biologischen Halbwertszeit von 320 Tagen kann sich Titan nicht im Organismus anreichern (Steinemann 1994). Systemische Reaktionen oder eine Auslagerung des Metalls in andere Organe des Körpers sind daher unwahrscheinlich und kasuistische Berichte über Titanunverträglichkeit weisen auf extrem seltene Fälle hin, welche zum Beispiel immunhistologisch weiter verfolgt werden sollten (Thomas et al. 2002).

4.2.3 Organische Veränderungen nach intraossärer Implantation von Polymethyl-Methacrylat (PMMA)

PMMA wird aus zwei Komponenten selbsthärtend polymerisiert. Unter Normalbedingungen wird das Monomer nicht vollständig umgesetzt und es kann ein Restmonomergehalt von rund 2-6% aus dem Knochenzement freigesetzt werden, welcher zu einer Schädigung des Implantatlagers und zu allergischen Reaktionen führen kann (Wintermantel u. Ha 1996 c). Die Menge des freigesetzten Monomers wird hierbei sowohl vom Mischungsverhältnis als auch von dem Zeitraum zwischen Polymerisation und Implantation in den Organismus bestimmt. Unsere PMMA-Probekörper waren von der Firma Boehringer Ingelheim Pharma KG maschinell auspolymerisiert worden. Zwischen Herstellung und Implantation lagen mindestens drei Monate. So ließen unsere histopathologischen Untersuchungen keine systemischen Wirkungen des PMMA erkennen. Unsere Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Petrolati et al. (1999) und Sobolewska (1999) überein.

PMMA weist eine geringe Feuchtigkeits- und Wasseraufnahme auf und ist chemisch beständig gegenüber der interstitiellen Gewebeflüssigkeit. Es neigt allerdings zu Spannungskorrosion (Wintermantel u. Ha 1996 c). Bei unseren Probekörpern waren herstellungsbedingte Eigenspannungen durch einen nachfolgenden Temperprozess beseitigt worden, wodurch das Risiko einer Auflösung des Polymethyl-Methacrylats zusätzlich vermindert werden konnte. Hier könnte die Ursache für die Beobachtungen von Mendes et al. (1974) liegen, welche PMMA-Partikel in den regionären Lymphknoten von Hunden nach Hüftgelenkersatz durch PMMA-haltige Prothesen nachwiesen.

4.2.4 Organische Veränderungen nach intraossärer Implantation von spritzgegossenem, amorphem, niedrigmolekularem Poly(L-Lactid) (PLLA)

Der PLLA-Abbau erfolgt hydrolytisch, wobei einige Arbeiten auch über eine enzymatische Degradation und eine Beschleunigung des Abbaus durch freie Radikale berichten (Williams u. Mort 1977, Schakenraad et al. 1990, Ali et al. 1993). Unabhängig vom Degradationsmechanismus entsteht als Endprodukt L-Milchsäure (Gohl 2002). Diese auch natürlich vorkommende Substanz wird in den Körperzellen über den Krebs-Zyklus zu CO₂ und H₂O abgebaut und entweder über die Lunge abgeatmet oder über die Niere im Urin

ausgeschieden (Brandt et al. 1984, Bendix u. Liedtke 1998). So konnten wir erwartungsgemäß nach intraossärer Implantation von PLLA weder makroskopisch noch mikroskopisch pathologische Organveränderungen im Thoraxsitus, im Abdomen, in den Nieren oder in den Gonaden finden. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Beumer et al. (1994) und Margevicius et al. (1996) überein, welche Herz, Lunge, Leber, Milz und Niere von Widstar-Ratten nach subcutaner Implantation von PLLA bzw. Leber und Milz nach Implantation von PLA-verstärkten Bändern in das Kniegelenk von Schafen makroskopisch obduzierten und histopathologisch untersuchten.

Im Gegensatz zu Verheyen et al. (1993) und Margevicius et al. (1996), welche PLA-haltige Bolzen in Ziegen bzw. PLA-verstärkte Bänder als Ligamentersatz bei Schafen implantierten, konnten wir keine PLA-Partikel in den regionären Lymphknoten erkennen. Allerdings zeigte sich unsere Implantatverweildauer mit maximal neun Monaten deutlich kürzer als in den oben genannten Studien.

4.3 Ausblick

Spritzgegossenes, amorphes, niedrigmolekulares Poly(L-Lactid) zeigt sich erst nach 116 Wochen vollständig resorbiert (Pistner et al. 1991, Pistner et al. 1994). Da erst die vollständige Resorption die Gefahr von Zersetzungsprodukten bannt, sind also unbedingt weitere Untersuchungen, insbesondere mit einer längeren Verweildauer der definierten Implantate, notwendig, um die hier vorgelegten Ergebnisse zu bestätigen. Anstelle von Ratten, welche ein durchschnittliches Lebensalter von 2,5-3 Jahren erreichen, müssten zu diesem Zwecke zum Beispiel Hunde oder Schafe als Versuchstiere gewählt werden. Schafe sind zudem, trotz differenter Knochenfeinstruktur und der daran gebundenen Unterschiede in der Gefäßversorgung, dem Menschen hinsichtlich der knöchernen Regenerationsprozesse am ähnlichsten (Wissing u. Stürmer 1986, Wissing et al. 1990, Lippuner et al. 1992). Nach Wissing und Stürmer (1986) zeigen Schafe gegenüber dem Hund ein wesentlich homogeneres Bild der durch die experimentelle Manipulation gesetzten Schädigung, was die Interpretation des Versuchsergebnisses erleichtern soll. Außerdem besitzt das Schaf dem menschlichen Skelett ähnliche Ausmaße und die mechanisch wirkenden Belastungen sind mit denen am Menschen vergleichbar (Stürmer u. Schuchardt 1980).

Erst die Berücksichtigung auch der kurz- und langfristigen systemischen Toxizität von resorbierbaren Polymeren bei der vorklinischen Risikoanalyse erlaubt den breiten verantworteten Einsatz dieser Materialien bei Patienten.

5 Zusammenfassung

Die Induktion von Autoimmunerkrankungen als systemische Wirkung wurde in den 1990iger Jahren nach vorangegangenem jahrzehntelangem Gebrauch den Silikonen ohne wissenschaftlichen Nachweis unterstellt. Dies zeigt, wie wichtig es ist, dass relativ neue (bioresorbierbare) Materialien auch systemisch gut charakterisiert werden.

Zylinder (2,8 x 1,1 mm) und zerkleinerte Materialproben mit gleicher Masse (in Gelatinekapseln abgefüllt) aus

- kommerziell reinem (cp) Titan,
- Polymethyl-Methacrylat (PMMA) und
- niedrig molekularem, amorphem Poly(L-Lactid) (Molekulargewicht M_{vis} : 120 000)

wurden in das linke Femur von jeweils 25 spezifiziert pathogenfreien (SPF) Sprague Dawley-Ratten implantiert. Zwei weitere Gruppen von je 25 Tieren dienten als scheinoperierte und unoperierte Kontrollgruppen.

Geplant war eine Implantationszeit von bis zu 24 Monaten. Durch Übertragung von Keimen aus der Cara-Ratten-Zucht der Abteilung für Experimentelle Zahnmedizin der Zahn-, Mund- und Kieferklinik der Universität Würzburg entwickelte sich eine epidemische Pneumonie mit *Mycoplasma pulmonis*, superinfiziert mit *Pasteurella pneumotropica*. Deshalb musste aus tierschutzrechtlichen ethischen Gründen der Implantationsversuch nach neun Monaten terminiert werden. Alle Tiere wurden makroskopisch obduziert sowie Organpakete mit Lungen, Herz, Trachea und Bronchien, Thymus und Halslymphknoten, Mamma, Leber, Milz, Pankreas, Nieren und Gonaden entnommen und zur mikroskopischen Untersuchung in 5 %iger Formaldehyd-Lösung fixiert.

Die histopathologische Auswertung konnte in keiner Gruppe Hinweise auf systemische Wirkungen der verwendeten Implantate identifizieren.

Neue Biomaterialien sollten immer in geeigneten (eventuell langlebigeren) Versuchstiermodellen auch auf systemische Fernwirkungen hin untersucht werden.

6 Literatur

(Zitiert nach den internationalen Richtlinien für die Abfassung und äußere Form von Dissertationen)

Ali SA, Doherty PJ, Williams DF:

Mechanisms of polymer degradation in implantable devices. 2. Poly(DL-lactic acid).
J Biomed Mater Res 27: 1409-1418 (1993)

Apple DJ:

Influence of intraocular lens material and design on postoperative intracapsular cellular reactivity.

Trans Am Ophthalmol Soc: 98257-98283 (2000)

Arai H, Sato K, Okuda O, Miyajima M:

Early experience with poly L-lactid acid bioabsorbable fixation system for paediatric craniosynostosis surgery. Report of 3 cases.

Acta Neurochir (Wien) 142: 187-192 (2000)

Arens S, Hansis M:

Implantate in der Unfallchirurgie: Osteosynthese mit Titan: Indikationen für die Wahl des geeigneten Implantatmaterials.

Dtsch Arztebl 20: 1216-1219 (1998)

ASTM F-469-78:

Standard practice for assessment of compatibility of nonporous polymeric materials for surgical implants with regard to effect of materials on tissue.

Bahr W, Stricker A, Gutwald R, Wellens E:

Biodegradable osteosynthesis material for stabilization of midface fractures: Experimental investigation in sheep.

J Craniomaxillofac Surg 27: 51-57 (1999)

Barber FA, Elrod BF, McGuire DA, Paulos LE:

Bioscrew fixation of patellar tendon autografts.

Biomaterials 21: 2623-2629 (2000)

Barone JG, Wang CJ, Barone JE:

Aseptic synovitis.

N J Med 86: 473-474 (1989)

Bendix D, Liedtke H:

Resorbierbare Polymere: Zusammensetzung, Eigenschaften und Anwendungen.

In: Claes L, Ignatius A (Hrsg): Biodegradierbare Implantate und Materialien,

Berlin: Springer (Hefte zu "Der Unfallchirurg"; 265), 3-10 (1998)

Beumer GJ, van Blitterswijk CV, Ponec M:

Biocompatibility of a biodegradable matrix used as a skin substitute: An in vivo evaluation.

J Biomed Mater Res 28: 545-552 (1994)

Bos RR, Boering G, Rozema FR, Leenslag JW:

Resorbable poly(L-lactide) plates and screws for the fixation of zygomatic fractures.

J Oral Maxillofac Surg 45: 751-753 (1987)

Bouwman JP, Tuinzing DB:

Biodegradable osteosynthesis in mandibular advancement: A pilot study.

J Oral Maxillofac Surg 37: 6-10 (1999)

Brandt RB, Waters MG, Rispler MJ, Kline ES:

D- and L-lactate catabolism to CO₂ in rat tissues.

Proc Soc Exp Biol Med 175: 328-335 (1984)

Breme J:

Titanium and titanium alloys, biomaterials of preference, Mémoires et Études Scientifiques.

Rev Métall: 625-638 (1989)

Brunner FX:

Implantatmaterialien - was hat sich wo und wann bewährt?

Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl 1: 311-336 (1993)

Bundy KJ:

Corrosion and other electrochemical aspects of biomaterials.

Crit Rev Biomed Eng 22: 139-251 (1994)

Buser D, Stich H, Krekeler G, Schroeder A:

Faserstrukturen der periimplantären Mukosa bei Titanimplantaten.

Z Zahnarztl Implantol 5: 15-23 (1989)

Campbell JH, Edsberg L, Meyer AE:

Differential in vitro growth effects of metals and polylactide on normal human epithelial cells and human epithelial tumor cells.

17th Annual Meeting of the Society for Biomaterials: May 1-May 5, 1991 (Scottsdale, Arizona);

Algonquin, IL (Transactions of the Society for Biomaterials; 14), 232.

Carothers WH, Dorough GL, van Natta FJ:

Studies of polymerization and ring formation. X. The reversible polymerization of six-membered cyclic esters.

J Am Chem Soc 54: 761-772 (1932)

Choi Y, Kim SY, Kim SH, Lee KS:

Long-term delivery of all-trans-retinoic acid using biodegradable PLLA/PEG-PLLA blended microspheres.

Int J Pharm 215: 67-81 (2001)

Christie AJ, Weinberger KA, Diefrich M:

Silicone lymphadenopathy and synovitis.

J A Med Assoc 237: 1463-1464 (1977)

Cimpan MR, Cressey LI, Skaug N, Halstensen A, Lie SA, Gjertsen BT, Matre R:
Patterns of cell death induced by eluates from denture base acrylic resins in U-937 human monoblastoid cells.
Eur J Oral Sci 108: 59-69 (2000 a)

Cimpan MR, Matre R, Cressey LI, Tysnes B, Lie SA, Gjertsen BT, Skaug N:
The effect of heat- and auto-polymerized denture base polymers on clonogenicity, apoptosis and necrosis in fibroblasts: denture base polymers induce apoptosis and necrosis.
Acta Odontol Scand 58: 217-228 (2000 b)

Claes L:
Requirements on resorbable implant materials.
In: Heimke G, Soltész U, Lee AJ (Hrsg): Clinical implant materials: proceedings of the Eighth European Conference on Biomaterials, Heidelberg, F. R. G., September 7-9, 1989 (Advances in biomaterials; 9), Amsterdam: Elsevier, 161-167 (1990)

Cochener B, Jacq PL, Colin J:
Capsule contraction after continuous curvilinear capsulorhexis: poly(methyl methacrylate) versus silicone intraocular lenses.
J Cataract Refract Surg 25: 1362-1369 (1999)

Cordewener FW, Bos RR, Rozema FR, Houtman WA:
Poly(L-lactide) implants for repair of human orbital floor defects: Clinical and magnetic resonance imaging evaluation of long-term results.
J Oral Maxillofac Surg 54: 9-13 (1996)

Cronin TD, Gerow F:
Augmentation mammoplasty: A new "natural feel" prosthesis.
In: Transactions of the Third International Society of Plastic Surgeons, International Congress of Plastic Surgery, Amsterdam (Excerpta medica; 66), 16-18 (1964)

Deppe H, Stemberger A, Henke J, Hillemanns M:
Verbessern Wachstumsfaktoren die Knochenqualität?
Biomaterialien 3: 104. (2002)

Doran A, Law FC, Allen MJ, Rushton N:
Neoplastic transformation of cells by soluble but not particulate forms of metals used in
orthopaedic implants.
Biomaterials 19: 751-759 (1998)

Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL:
Resorbable PLLA-PGA screw fixation of mandibular sagittal split osteotomies.
J Craniofac Surg 10: 230-236 (1999)

Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL:
The fate of resorbable poly-L-lactid/polyglycolid acid (LactoSorb) bone fixation devices in
orthognathic surgery.
J Oral Maxillofac Surg 59: 19-25 (2001 a)

Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL:
Fixation of bimaxillary osteotomies with resorbable plates and screws: Experience in 20
consecutive cases.
J Oral Maxillofac Surg 59: 271-276 (2001 b)

Ege W:
Knochenzement.
In: Planck H (Hrsg): Kunststoffe und Elastomere in der Medizin,
Stuttgart: Kohlhammer, 112-124 (1993)

Ege W, Kühn K-D, Tuchscherer C, Maurer H:
Physical and chemical properties of bone cements.
In: Walenkamp GH (Hrsg): Biomaterials in surgery,
Stuttgart: Thieme, 39-42 (1998)

Eitenmüller J, Schmickal T, Gerlach KL, Muhr G:

Erste Erfahrungen in der Verwendung von Platten und Schrauben aus Polylactid-L zur Behandlung von Sprunggelenkfrakturen.

Hefte Unfallheilkd 2000: 667 (1988)

Elagli K, Neut C, Romond C, Hildebrand HF:

In vitro effects of titanium powder on oral bacteria.

Biomaterials 13: 25-27 (1992)

Elagli K, Veron C, Hildebrand HF:

Titanium induced enzyme activation on murine peritoneal macrophages in primary culture.

Biomaterials 16: 1345-1351 (1995)

Endler F:

Die allgemeinen Materialeigenschaften der Methylmethacrylat-Endoprothesen für das Hüftgelenk und ihre Bedeutung für die Spätprognose einer Hüftarthroplastik.

Arch Orthop Unfallchir 46: 35. (1953)

Eyerer P:

Kunststoffe in der Gelenkendoprothetik.

Z Werkstofftech 17: 444-448 (1986)

Funovics P, Dominkus M, Kotz R:

Migrationsanalyse von zementfreien Ganzmetall-Hüfttotalendoprothesen.

Wien Klin Wochenschr 112: 544-551 (2000)

Furukawa T, Matsusue Y, Yasunaga T, Nakagawa Y:

Histomorphometric study on high-strength hydroxyapatite/poly(L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fractures.

J Biomed Mater Res 50: 410-419 (2000 a)

Furukawa T, Matsusue Y, Yasunaga T, Shikinami Y:

Biodegradation behaviour of ultra-high-strength hydroxyapatite/poly (L-lactide) composite rods for internal fixation of bone fractures.

Biomaterials 21: 889-898 (2000 b)

Gärtner K, Militzer K:

Hinweise zur praktischen Bewertung von Schmerzen, Leiden und Schäden im Tierversuch. Natürlich auftretende Infektionskrankheiten.

In: Gärtner K, Militzer K (Hrsg): Zur Bewertung von Schmerzen, Leiden und Schäden bei Versuchstieren (Schriftenreihe Versuchstierkunde; 14),

Berlin: Parey, 23. (1993)

Gatinel D, Lebrun T, Le Toumelin P, Chaine G:

Aqueous flare induced by heparin-surface-modified poly(methyl methacrylate) and acrylic lenses implanted through the same-size incision in patients with diabetes.

J Cataract Refract Surg 27: 855-860 (2001)

Gerlach KL:

Absorbierbare Polymere in der Mund- und Kieferchirurgie.

Zahnarztl Mitt 78: 1020-1024 (1988)

Gerlach KL:

Treatment of zygomatic fractures with biodegradable poly-L-lactide plates and screws. Clinical Implant Materials.

In: Heimke G, Soltész U, Lee AJ (Hrsg): Clinical implant materials: proceedings of the Eighth European Conference on Biomaterials, Heidelberg, F. R. G., September 7-9, 1989 (Advances in biomaterials; 9), Amsterdam: Elsevier, 573-578 (1990)

Gohl C:

Biokompatibilität und knöchernen Integration von resorbierbaren Polymeren zur Verbesserung von Implantaten zur Frakturfixation.

Tiermed Dissertation, Universität München 2002

Gottlander M, Albrektsson T:

Histomorphometric studies of hydroxylapatite coated and uncoated cp titanium threaded implants in bone.

Int J Oral Maxillofac Implants 6: 399-410 (1991)

Grasser H:

Die Verwendung von selbsthärtenden Kunststoffen zu Osteosyntheszwecken.

Dtsch Zahnarztl Z 24: 306-311 (1969)

Gutwald R:

Biodegradation von verschiedenen Poly (L-Lactid)-Materialien:

Elektronenmikroskopische, physikalisch-mechanische und chemische Untersuchungen.

Med Dissertation, Universität Würzburg 1994

Haers PE, Suuronen R, Lindqvist C, Sailer H:

Biodegradable polylactide plates and screws in orthognathic surgery: Technical note.

J Craniomaxillofac Surg 26: 87-91 (1998)

Harada K, Enomoto S:

Stability after surgical correction of mandibular prognathism using the sagittal split ramus osteotomy and fixation with poly-L-lactid acid (PLLA) screws.

J Oral Maxillofac Surg 55: 464-468 (1997)

Hattori K, Tomita N, Tamai S, Ikada Y:

Bioabsorbable thread for tight tying of bones.

J Orthop Sci 5: 57-63 (2000)

Hausner RJ, Schoen FJ, Pierson KK:

Foreign-body reaction to silicone gel in axillary lymph nodes after an augmentation mammoplasty. Plast Reconstr Surg 62: 381-384 (1978)

Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F:

Changes in posterior capsule opacification after poly(methyl methacrylate), silicone and acrylic intraocular lens implantation.

J Cataract Refract Surg 27: 817-824 (2001)

Heyligers IC, Patka P, Klein CP, den Hollander W, de Groot K:

In vivo and in vitro study of biodegradable fracture fixation device of high molecular polyglycolic polydioxanone composite.

In: Heimke G, Soltész U, Lee AJ (Hrsg): Clinical implant materials: proceedings of the Eighth European Conference on Biomaterials, Heidelberg, F. R. G., September 7-9, 1989 (Advances in biomaterials; 9), Amsterdam: Elsevier, 183-190 (1990)

Hildebrand HF, Hornez J-C:

Biological response and biocompatibility. Metal toxicity. Titanium.

In: Helsen JA, Breme HJ (Hrsg): Metals as biomaterials,

Chichester: Wiley, 272. (1998)

Hille GH:

Titanium for surgical implants.

J Mater 1: 373-383 (1966)

Hirai H, Okumura A, Goto M, Katsuki T:

Histologic study of the bone adjacent to titanium bone screws used for mandibular fracture treatment.

J Oral Maxillofac Surg 59: 531-537 (2001)

Hönig JF:

Mammaaugmentationsplastik, Kapitel 11.

In: Hönig JF (Hrsg): Ästhetische Chirurgie,

Darmstadt: Steinkopff, 141-154 (2000)

Hofmann AA, Feign ME, Klauser W, van Gorp CC, Camargo MP:
Cementless primary total hip arthroplasty with a tapered, proximally porous-coated titanium prosthesis: a 4- to 8-year retrospective review.
J Arthroplasty 15: 833-839 (2000)

Hofmann G:
Biodegradierbare Polymere als Werkstoff für Osteosyntheseimplantate in der Traumatologie.
Med Habilitationsschrift, Universität München 1992

Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG, Pande MV, Barman SA, Boyce JF, Tilling K:
The effect of polymethylmethacrylate, silicone and polyacrylic intraocular lenses on posterior capsular opacification 3 years after cataract surgery.
Ophthalmology 106: 49-54 (1999)

Hollick EJ, Spalton DJ, Ursell PG, Meacock WR, Barman SA, Boyce JF:
Posterior capsular opacification with hydrogel, polymethylmethacrylate and silicone intraocular lenses: two-year results of a randomized prospective trial.
Am J Ophthalmol 129: 577-584 (2000)

Hooper KA, Nickolas TL, Yurkow EJ, Kohn J:
Characterization of the inflammatory response to biomaterials using a rodent air pouch model.
J Biomed Mater Res 50: 365-374 (2000)

Hovis WD, Kaiser BW, Watson JT, Bucholz RW:
Treatment of syndesmotic disruptions of the ankle with bioabsorbable screw fixation.
J Bone Joint Surg Am 84: 26-31 (2002)

Ikarashi Y, Tsuchiya T, Kaniwa M, Nakamura A:
Activation of osteoblast-like MC3T3-E1 cell responses by poly (lactide).
Biol Pharm Bull 23: 1470-1476 (2000)

Illi OE:

Biodegradable implant materials in fracture fixation.

In: Hofmann GO (Hrsg): Biodegradable implants in orthopaedic surgery (Schriftenreihe Praxis Forum; 20. 1990),

Berlin: Technik und Kommunikationsverl., 145-175 (1990)

ISO-Standard Draft 10993-6:

Biological evaluation of medical devices - Part 6: Tests for local effects after implantation: 1-19 (1992)

Isotalo T, Talja M, Valimaa T, Tormala P:

A pilot study of a bioabsorbable self-reinforced poly L-lactid acid urethral stent combined with finasteride in the treatment of acute urinary retention from benign prostatic enlargement.

Br J Urol Int 85: 83-86 (2000)

Jacobs JJ, Skipor AK, Black J, Urban RM, Galante JO:

Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy.

J Bone Joint Surg Am 73: 1475-1486 (1991)

Jones DW:

Materials for fixed and removable prosthodontics.

In: Williams DF (Hrsg): Medical and dental materials (Materials science and technology; 14),

Weinheim: VCH, 429-457 (1992)

Joos U:

Therapie der Orbitafrakturen.

Fortschr Kiefer Gesichtschir, Sonderband Orbita: 29-35 (1995)

Jukkala-Partio K, Partio EK, Hirvensalo E, Rokkanen P:

Absorbable fixation of femoral head fractures. A prospective study of six cases.

Ann Chir Gynaecol 87: 44-48 (1998)

Jukkala-Partio K, Partio EK, Helevirta P, Pohjonen T:

Treatment of subcapital femoral neck fractures with bioabsorbable or metallic screw fixation: A preliminary report.

Ann Chir Gynaecol 89: 45-52 (2000)

Kallela I, Suuronen R, Iizuka T, Laine P, Lindqvist C:

Skeletal stability following mandibular advancement and rigid fixation with polylactide biodegradable screws.

J Oral Maxillofac Surg 27: 3-8 (1998)

Kallela I:

Rigid internal fixation of the mandible using biodegradable polylactide screws and metal screws. A clinical and experimental study.

Med Dissertation, Universität Helsinki 1999

Kallela I, Laine P, Suuronen R, Ranta P:

Osteotomy site healing following mandibular sagittal split osteotomy and rigid fixation with polylactide biodegradable screws.

J Oral Maxillofac Surg 28: 166-170 (1999 a)

Kallela I, Salo A, Iizuka T, Lindqvist C:

Lag screw fixation of anterior mandibular fractures using biodegradable polylactide screws: A preliminary report.

J Oral Maxillofac Surg 57: 113-118 (1999 b)

Kaspereit-Rittinghausen J, Deerberg F, Rapp K, Weislo A:

Mortality and tumour incidence of Han:SPRD rats.

Z Versuchstierkd 33: 23-28 (1990)

Katou F, Andoh N, Motegi K, Nagura H:

Immuno-inflammatory responses in the tissue adjacent to titanium miniplates used in the treatment of mandibular fractures.

J Craniomaxillofac Surg 24: 155-162 (1996)

Kim MJ, Lee HY, Joo CK:

Posterior capsule opacification in eyes with a silicone or poly(methyl methacrylate) intraocular lens.

J Cataract Refract Surg 25: 251-255 (1999)

Kolb G:

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Knochen-Implantat-Grenzfläche bei einem neuen Kompositmaterial aus Polyurethan und einer Glaskeramik,

Diplomarbeit Studiengang Oberflächentechnik/Werkstoffkunde, Fachhochschule Aalen 1999

Kommission der europäischen Gemeinschaften:

Mitteilung der Kommission über Maßnahmen der Gemeinschaft und der Mitgliedstaaten im Zusammenhang mit Brustimplantaten.

Kommission der europäischen Gemeinschaften, Brüssel, 1-16 (2001)

Kotani A, Ishii Y:

Reconstruction of the anterior cruciate ligament using poly-L-lactide interference screws or titanium screws: a comparative study.

Knee 8: 311-315 (2001)

Kovacik MW, Gradisar IA, Sylvester AM, Haprian JJ, Alexander TS:

A comparison of interleukin-1 beta in human synovial fluid of osteoarthritic and revision total knee arthroplasty.

Biomed Sci Instrum 33: 519-523 (1997)

Krayenbuhl BH, Panizzon RG:

Silicone granuloma.

Dermatology 200: 360-362 (2000)

Kronenthal R:

Biodegradable polymers in medicine and surgery.

In: Kronenthal R, Oser Z, Martin E (Hrsg): Polymers in medicine and surgery: proceedings of the Johnson and Johnson symposium held in Morristown, New Jersey, July 11-12, 1974 (Polymer science and technology; 8),
New York: Plenum, 119-137 (1975)

Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F:

Poly(lactid Acid) for surgical implants.

Arch Surg 93: 839-843 (1966)

Leclair A, Gangi A, Lacaze F, Javier RM, Bonidan O, Kempf JF, Bonnomet F, Limbach FX, Kuntz JL, Dietmann JL, Sibilica J:

Rapid chondrolysis after an intra-articular leak of bone cement in treatment of a benign acetabular subchondral cyst: an unusual complication of percutaneous injection of acrylic cement.

Skeletal Radiol 29: 275-278 (2000)

Leenslag JW:

Poly (L-Lactide) and its biomedical applications.

Med Dissertation, Universität Groningen 1987

Leuschner J:

Toxicological evaluation of biomaterials.

In: Hofmann GO (Hrsg): Biodegradable implants in orthopaedic surgery (Schriftenreihe Praxis Forum; 20. 1990),
Berlin: Technik und Kommunikationsverl., 38-48 (1990)

Lewis CG, Belniak RM, Plowman MC, Hopfer SM, Knight JA, Sunderman FW:

Intraarticular carcinogenesis bioassays of CoCrMo and TiAlV alloys in rats.

J Arthroplasty 10: 75-82 (1995)

Lidgren L, Bodelind B, Möller J:

Bone cement improved by vacuum mixing and chilling.

Acta Orthop Scand 57: 27-32 (1987)

Lindqvist C:

The use of bioresorbable osteosynthesis in cranio-maxillofacial surgery. State of the art with special emphasis on long term follow-up.

Vortrag auf dem International AO-Workshop "Bioresorbables in Maxillofacial Surgery",
Ulm 2001

Lippuner K, Vogel R, Tepic S, Rahn BA, Cordey J, Perren SM:

Effect of animal species and age on plate-induced vascular damage in cortical bone.

Arch Orthop Trauma Surg 111: 78-84 (1992)

Lohman M, Partio EK, Vehmas T, Kivisaari A:

MR imaging in biofix-osteosynthesis.

Acta Radiol 40: 415-417 (1999)

Margevicius KJ, Claes LE, Dürselen L, Hanselmann K:

Identification and distribution of synthetic ligament wear particles in sheep.

J Biomed Mater Res 31: 319-328 (1996)

Martinek V, Seil R, Lattermann C, Watkins SC, Fu FH:

The fate of the poly-L-lactid acid interference screw after anterior cruciate ligament reconstruction.

Arthroscopy 17: 73-76 (2001)

Matzen KA, Stockmaier K:

Die zementfreie ACA-Hüfttotalendoprothese - 5-Jahres-Ergebnisse.

Z Orthop Ihre Grenzgeb 139: 420-427 (2001)

McCabe JF, Basker RM:

Tissue sensitivity to acrylic resin: A method of measuring the residual monomer content and its clinical application.

Br Dent J 140: 347-349 (1976)

McGuire DA, Barber FA, Elrod BF, Paulos LE:

Bioabsorbable interference screws for graft fixation in anterior cruciate ligament reconstruction.

Arthroscopy 15: 463-473 (1999)

Meachim G, Williams DF:

Changes in nonosseous tissue adjacent to titanium implants.

J Biomed Mater Res 7: 555-559 (1973)

Meachim G, Pedley RB:

The tissue response at implant sites.

In: Williams DF (Hrsg): Fundamental aspects of biocompatibility, Vol 1,

Boca Raton, Florida: CRC, 107-144 (1981)

Mendes DG, Walker PS, Figarola F, Bullough PG:

Total surface hip replacement in the dog: A preliminary study of local tissue reaction.

Clin Orthop 100: 256-264 (1974)

Middleton MS:

Magnetic resonance evaluation of breast implants and soft-tissue silicone.

Top Magn Reson Imaging 9: 92-137 (1998)

Miller ND, Williams DF:

On the biodegradation of poly- β -hydroxybutyrate (PHB) homopolymer and poly- β -hydroxybutyrate-hydroxyvalerate copolymers.

Biomaterials 8: 129-137 (1987)

Moberg L-E, Nordenram A, Kjellmann O:

Metal release from plates used in jaw fracture treatment. A pilot study.

Int J Oral Maxillofac Surg 18: 311-314 (1989)

Newesely H:

Implantmaterialien.

In: Eichner K (Hrsg): Werkstoffe unter klinischen Aspekten (Zahnärztliche Werkstoffe und ihre Verarbeitung; 2),

Heidelberg: Hüthig, 255-291 (1985)

Nociti Junior FH, Sallum AW, Sallum EA, Bozzo L:

Titanium implants in rabbit femur: a histologic evaluation.

Braz Dent J 8: 105-111 (1997)

Oepen von R:

Injection moulding of biodegradable implants.

In: Hofmann GO (Hrsg): Biodegradable implants in orthopaedic surgery (Schriftenreihe Praxis Forum; 20. 1990),

Berlin: Technik und Kommunikationsverl., 94-129 (1990)

O' Hanlon TP, Lawless OJ, Katzin WE:

Restricted and shared patterns of TCR beta-chain gene expression in silicone breast implant capsules and remote sites of tissue inflammation.

J Autoimmun 14: 283-293 (2000)

Oikarinen K, Ignatius E, Silvennoinen U:

Treatment of mandibular fractures in the 1980s.

J Craniomaxillofac Surg 21: 245-250 (1993)

Peoc'h M, Duprez D, Grice G:

Silicone lymphadenopathy mimicking a lymphoma in a patient with a metatarsophalangeal joint prosthesis.

J Clin Pathol 53: 549-551 (2000)

Petrolati M, Abbiati G, Delaria G, Soffiatti R:

A new prosthesis for the metacarpophalangeal joint. Study of materials and biomechanics.
J Hand Surg (Br) 24: 59-63 (1999)

Pistner H, Mühling J, Reuther J:

Resorbierbare Materialien zur Osteosynthese in der craniofacialen Chirurgie.
Fortschr Kiefer Gesichtschir 36: 77-79 (1991)

Pistner H:

Osteosynthese mit Blinddübeln und Platten aus biodegradierbarem Block-Poly (L-Lactid):
tierexperimentelle, werkstoffkundliche und klinische Untersuchungen,
München: Akad.-Verl., 1992 (Zugl.: Med Dissertation, Universität Würzburg 1992)

Pistner H, Hoppert T, Gutwald R, Mühling J, Reuther J:

Biodegradation von Polylactid-Osteosynthesematerialien im Langzeitversuch.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 18: 50-53 (1994)

Pistner H:

Osteosynthese mit bioresorbierbaren Materialien: Entwicklung einer Schraube vom
Werkstoff bis zur klinischen Anwendung.
Reinbek: Einhorn-Press-Verl., 1999, (Zugl.: Med Habilitationsschrift, Universität
Würzburg 1997)

Pistner H:

(2002 persönliche Mitteilung)

Prein J, Rahn BA:

Scientific and technical background, 1.5.2.2. Titanium.

In: Prein J (Hrsg): Manual of internal fixation in the cranio-facial skeleton: techniques
recommended by the AO/ASIF Maxillofacial Group,
Berlin: Springer, 13-14 (1998)

Raveh J, Geering AH, Sutter F, Stich H:

Erste Erfahrungen mit einer neuen Kiefergelenkprothese. Vorläufige Resultate.

SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 92: 681-689 (1982)

Raveh J, Vuillemin T, Sutter F:

TMJ dysfunction: surgical management and reconstruction.

J Otolaryngol 18: 334-343 (1989)

Ring PA:

Uncemented surface replacement of the knee joint.

Clin Orthop 148: 106-111 (1980)

Rogers BT, Anderson JC, Palmer CA, Henderson WG:

Septicaemia due to pasteurilla pneumotroica.

J Clin Pathol 26: 396-398 (1973)

Rokkanen P, Vainionää S, Törmälä P, Kilpikari J:

Biodegradable implants in fracture fixation: Early results of treatment of fractures of the ankle.

Lancet 1: 1422-1424 (1985)

Rosenberg A, Grätz KW, Sailer HF:

Should titanium miniplates be removed after bone healing is complete?

Int J Oral Maxillofac Surg 22: 185-188 (1993)

Ruckelshausen MC:

Die Verwendung von Poly-Methyl-Metha-Acrylat (PMMA) in der Medizin - Ein historischer Überblick.

In: Willert HG, Buchhorn G (Hrsg): Knochenzement: Werkstoff, klinische Erfahrungen, Weiterentwicklungen (Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie; 31),

Bern: Huber, 15-16 (1987)

Rudigier J, Scheuermann H, Kotterbach B, Ritter G:

Restmonomerabnahme und -freisetzung aus Knochenzementen.

Unfallchirurgie 7: 132-137 (1981)

Samuelson TW, Chu YR, Kreiger RA:

Evaluation of giant-cell deposits on foldable intraocular lenses after combined cataract and glaucoma surgery.

J Cataract Refract Surg 26: 817-823 (2000)

Schakenraad JM, Hardonk MJ, Feijen J, Molenaar I, Nieuwenhuis P:

Enzymatic activity toward poly(L-lactic acid) implants.

J Biomed Mater Res 24: 529-545 (1990)

Schliephake H, Reiss G, Urban R, Neukam FW, Guckel S:

Metal release from titanium fixtures during placement in the mandible: An experimental study.

Int J Oral Maxillofac Implants 8: 502-511 (1993 a)

Schliephake H, Lehmann H, Kunz U, Schmelzeisen R:

Ultrastructural findings in soft tissues adjacent to titanium plates used in jaw fracture treatment.

Int J Oral Maxillofac Surg 22: 20-25 (1993 b)

Schliephake H, Aleyt J:

Mandibular onlay grafting using prefabricated bone grafts with primary implant placement: an experimental study in minipigs.

Int J Oral Maxillofac Implants 13: 384-393 (1998)

Schliephake H, Lehmann H, Kunz U, Kilbourn JP, Abraham JL:

Interstitial lung disease subsequent to the insertion of titanium implants.

J Craniomaxillofac Surg 26: 171-172 (1998)

Schmidt R:

Einleitung. Historischer Überblick.

In: Schmidt R (Hrsg): Werkstoffverhalten in biologischen Systemen: Grundlagen - Anwendungen - Schädigungsmechanismen-Werkstoffprüfung,

Düsseldorf: VDI, 18. (1994)

Schmoker R, Eulenberger J, Spiessl B, Mathys R:

Entwicklung und tierexperimentelle Untersuchung einer Kieferköpfchenprothese.

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 1: 86-92 (1977)

Schroeder A, van der Zypen E, Stoch H, Sutter F:

The reaction of bone connective tissue and epithelium to endosteal implants with titanium sprayed surfaces.

J Maxillofac Surg 9: 15-25 (1981)

Schroeder A, Buser D, Stich H:

Gewebsreaktionen.

In: Schroeder A, Sutter F, Buser D, Krekeler G (Hrsg): Orale Implantologie: allgemeine Grundlagen und ITI-System, 2., neubearb. und erw. Aufl.,

Stuttgart: Thieme, 83-115 (1994)

Semkin VA, Bezrukov VM, Rabukhina NA, Sukachev VA:

The use of titanium plates and endoprostheses for the mandibular condyles in reconstructive surgery of the mandible.

Stomatologija (Mosk) 75: 27-29 (1996)

Sobolewska E:

Comparative analysis of tissue reaction to acrylic resin materials in studies on Wistar strain rats.

Ann Acad Med Stetin: 45253-45264 (1999)

Solomon G:

Are silicone gel breast implants safe?

Cancer Invest 18: 286. (2000)

Spenlehauer G, Vert M, Benoit JP, Boddaert A:

In vitro and in vivo degradation of poly(D,L-lactide/glycolide)type microspheres made by solvent evaporation method.

Biomaterials 10: 557-563 (1989)

Spiessl B:

Erste Erfahrungen mit einer Kiefergelenkprothese.

Fortschr Kiefer Gesichtschir 21: 119-121 (1976)

Spiessl B:

Partial prosthetic arthroplasty.

In: Spiessl B (Hrsg): Internal fixation of the mandible,

Berlin: Springer, 326-332 (1989)

Steinemann S:

Werkstoff Titan.

In: Schroeder A, Sutter F, Buser D, Krekeler G (Hrsg): Orale Implantologie: allgemeine Grundlagen und ITI-System, 2., neubearb. und erw. Aufl.,

Stuttgart: Thieme, 37-59 (1994)

Stojadinovic S, Eufinger H, Wehmoller M, Machtens E:

One-step resection and reconstruction of the mandible using computer-aided techniques - experimental and clinical results.

Mund Kiefer Gesichtschir 3 Suppl 1: 151-153 (1999)

Streicher RM:

Knochenzement Allosul-69.

Informationsschrift der Sulzer Medizinaltechnik, Schweiz, (1987)

Strub JR, Türp JC, Witkowski S, Hürzeler MB, Kern M:

Implantatmaterialien und ihre Biokompatibilität.

In: Strub JR, Türp JC, Witkowski S, Hürzeler MB, Kern M (Hrsg): Kombinierte und abnehmbare Prothetik, Implantologie, Nachsorge, Psychologie (Curriculum Prothetik; 3, 2. überarb. Aufl.)

Berlin: Quintessenz, 1129-1139 (1999)

Stürmer KM, Schuchardt W:

New aspects of closed intramedullary nailing and marrow cavity reaming in animal experiments. I. The tibia of the sheep, as a model for intramedullar nailing.

Unfallheilkunde 83: 341-345 (1980)

Surronen R, Laine P, Sarkiala E, Pohjonen T, Lindqvist C:

Sagittal split osteotomy fixed with biodegradable, self-reinforced poly-L-lactide screws.

J Oral Maxillofac Surg 21: 303-308 (1992)

Surronen R, Laine P, Lindqvist C:

Sagittal ramus osteotomies fixed with biodegradable screws: A preliminary report.

J Oral Maxillofac Surg 52: 715-720 (1994)

Surronen R, Pohjonen T, Hietanen J, Lindqvist C:

A 5-year in vitro and in vivo study of the biodegradation of polylactide plates.

J Oral Maxillofac Surg 56: 604-615 (1998)

Surronen R, Kallela I, Lindqvist C:

Bioabsorbable plates and screws: Current state of the art in facial fracture repair.

J Craniomaxillofac Trauma 6: 19-27 (2000)

Takizawa T, Akizuki S, Horiuchi H, Yasukawa Y:

Foreign body gonitis caused by a broken poly-L-lactid acid screw.

Arthroscopy 14: 329-330 (1998)

Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K:

Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactid acid coronary stents in humans.

Circulation 102: 399-404 (2000)

Thanner J:

The acetabular component in total hip arthroplasty. Evaluation of different fixation principles.

Acta Orthop Scand Suppl: 2841-2861 (1999)

Thomas P, Barnstorf S, Summer B, Fischer-Brandies E, Przybilla B:

Gibt es Titanunverträglichkeit?.

Biomaterialien 3: 90. (2002)

Thull R, Schaldach M:

Physikalisch-chemische Aspekte chirurgischer Metallimplantate.

Fortschr Kiefer Gesichtschir 19: 56-59 (1975)

Toth RW, Parr GR, Gardner LK:

Soft tissue response to endosseous titanium oral implants.

J Prosthet Dent 54: 564-567 (1985)

Tunc DC, Rohovsky MW, Jadhav B, Lehman WB:

Body absorbable osteosynthesis devices.

In: Gebelein CG (Hrsg): Advances in biomedical polymers (Polymer science and technology; 35),

New York: Plenum, 87-99 (1987)

Tuompo P, Partio EK, Jukkala-Partio K, Pohjonen T:

Comparison of polylactide screw and expansion bolt in bioabsorbable fixation with patellar tendon bone graft for anterior cruciate ligament rupture of the knee. A preliminary study.

Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 7: 296-302 (1999 a)

Tuompo P, Partio EK, Rokkanen P:

Bioabsorbable fixation in the treatment of proximal tibial osteotomies and fractures. A clinical study.

Ann Chir Gynaecol 88: 66-72 (1999 b)

Ühlein E:

Titan.

In: Ühlein E (Hrsg): Römpps chemisches Wörterbuch, hier: Band 3 (Perj-Z),

München: Deutscher Taschenbuch-Verl., 864. (1974)

Ungethüm M:

Kunststoffe in der Knochenchirurgie.

Kunststoffe 72: 647-651 (1982)

Van Sliedregt A, Hesselning SC, Knook M, de Groot K:

Intraperitoneal injection of four polylactide particulates.

17th Annual Meeting of the Society for Biomaterials: May 1-May 5, 1991 (Scottsdale, Arizona);

Algonquin, IL (Transactions of the Society for Biomaterials; 14), 246. (1991)

Verheyen CC, de Wijn JR, van Blitterswijk CA, Rozing PM:

Technical note: Examination of efferent lymph nodes after 2 years of transcortical implantation of poly(l-lactide) containing plugs. A case report.

J Biomed Mater Res 27: 1115-1118 (1993)

Vert M:

New Insights on the degradation of bioresorbable devices based on Lactid and Glycolid Acids.

In: Hofmann GO (Hrsg): Biodegradable implants in orthopaedic surgery (Schriftenreihe Praxis Forum; 20. 1990),

Berlin: Technik und Kommunikationsverl., 20-29 (1990)

Voutilainen NH, Patiala HV, Juutilainen TJ, Rokkanen PU:

Long-term results of wrist arthrodeses fixed with self-reinforced polylactid acid implants in patients with rheumatoid arthritis.

Scand J Rheumatol 30: 149-153 (2001)

Wang X, Chen H, Zhong G:

The study of biocompatibility of titanium in middle ear cave of guinea-pig.

Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 12: 134-136 (1998)

Weber W, Reuther J, Michel C, Mühling J:

Erfahrungen bei der Versorgung von Gesichtsschädelfrakturen mit dem Würzburger Titan-Miniplattensystem.

Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 14: 46-52 (1990)

Wheeler SL:

Eight year clinical retrospective study of titanium plasme-sprayed and hydroxyapatite-coated cylinder implant.

Int J Oral Maxillofac Implants 11: 340-350 (1996)

Williams DF, Mort E:

Enzyme-accelerated hydrolysis of polyglycolic acid.

J Bioeng 1: 231-238 (1977)

Williams DF, Miller ND:

The degradation of polyhydroxybutyrat (PHB).

In: Pizzoferrato A, Marchetti PG, Ravagliolo A, Lee AJ (Hrsg): Biomaterials and clinical applications: proceedings of the Sixth European Conference on Biomaterials, Bologna, Italy, September 14-17, 1986 (Advances in biomaterials; 7),

Amsterdam: Elsevier, 471-476 (1987)

Williams DF:

Materials for ophthalmology.

In: Williams DF (Hrsg) Medical and dental materials (Materials science and technology; 14),

Weinheim: VCH, 415-429 (1992)

Wintermantel E, Ha S-W:

Das Werkstoffsystem: Biokompatible Metalle: Einleitung und geschichtlicher Rückblick.

In: Wintermantel E, Ha S-W (Hrsg): Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen:

Implantate für Medizin und Umwelt,

Berlin: Springer, 139-141 (1996 a)

Wintermantel E, Ha S-W:

Das Werkstoffsystem: Biokompatible Metalle: Titanlegierungen.

In: Wintermantel E, Ha S-W (Hrsg): Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen:

Implantate für Medizin und Umwelt,

Berlin: Springer, 159-162 (1996 b)

Wintermantel E, Ha S-W:

Das Werkstoffsystem: Biokompatible Polymere: Synthetische Polymere:

Polymethylmethacrylat (PMMA).

In: Wintermantel E, Ha S-W (Hrsg): Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen:

Implantate für Medizin und Umwelt,

Berlin: Springer, 177-182 (1996 c)

Wintsch W, Smahel J, Clodius L:

Local and regional lymph node response to ruptured gel-filled mammary prostheses.

Br J Plast Surg 31: 349-352 (1978)

Wissing H, Stürmer M:

Untersuchung zur Knochenregeneration nach Unterbrechung der medullären oder periostalen Strombahn bei verschiedenen Versuchstier-Spezies.

Hefte Unfallheilkd 181: 225-228 (1986)

Wissing H, Stürmer KM, Breidenstein G:

Wertigkeit verschiedener Versuchstierspecies für experimentelle Untersuchungen am Knochen.

Hefte Unfallheilkd: 479-488 (1990)

Wittbjer J, Sarnas KV, Rune B:

Displacement of the mandible in a child with congenital unilateral temporomandibular joint ankylosis treated with two-stage condylar replacement: a long-term study with the aid of roentgen stereometric analysis.

Cleft Palate Craniofac J 38: 636-644 (2001)

Zilberman M, Schwade ND, Meidell RS, Eberhart RC:

Structured drug-loaded bioresorbable films for support structures.

J Biomater Sci Polym Ed 12: 875-892 (2001)

Danksagung

An dieser Stelle soll all jenen gedankt sein, die durch ihre Hilfe und Unterstützung das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht haben:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Hans Pistner, Chefarzt der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Klinikums Erfurt, meinem langjährigen Freund und Bundesbruder danke ich für die Überlassung des Themas, die Unterstützung sowie die wertvolle Kritik bei der Erstellung der Arbeit und die Übernahme des Referates. Er hat mein Interesse an diesem Thema geweckt und in vielen Diskussionen war mir sein kollegialer und freundschaftlicher Rat stets eine große Hilfe. Auf diese Weise hat er die vorliegende Arbeit wesentlich mitgeprägt.

Herrn Prof. Dr. med. dent. Alfred Renk, Oberarzt der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund-, und Kieferkrankheiten der Universität Würzburg danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. J. Hemmer, Leiter der Sektion Tumorbilogie der Abteilung für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie der Universität Ulm im Bundeswehrkrankenhaus, danke ich für die Durchsicht der Arbeit, die konstruktiven Korrekturvorschläge sowie die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Der Firma Böhlinger Ingelheim Pharma KG, besonders vertreten durch Herrn Dr. rer. nat. H. Liedtke, danke ich für die finanzielle und technische Unterstützung.

Herrn Dr. med. German Ott, Oberarzt des Institutes für Pathologie der Universität Würzburg, danke ich für die histopathologische Begutachtung.

Frau S. Muschen, PTA der Abteilung für Experimentelle Zahnmedizin der Universität Würzburg, danke ich für die vielfältige technische Unterstützung.

Frau Lapins und Frau Kuhn, Fotografinnen der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Würzburg, danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der fotografischen Abbildungen.

Meinen Bundesbrüdern Herrn Markus Kuhnle, Herrn Dominik Lück, Herrn Markus Schmitter und Herrn Dr. med. Sandor Wameling danke ich für ihre Assistenz bei den durchgeführten Operationen.

Meinem Bruder und meinen Freunden, ganz besonders Herrn Bernt Ameis, danke ich für ihre motivationale Unterstützung während der Erstellung der Arbeit.

Meinen Eltern gilt mein besonderer Dank für die Förderung während des Studiums und die jederzeit gewährte Unterstützung.

Curriculum vitae

Angaben zur Person

Name: Oliver Driemel
Geburtsdatum/-ort: 20.02.1969 in Essen
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1975-1979 Grundschole am Reimel, Duisburg
1979-1987 Steinbart Gymnasium, Duisburg
1987-1989 Landfermann Gymnasium, Duisburg

Hochschulbildung

Studium der Humanmedizin

1989-1991 Vorklinisches Studium der Humanmedizin, Ruhr-Universität Bochum
1991-1992 Klinisches Studium der Humanmedizin, Universitätsklinikum der Gesamthochschule Essen
1992-1996 Klinisches Studium der Humanmedizin, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Studium der Zahnmedizin

1996-2000 Studium der Zahnmedizin, Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Arzt im Praktikum

1996-1999 Praxis für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und plastische
(halbtags) Operationen, Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ch. Michel,
Würzburg

Approbationen

Approbation als Arzt : 02.12.1999

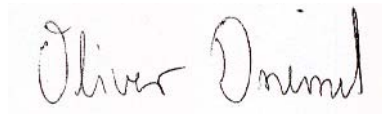
Approbation als Zahnarzt: 31.05.2000

Assistenzarzt in Weiterbildung

2000-2002

Weiterbildungsassistent und Stabsarzt an der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Ulm im Bundeswehrkrankenhaus; hierbei Ableistung des Wehrdienstes, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Kreidler

Seit 01.09.2002 Weiterbildungsassistent an der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie und Plastische Operationen des Klinikums Erfurt, Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Hans Pistner.



Erfurt, Oktober 2002

Oliver Driemel