

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann-

**Osseointegrative Eigenschaften
einer Silberbeschichtung von
Hüftendoprothesen bei Hunden**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Welz, Christian

aus Neubeckum

2008

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: **Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt**

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. G. Gosheger

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Jendrik Harges

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2008

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Winkelmann-

Referent: Univ.-Prof. Dr. G. Gosheger
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Jendrik Harges

Zusammenfassung:

Osseointegrative Eigenschaften einer Silberbeschichtung von Hüftendoprothesen
bei Hunden.

Christian Welz

Infektionen von Hüftendoprothesen stellen in der Endoprothetik eine schwer zu beherrschende Komplikation dar. Eine dauerhaft antimikrobiell wirksame Oberfläche von Implantaten, bei ähnlich guten osseointegrativen Eigenschaften wie man sie z. B. bei Titanimplantaten (Goldstandard) findet, wäre erstrebenswert.

Aufgrund Erfahrungen von inzwischen Jahrhunderten und neuerer, fundierter Kenntnisse über die antimikrobiellen Eigenschaften von Silber scheint eine Silberbeschichtung des Implantates zur Infektionsprophylaxe Erfolg versprechend. Im Rahmen der Tierversuche zur Untersuchung der osseointegrativen Eigenschaften von silberbeschichteten Endoprothesen wurden 10 Beagle Hunden eine silberbeschichtete Hüftendoprothese implantiert. 10 weiteren Hunden wurden zum Vergleich baugleiche Titan Prothesen implantiert (Genehmigung vom 11.04.2007, AZ 9932103607 durch Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW). Die Tiere wurden nach einem Zeitraum von 12 Monaten der zyklischen Implantatbelastung euthanasiert und der biomechanischen Untersuchung zugeführt. 3 Hunde fielen aus dem Versuch heraus (Drop out) wegen Komplikationen, die zum Abbruch des Versuches führten. Mittels Pull-out Versuchen wurden die maximale Auszugskraft und die Steifigkeit für die silberbeschichteten- und die Titan Implantat-Knochen Strukturen bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass alle Silberimplantate durch geringe Auszugskräfte (0 - 186 N) imponierten, während alle Titanimplantate hohe Werte (1755 - 5967 N) erreichten.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2008

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	2
1.1	Knöcherne Integration von Fremdkörpern	4
1.2	Septische und aseptische Lockerung	9
1.3	Die oligodynamische Wirkung von Silber	13
2	HYPOTHESE	16
3	MATERIAL UND METHODEN	16
3.1	Das Tiermodell	19
3.2	Die Prothesenkonstruktion	21
3.3	Die Operation	23
3.4	Pull-out Tests	26
3.5	Statistik	28
3.6	Methodenkritik	29
4	ERGEBNISSE	32
5	DISKUSSION	36
5.1	Ausblick	43
6	DIAGRAMME	48
7	LITERATURVERZEICHNIS	54
8	DANKSAGUNG	67
9	LEBENS LAUF	69
10	ANHANG (VERSUCHSGENEHMIGUNG)	70

1. EINLEITUNG

Die individuelle Entscheidung, sich im Raum frei bewegen zu können, stellt ein wichtiges Gut dar. Daher ist es umso wichtiger die Einschränkungen in der Funktion, insbesondere der unteren Extremität, wie sie durch Arthrose des Hüftgelenkes auftreten kann, zu therapieren. Ursache der sogenannten Coxarthrose ist ein vorzeitiger Verschleiß des Gelenkknorpels im Bereich der Hüftgelenkpfanne (Acetabulum) und/oder des Hüftgelenkkopfes (Caput femoris). Ursachen für diesen vorzeitigen Verschleiß können übermäßige Abnutzung durch hohe Belastungen, aber auch Vorschäden am Knorpel sein. Je nach Ursache unterscheidet man in eine primäre Arthrose (Verschleiß, also degenerativ) oder eine sekundäre Arthrose (vorzeitige Abnutzung durch andere Ursachen). Die Ursachen, die der primären Arthrose zugrunde liegen, sind Gegenstand aktueller Forschung und bis zum heutigen Tage nicht genau analysiert. Der Prozess der Abnutzung des Knorpels, der letztendlich in der vollständigen Zerstörung der Gelenkfläche mit Versteifung des Hüftgelenkes führt, gliedert sich in mehrere Abschnitte. Zu Beginn kommt es lediglich zu einer Verringerung der Höhe der Knorpelschicht durch Abrieb der jeweils obersten Knorpelschichten. Es folgen Entzündungsprozesse, im Zuge deren immer mehr Knorpel abgebaut wird. Da Knorpel neben der Reduzierung des Reibungswiderstandes auch eine Pufferfunktion besitzen, verliert das Gelenk an Elastizität, so dass durch Lastwechsel bei der Fortbewegung zunehmend diese Aufgabe vom darunter liegenden Knochen übernommen werden muss. Dieser reagiert auf diese Veränderung mit Vermehrung lasttragender Knochenbalken, welches im Röntgenbild der subchondralen Sklerosierung entspricht. Weiterhin kann der Körper durch Vergrößerung der Gelenkfläche durch sogenannte „Osteophyten“ den Druck besser verteilen. Da die elastische Verformbarkeit von Knochen deutlich schlechter als von Knorpel ist, kommt es im Verlauf persistierender Belastung zu plastischen Verformungen. Dies entspricht Mikrofrakturen, die im Rahmen von Reparaturprozessen als Geröllzysten imponieren. Da durch Verlust von Knorpel die Reibung zunimmt, kommt es vermehrt zu Entzündungsreaktionen, die langfristig zu Veränderungen der

Gelenkkapsel führen. Diese äußern sich typischerweise in Bewegungseinschränkungen.

Der künstliche Ersatz dieses Gelenkes ist nach Ausschöpfung aller anderen Maßnahmen eine häufig durchgeführte Operation. Unabhängig vom gewählten Verfahren muss körperfremdes Material zur Rekonstruktion der Gelenkfläche eingebracht werden. Die Wahl des Materials hängt von der Einschätzung der Situation des Patienten ab und umfasst unter anderem Stahl, Kobalt-Chrom-Verbindungen, Titan-Aluminium-Verbindungen, Polyethylen und diverse Keramiken. Diese Fremdmaterialien können alle durch verschiedene am und im Körper des Patienten vorhandene Bakterien besiedelt werden. Eine Kontamination durch perioperativ eingebrachte Bakterien ist ebenso möglich. Diese können zu sogenannten „nosokomialen“ Infektionen führen. Unabhängig vom Weg der Kontamination bestimmen die Virulenzfaktoren der Bakterien, aber auch das Immunsystem des Körpers des Patienten, ob es zu weiterer Vermehrung der Bakterien und somit Kolonisation des Implantates kommt. Folge ist eine zunehmende Ausdehnung der Bakterien entlang der Prothesenoberfläche mit entsprechender Entzündungsreaktion. Diese als periprotetische Infektion bezeichnende Erkrankung tritt in 0,4 – 1,6 Fällen pro 100 primären Hüftendoprothesen auf. Bei sekundären Operationen im Rahmen von Austausch von Implantaten oder Implantatanteilen liegt diese Zahl bei 1,7 - 5% (Matewski et al. 2005, Witjes et al. 2007). Insbesondere bei bereits vorhandener Infektion ist trotz Sanierung der Infektion bei Reimplantation von einem noch höheren Infektionsrisiko auszugehen. In der Literatur werden Re-Infektionsraten bis zu 26% bei Hüftendoprothesen beschrieben (Ritschl et al. 1992, Capanna et al. 1994, Wirganowicz et al. 1999, Voutzoulis et al. 1997, Renard et al. 2000, Ilyas et al. 2002). Sollte es im Rahmen der Infektion zum Einbruch der Bakterien in die Blutbahn kommen, so spricht man von einer Bakteriämie, die zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen kann. Nach derzeitigem Stand der Technik sind diese Bakterienkolonien nicht zu entfernen oder langfristig zu inhibieren. Eine Entfernung des Fremdkörpers stellt die einzige Heilungsoption dar. Da bei der Implantation einer neuen Prothese wieder eine Besiedelung des Implantates

durch die im periprothetischen Gewebe noch vorhandenen Bakterien wahrscheinlich ist, wird bei einem sogenannten „septischen“ Endoprothesenausbau eine ausgiebige Dekontamination durchgeführt. Alle nicht durchbluteten und somit dem Immunsystem und einer antibiotischen Therapie nicht zugänglichen Gewebe werden dabei entfernt und ein antibiotikahaltiger Platzhalter (Spacer) eingesetzt. Sollte eine Dekontamination nicht gelingen, kann ohne erneute Infektion keine Endoprothese in das ehemalige OP-Gebiet implantiert werden. Der Defekt wird oftmals entweder belassen (Girdelstone Situation), in manchen Fällen bleibt nur eine Amputation.

Da der Beginn dieser Infektionskette die Adhäsion und Kolonisation des implantierten Fremdkörpers darstellt, kann nach derzeitigem Wissenstand nur hier eine deutliche Reduktion der Infektionsrate erreicht werden (Harris et al. 2007, Schmidmaier et al. 2006).

Veränderungen an der Oberfläche eines Implantates führen allerdings auch immer zu veränderten Wechselwirkungen zwischen Implantat und dessen Verankerung. Derzeitiger Stand der Technik bei Erstimplantation stellt die zementfreie Implantation einer Hüftendoprothese dar. Titanverbindungen haben sich als bestverträglich gezeigt. Dies zeigt sich durch gute Kraftübertragung und geringe Lockerungsraten im Vergleich zu anderen Materialien (Lombardi et al. 2006).

1.1 Knöcherner Integration von Fremdkörpern

Das Ziel einer jeden Implantation ist die stabile und dauerhafte Integration des Implantates in das knöcherner Lager (Morscher 1991). Um den Erfolg einer Implantation zu beurteilen, ist es notwendig, den Fokus auf das Implantatinterface, also die unmittelbare Umgebung des Implantates, zu richten.

Die optimale Verbindung zwischen dem Knochen des Wirtskörpers und dem implantierten Fremdkörper nennt man Osseointegration. Dieser Begriff wurde durch Branemark und Albrektsson geprägt und erstmals im Jahre 1977 genannt. Die Autoren gingen zu dem damaligen Zeitpunkt davon aus, dass damit ein Einwachsen des Implantates in den Knochen definiert sei. Ist das bei mehr als 60% der Implantatoberfläche der Fall, so spricht man von Osseointegration (Branemark et al. 1969, 1977 Albrektsson et al. 1981, Linder et al. 1988).

Albrektsson und Johansson (2001) unterteilen die Implantateinheilung in drei Phasen: **Osteoinduktion, Osteokonduktion und Osseointegration.**

Phase 1: Osteoinduktion

Die Osteoinduktion stellt eine Phase von Migration und Differenzierung mesenchymaler Stammzellen dar (Marx, Garg 1998). Sie beschreibt einen Prozess, bei dem die Osteogenese (Knochenneubildung) induziert wird (Albrektsson Johansson 2001). Durch die Benetzung der Implantatoberfläche während der Operation mit Blut wird das darin enthaltene Fibrinogen mit Hilfe von Thrombin zu Fibrin umgewandelt und ermöglicht die Zellwanderung zum Implantat hin (Davies 1998).

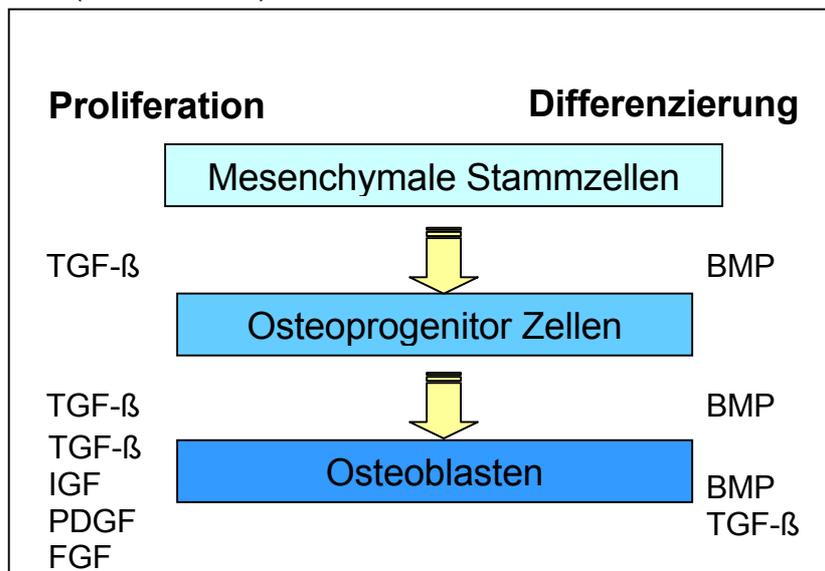


Abb 1: Wachstumsfaktoren, die die verschiedenen Phasen der Osteoblastendifferenzierung und -proliferation bei der Osteoinduktion stimulieren (Lind 1998) (TGF- β =Transforming Growth Factor- β ; BMP=Bone Morphogenetic Protein; IGF=Insulin like Growth Factor; PDGF=Platelet derived Growth factor; FGF=Fibrinogen Growth Factor)

Aus den Blutplättchen und dem verletzten Knochen werden neben extrazellulärer Flüssigkeit und nichtkollagenen Proteinen die Wachstumsfaktoren TGF- β und PDGF freigesetzt (Schenk u. Buser 1998). Dadurch werden die Proliferation und Differenzierung der durch Chemotaxis angelockten Osteoprogenitorzellen aus Knochenmark und Periost in Osteblastenvorläuferzellen und Osteoblasten stimuliert (Centrella et al. 1989). Daraufhin folgt die Synthese von Wachstumsfaktoren durch Osteoblasten (Nakase et al. 1994). So werden nach etwa zwei Tagen Knochen induzierende Eiweiße, sogenannte Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), exprimiert, die an der osteoblastischen Differenzierung mesenchymaler Stammzellen mitwirken. Etwa 5 bis 10 Tage später werden das Gewebshormon Transforming Growth Factor β (TGF- β) und die Wachstumsfaktoren Fibroblast Growth Factor (FGF) und Platelet Derived Growth Factor (PDGF) exprimiert. Sie halten einen hohen metabolischen und proliferativen Level an Osteoblasten aufrecht (Sandberg 1991). FGF spielt bei der Angiogenese im neu gebildeten Knochen eine große Rolle (Bolander 1992). Nach der Ausdifferenzierung der Zellen stellen diese die Migration ein und werden sessil (Davies 1998).

Phase 2: Osteokonduktion

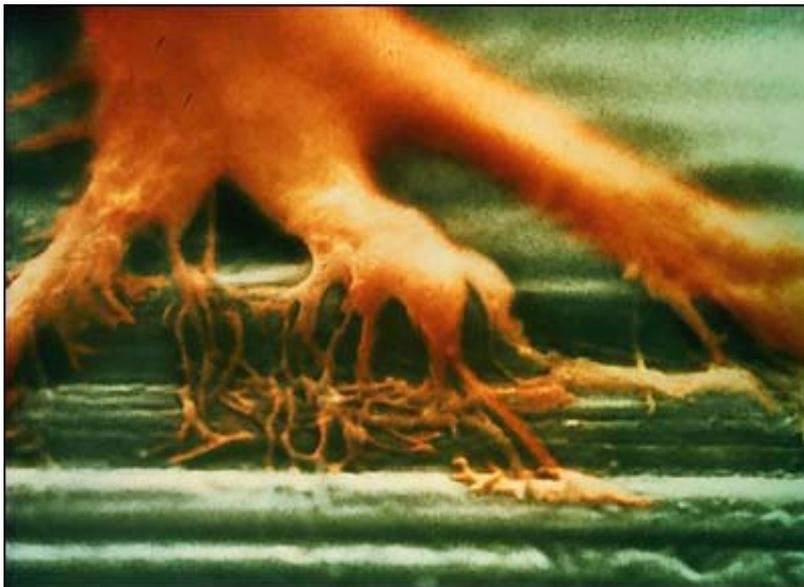
Nach Albrektsson und Johansson (2001) beschreibt die Osteokonduktion die Zellverteilung und das Knochenwachstum auf der Implantatoberfläche. Demnach erfolgt ein Heranwachsen von umliegendem Gewebe, Osteoprogenitorzellen und sprossenden Kapillaren an das Implantat. Wachstumsfaktoren wie Insulin like Growth Factor 1 und 2 (IGF-1, IGF-2), FGF, TGF- β und PDGF fördern die Angiogenese (Albrektsson und Johansson 2001).

Durch Wanderung der Zellen kommt es zu einer Kontraktion des vorher gebildeten Fibringebildes, welches in Abhängigkeit von der Implantatoberfläche (rau oder glatt) sich von dieser ablöst oder haften bleibt (Davies 1998). Sobald die Zellen ausdifferenziert sind, beginnen sie Osteoid zu produzieren (Davies 1998). Je nachdem, ob die Zellen zu diesem Zeitpunkt die Implantatoberfläche erreicht haben, befindet sich das Osteoid mit diesem in direktem Kontakt oder

nicht. Befinden sich die Zellen bei Erreichen des Implantates noch im Wanderstadium, werden weitere Gebiete des Implantates mit Knochen umschlossen (Davies 1998). Bei der Knochenbildung werden zunächst die nicht kollagenen Proteine, Osteopontin und Sialoprotein, sezerniert. Calciumphosphat heftet sich an diese an und bildet Kristalle. Sezernierte Kollagenfasern binden an die Oberfläche, kalzifizieren und bilden den Geflechtknochen (Davies 1998).

Phase 3: Osseointegration

Steht das Implantat nach Ablauf der Phase 1 und 2 zu mehr als 60 % mit Knochensubstanz in direkter Verbindung, so spricht man von Osseointegration (Albrektsson 2001). Der zunächst gebildete Geflechtknochen wird durch



Remodelling zu lamellären Knochen umgebaut, so dass das Implantat stabil in die biomechanischen Belastungsanforderungen des Knochens einbezogen werden kann (Schenk und Buser 1998).

Abb. 2: Knochenzelle auf Titanoberfläche (REM 1:1.000.000)
Falschfarbentechnik mit freundlicher Genehmigung P.I.Branemark)

Der detaillierte Mechanismus, der dazu geführt hat, ist noch nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich können die Fortsätze der Knochenzellen, welche mit dem Implantat in Verbindung treten, mechanische Reize aufnehmen und verarbeiten (Steflik et al. 1998). Der primär gebildete Geflechtknochen wird beim

Remodelling von Osteoklasten resorbiert. Osteoblasten bilden die neue lamelläre Knochenmatrix (Lind 1998). Die chemotaktische Migration von Osteoprogenitorzellen und Osteoblasten zum Resorptionsort wird durch PDGF und TGF- β stimuliert. Hier vermitteln BMPs deren Differenzierung (Reddi et al. 1987) und TGF- β stimuliert deren Proliferation (Mohan und Baylink 1991). Die Knochenmatrixsynthese wird durch auto- und parakrine Sekretion regulierender Wachstumsfaktoren von den fertig entwickelten (differenzierten) Osteoblasten aufrechterhalten (Mohan und Baylink 1991). Kann sich in Phase 3 eine stabile kraftschlüssige Verbindung zwischen Implantat und Knochen als offenes Gleichgewicht etablieren, so war die Osseointegration erfolgreich. Eine stabile über viele Jahre anhaltende Fixation des belasteten Implantates im knöchernen Lager ist die Folge (Albrektsson und Johansson 2001).

Als Ausdruck völliger Integration findet man unter Idealbedingungen ein direktes Anwachsen von Knochenzellen an das Implantat ohne jegliche bindegewebige Zwischenschicht (Herren et al. 1987).

1.2 Septische und aseptische Lockerung

Wenn es zum Versagen der Osseointegration kommt, so ist die Lockerung des Implantates die Folge. Entwickelt sich diese Lockerung ohne die Beteiligung von Mikroorganismen, dann spricht man von einer aseptischer Lockerung.

Es handelt sich dabei um ein multifakrielles Geschehen, dessen Einzelheiten noch nicht vollständig bekannt sind. Vermutlich wird der um das Implantat stattfindende Knochenabbau immunologisch und mechanisch herbeigeführt (Jacobs et al. 2001). Durch die Artikulation der Grenzflächen entstehen mikroskopisch kleine Abriebpartikel. Im Sinne einer Immunreaktion nehmen Makrophagen diese Partikel auf, können sie jedoch nicht abbauen. Infolgedessen werden Botenstoffe (Mediatoren) ausgeschüttet, die letztendlich, entsprechend einer Entzündungsreaktion, zur Osteolyse um das Implantat führen (Mohanty 1996, Santavirta et al. 1990).

In der feingeweblichen Untersuchung finden sich typische Veränderungen des Gewebes an dieser Stelle, zu denen insbesondere eine bindegewebige Membran mit feinen Abriebpartikeln gehört (Jones et al. 1999).

In dieser Membran lassen sich eine Reihe von Zellen nachweisen, zu denen Histozyten, Endothelzellen und Fibroblasten gehören (Revell et al. 1997). Die von diesen Zellen produzierten Mediatoren und Enzyme (Cytokine Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), IL-10, Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha und Beta, Matrixmetallproteinase (MMP), Kollagenase und Stromelysin) aktivieren die Osteoklasten und vermitteln so den Knochenabbau (Goldring et al. 1983, Haynes et al. 1993, Yao et al. 1995, Horikoshi et al. 1994, Takagi et al. 2001).

Durch die enorme Krafterleitung in der Grenzfläche zwischen Implantat und Knochen spielen auch mechanische Faktoren bei der Lockerung einer Prothese eine Rolle. Schnelle Lastenwechsel mit großer Masse fordern der Verzahnung zwischen Implantat und Knochen höchste Beanspruchungen ab (Jasty et al. 1991). Die resultierenden Relativbewegungen können die feinen Knochenstrukturen zerrütten, welche im Sinne einer Materialermüdung zerbrochen werden. Die Knochendichte nimmt ab, dies kann im Röntgenbild

beobachtet werden (Engh et al. 1987). Dieser Ort verminderter Knochendichte stellt einen locus minoris resistentiae dar und führt zu einer nachlassenden Belastbarkeit und zum Auslockern oder gar zum Ausbrechen des Implantates.

Anders als bei der Aktivierung des Immunsystems durch Abriebpartikel verursachen Mikroorganismen eine septische Lockerung. Auf der Implantatoberfläche bildet sich ein dichter Bakterienrasen; dieser wird als Biofilm bezeichnet. In diesem sind Mikroorganismen wie z. B. Bakterien und Pilze als dünne Schleimschicht eingebettet. Biofilme entstehen, wenn sich Mikroorganismen an Grenzflächen in wässrigen Systemen ansiedeln. Als Quelle für die Mikroorganismen dient die Hautoberfläche von Kontaktpersonen (z. B. Patienten und Krankenhauspersonal) sowie der Kontakt von Austrittsstellen oder Drainagen mit der Umgebung (Rodney 2001).

Die Entstehung und Verbreitung eines Biofilms wird in drei Phasen unterteilt:

- Induktionsphase,
- Akkumulationsphase,
- Existenzphase.

Bei festen Oberflächen geht der Biofilmbildung meist eine Induktionsphase voraus. In dieser Phase lagert sich an einer mit Wasser benetzten Oberfläche eine dünne, zähflüssige Schicht aus organischen Substanzen an. Das hilft den Mikroorganismen sich anzuheften. Diese organischen Substanzen oder Biopolymere entstammen der Schleimhülle, die sich um Bakterienzellen bildet (Extrazelluläre polymere Substanzen (EPS)). Diese Schleimhülle löst sich gelegentlich ganz oder teilweise ab, und wird beim Kontakt mit Grenzflächen adhäsiv gebunden.

In der Akkumulationsphase wird diese Schicht dann von Keimen besiedelt. Diese nutzen diese organischen Substanzen als Nährstoff. Mikroorganismen verständigen sich über ein interzelluläres Kommunikationssystem, auch als „Quorum sensing“ bezeichnet.

Quorum sensing wird von Bakterien benutzt, um Prozesse zu koordinieren, die ineffizient wären, wenn sie nur von einzelnen Zellen durchgeführt würden, z. B. die Bildung von Clustern und Pathogenitätsfaktoren sowie die Sekretion von

Enzymen. Als Botenstoff konnten niedermolekulare organische Verbindungen identifiziert werden.

N-Acyl-L-Homoserinlacton spielt z. B. bei vielen Gram negativen Bakterien (*Pseudomonas aeruginosa*) eine entscheidende Rolle im Quorum sensing (Kolter et al. 2007). Durch diese Kommunikation finden sich die einzelnen Organismen in großer Zahl aktiv zusammen.

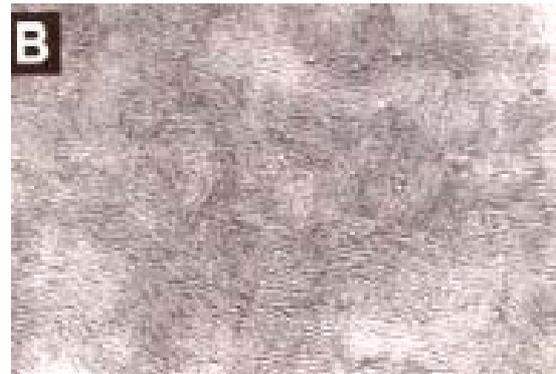
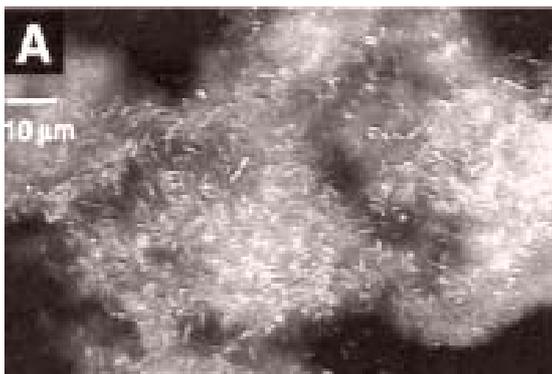


Abb 3: normaler Biofilm von *P. aeruginosa*
Davies (1999)

Biofilm von *P. aeruginosa*-Mutante mit Defekt
in Bildung von Signalmolekülen

Zunächst wird die Grenzfläche wie ein Film (Biofilm) flächig besiedelt, später wachsen die Biofilme in Schichten aufeinander und haben dreidimensionale Strukturen. Durch Absterben einzelner Zellen im Laufe ihres Zellzyklus in Phasen schlechter Versorgung kommt es teilweise auch zur Verringerung der Ausdehnung des Volumens. Kommt es zur Ausbildung eines dynamischen Gleichgewichtes zwischen Zuwachs und Abbau des Biofilms, spricht man von der Existenzphase.

Die Adhäsion eines Biofilms ist Voraussetzung und Ursache zugleich für die septische Lockerung. Diese Adhäsion zu verhindern oder nachträglich zu entfernen, sowohl mechanisch oder medikamentös, ist unmöglich. Grund dafür sind die gebildete Matrix aus mehrschichtigen Zelllagen und von Staphylokokken produzierten extrazellulären Schleimsubstanzen und Wirtsproteinen. Sie verleihen den Mikroorganismen Schutz gegen Wirtsabwehrmechanismen, und gegen die Wirkung vieler Antibiotika, die sich *in vitro* als sehr wirksam erwiesen

haben. Das Immunsystem ist ebenfalls nicht in der Lage, die Bakterien zu erradizieren (Zimmerli et al. 1984).

In der ununterbrochenen Auseinandersetzung der Körperabwehr mit den Keimen werden aggressive Substanzen (wie radikale, Lysozym, etc.) von den Immunzellen freigesetzt, mit dem Ziel den Herd aufzulösen. Dieses wiederum ist assoziiert mit einem pH-Wert Abfall und einer erheblichen Verschlechterung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der Implantatoberfläche bezogen auf Rauheit, elektrostatischer Aufladung und hydrophober Interaktionen (von Eiff et al. 2005).

Dadurch tritt eine Schädigung des bereits in der aseptischen Lockerung beschriebenen Implantatinterfaces auf. Durch die in das umgebende Gewebe ausgestreuten Bakterien und Eiweißfragmente wird eine schwerwiegende Infektionskrankheit ausgelöst, die zu einer Einschmelzung des umgebenden Gewebes und damit zu Eiterbildung, Abszessen und Fisteln führt.

Das Endstadium ist die Zerstörung des periimplantären Gewebes mit einer Lockerung des Implantates. Das hat meistens die Entfernung desselben zur Folge.

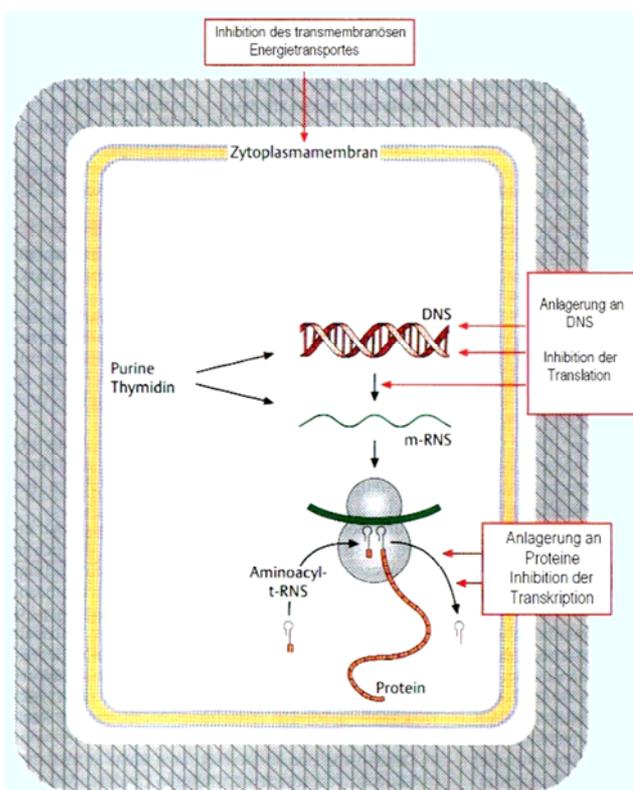
In der Literatur werden Re-Infektionsraten bis zu 26% bei Tumorhüftendoprothesen beschrieben (Ritschl et al. 1992, Capanna et al. 1994, Wirganowicz et al. 1999, Voutzoulis et al. 1997, Renard et al. 2000, Ilyas et al. 2002). Es besteht die Gefahr, dass manifeste therapieresistente Infektionen fortschreiten und zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen (Crockarell et al. 1998). Manchmal stellt die Amputation die einzige Option dar, eine solche Infektion zu beherrschen.

Die Wahrscheinlichkeit des Anheftens der Bakterien mit anschließender Biofilmbildung ist abhängig unter anderem von dem Oberflächenmaterial des Implantates. So konnte gezeigt werden, dass Titanimplantate deutlich geringere Infektionsraten im Vergleich zu Kobalt-Chrom Verbindungen aufweisen (Coredo 1996). Dies beruht auf teilweise unbekanntem Interaktionen elektrochemischer Art zwischen Metalloberfläche und den Mikroorganismen. Bei manchen Metallen ist dieser Mechanismus inzwischen identifiziert und als oligodynamischer Effekt bereits 1893 von Nägeli beschrieben worden. Er beobachtete, dass Wasser,

welches nur mit Metallen in Berührung gekommen ist, zum Absterben von Mikroorganismen führt (Nägeli 1893). Nach Nägeli folgte Miller 1889, der die bakterizide Eigenschaft von Metallfolien bewies, deren Wirkung gegen pathogene Keime 1899 durch Thiele und Wolf weiter erforscht wurde (Thiele, Wolf 1899). Mehrere Metalle sind in der Lage, oligodynamisch zu wirken (Silber, Gold, Molybdän, Kupfer, Thallium). Darunter konnte sich Silber insbesondere wegen guter bakterizider Wirkung bei geringer Toxizität gegenüber Säugetierzellen hervortun. Derzeit wird Silber wegen seiner infektions- prophylaktischen Eigenschaften z. B. auf der Oberfläche von Herzklappen, Gallenkathetern, Blasen- oder zentralen Venenkathetern verwendet.

1.3 Die oligodynamische Wirkung von Silber

Die hygienische Wirkung von Silber ist seit dem Altertum bekannt. In überlieferten Schriften ist dokumentiert, dass z. B. König Cyrus (601-530 v. Chr.)



die Wasserreserven für seine Armeen in Silberkrügen transportieren lies. Hosenfeld zitiert aus dem Sanskrit, dass Kupfer und Silber die Qualität des Wassers verbesserten (Hosenfeld 1938). Silberfolien wurden im alten Ägypten benutzt, um Wunden abzudecken.

Mehrere Metalle sind in der Lage oligodynamisch zu wirken, von denen Silber das Effektivste und am meisten benutzte ist. Der keimabtötende Effekt basiert auf mehreren Mechanismen.

Abb. 4: Verschiedene Angriffspunkte der Silberionenwirkung auf die Bakterienzelle

Silberionen sind in der Lage, an Zellmembranen, Enzyme, Nukleinsäuren und Komponenten im Cytosol zu binden (Brutel de la Riviere et al. 2000). Dadurch kommt es zu irreversiblen Einschränkungen der Funktion verschiedener Proteine, Membrankanäle und Enzyme. Außerdem können Silberionen an die bakterielle DNA andocken und somit die Produktion von Proteinen unterbinden. Als dritter bekannter Mechanismus sind Silberionen in der Lage, die bakterielle Atmungskette zu inhibieren, wodurch die Fähigkeit von Mikroorganismen Sauerstoff aufzunehmen stark eingeschränkt wird (Bragg et al. 1974).

Dabei entwickelt Silber großes toxisches Potential gegenüber Keimen bei gleichzeitig geringstem toxischen Potential gegenüber tierischen Zellen (Golubovich et al. 1974).

Bei geringen Konzentrationen (35 ppb) (Chambers et al. 1962) zeigt sich bereits eine bakterizide Wirkung im therapeutischen Sinne. Die antimikrobielle Aktivität erstreckt sich dabei auf ein breites Spektrum von Keimen inklusiv Pilzen (Brutel de la Riviere et al. 2000). Toxische Wirkungen für humane Zellen sind erst bei weit höheren Konzentrationen (300-1200 ppb) zu erwarten (Tweden et al. 1997). Damit besitzt Silber die Wirkung eines Breitspektrumantibiotikums.

Eine kürzlich durchgeführte Phase 1 Studie mit einer galvanisch beschichteten Megaendoprothese konnte keine toxischen Effekte gegenüber menschlichen Gewebes feststellen (Hardes et al. 2007). In dieser Studie wurde ein Implantatmodell verwendet, bei dem die Silberbeschichtung nur den Prothesencorpus betraf, welcher außerhalb des Knochens liegt.

Die in diesem Versuch implantierten, silberbeschichteten Prothesen sparen den intraossären Teil des Implantates aus. Der für die Stabilität äußerst wichtige Schaft des Implantates besteht bei diesen Implantaten weiterhin aus einer Hydroxylapatit beschichteten Titanoberfläche. Dort besteht demnach kein prophylaktischer antiinflammatorischer Schutz. Wie bereits dargelegt sind bei Änderungen der Oberflächeneigenschaften des zu implantierenden Bereiches auch Änderungen des Osseointegrationsverhaltens des Knochens zu erwarten, sowohl Verschlechterungen als auch Verbesserungen der Knochen-Implantatverbindung. In Zellkulturversuchen konnte gezeigt werden, dass geringe

Mengen Silber eher aktivierend wirken, während hohe Konzentrationen toxisch für Osteoblasten sein können (Harden et al. 2007).

Ob eine Silberbeschichtung des gewichttragenden Interfaces sich nachteilig auf die Osseointegration auswirkt, ist nach bisherigem Stand der Technik nicht bekannt. Entsprechende Testungen oder vergleichbare Testungen fanden nach ausgiebiger Literaturrecherche bisher nicht statt.

2 HYPOTHESE

Bei zusätzlicher antiinfektiöser Wirkung wird ein silberbeschichteter Schaft einer Hüftendoprothese nach 12 Monaten ebenso gut in den Knochen integriert wie ein herkömmlicher Schaft aus Titan.

3 MATERIAL UND METHODEN

Im Vergleich mit einer baugleichen Titan Endoprothese wurden die osseointegrativen Eigenschaften einer total silberbeschichteten Endoprothese am Beagle Hund untersucht (Genehmigung vom 11.04.2007, AZ 9932103607 durch Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW).

Im Verlauf der tierexperimentellen Studie sind 20 Hunde operiert worden.

Drei Hunde wurden aus dem Versuch ausgeschlossen (Drop out). Die Komplikationen, die zum Abbruch des Versuches bei diesen Tieren führten waren: 1x oberflächliche Wundinfektion mit beginnender Sepsis (Hund wurde eingeschläfert), 1x Bandscheibenvorfall (Hund konnte Extremität nicht belasten, Ausschluss wegen nicht protokollgerechtem Verlauf), 1x todegebissen bei Streit mit Artgenossen. Einem Hund (Nr.249) wurde im Rahmen einer



Abb. 5: Links: Titan-,



rechts Silberprothese

infektionsbedingten Revision eine Titanprothese mit Palacos[®] Zement eingesetzt. Dieses Tier wurde gesondert ausgewertet. Es wurden zwei verschiedene Prothesen verwendet: Eine Prothese aus einer Titan-Aluminium-Vanadium-Legierung (TiAl_4V_6) und eine baugleiche

Prothese, welche zunächst mit einer dünnen Goldschicht überzogen und dann mit Silber galvanisiert wurde.

Neun Hunden wurde eine silberbeschichtete Titanprothese eingebaut. Sieben Hunde bekamen eine unzementierte herkömmliche Titanprothese und ein Hund eine mit Palacos[®]-Zement eingesetzte Titanprothese. Die Implantate waren baugleich und unterschieden sich lediglich in puncto Beschichtung.

Im OP der Tierärztlichen Hochschule Hannover erfolgte unter hochsterilen Bedingungen die Hüftkopfresektion und Endoprothesenimplantation.

Die Hunde wurden postoperativ über einen Zeitraum von ~14 Tagen überwacht. In dieser Zeit wurde eine klinische Kontrolle anhand der Parameter Gewicht, Temperatur, Allgemeinzustand sowie kleines Blutbild, Elektrolyte, CRP durchgeführt.

Nach ~365 Tagen wurden die Tiere in Vollnarkose versetzt. Die Hunde wurden durch Überdosierung eines Barbiturates während der Narkose euthanisiert und anschließend für 3 Tage bei -20°C tiefgefroren. Die entsprechenden Femora wurden im halbgefrorenen Zustand entnommen und anschließend in einem speziellen, alarmüberwachten Kühlschranks bei -70°C gelagert. Vor den biomechanischen Tests wurden diese Femora eine Stunde aufgetaut und anschließend den Pull-out Tests zur Evaluierung der Osseointegration des Implantats zugeführt.

Zur Bewertung der Sekundärstabilität, also der Stabilität des Implantates im Knochen nach abgeschlossener Einheilung (Osseointegration), hat sich die Untersuchung der maximalen Auszugskraft im Tiermodell bewährt, die von den meisten Autoren im Pull-out oder synonym Push-out Test durchgeführt wird (Brandt et al. 2005). Es handelt sich hierbei um eine Versuchsanordnung, bei der das Implantat aus dem knöchernen Lager herausgezogen wird. Die dazu benötigte Kraft (Auszugskraft) wird in Newton aufgezeichnet. Zum Zeitpunkt des Versagens des Verbundes wird die Maximalkraft in Newton ermittelt (maximale Auszugskraft F_{max}). Einige Autoren messen die Festigkeit des Implantat-Knochen Interfaces in Pa, hierbei wird die Interfacefläche des Implantates berücksichtigt. Da alle in der Studie verwendeten Implantate die gleiche Größe hatten, war das für unseren Fall nicht relevant.

Der zurückgelegte Weg in mm wird während der Krafteinwirkung ebenfalls aufgezeichnet, so dass bei Berücksichtigung der dabei einwirkenden Kraft Rückschlüsse auf die elastische und plastische Verformung des Implantat-Knochen-Interfaces möglich sind. Diese Steigung im linearen Teil des Kraft/Weg-Diagrammes wird als Steifigkeit (N/mm) bezeichnet.

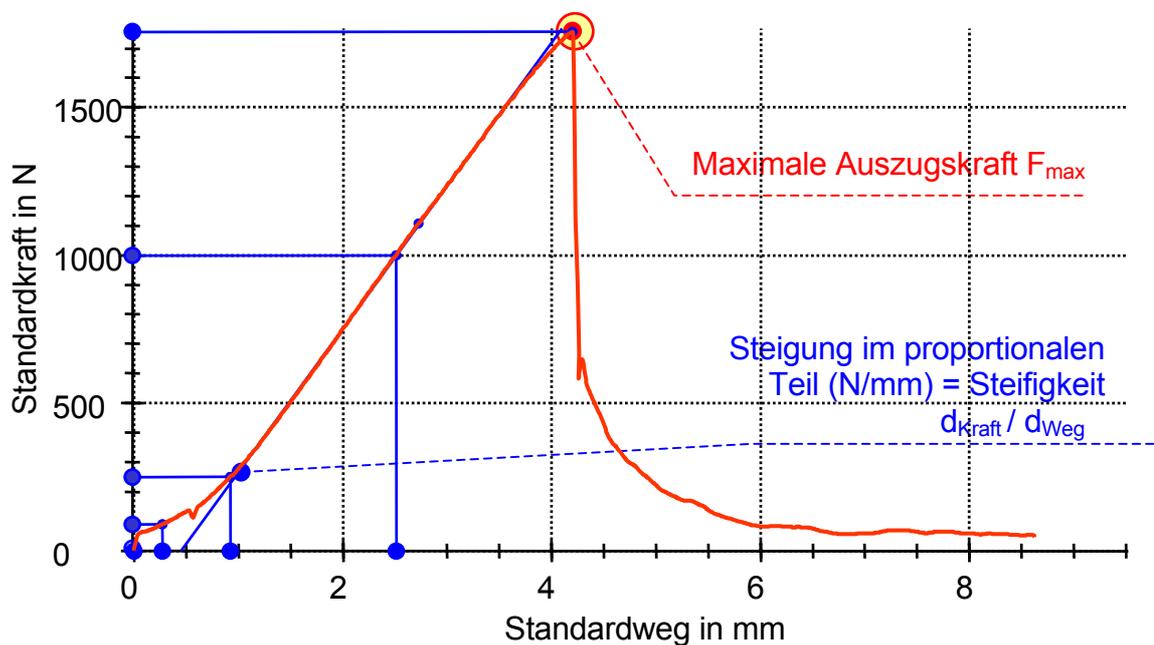


Abb. 6: Typisches Kraft / Weg Diagramm

Es wurde geprüft, ob sich maximale Auszugskraft und Steifigkeit, als Ausdruck der Osseointegration, einer total silberbeschichteten Endoprothese signifikant gegenüber einer herkömmlichen Titanprothese verändern.

Die Resultate wurden im Personal Computer aufgezeichnet und statistisch ausgewertet.

Drei der nicht operierten Femora wurde post mortem eine baugleiche Titanprothese implantiert. Die Implantate wurden mit derselben Versuchsanordnung entfernt.

So konnten ebenfalls durch Pull-out Tests die maximale Auszugskraft und die Steifigkeit für die Primärstabilität ermittelt werden. Diese ist die Stabilität des Implantates direkt nach der Operation ohne ein knöchernes Anwachsen.

3.1 Das Tiermodell

Als Versuchstiere dienten weibliche Hunde der Rasse Beagle (Züchter: Harlan-Winkelmann GmbH, Borchon, Germany) . Die Hunde waren im Mittel 3,5 Jahre alt und wiesen ein durchschnittliches Gewicht von 18kg auf. In diesem Alter sind die Tiere vollständig ausgewachsen, so dass Komplikationen durch Knochenwachstum im Bereich der Prothese ausgeschlossen werden können. Das Hundemodell wurde gewählt, um eine möglichst realistische Transfermöglichkeit zum Menschen zu ermöglichen, insbesondere in bezug auf:

- Ein anatomisch vergleichbares Hüftgelenk mit einer möglichst identischen Kraffteinleitung in den Oberschenkelknochen,
- Eine vergleichbare Elastizität des Knochens,
- Eine dem Menschen ähnliche Regenerationsfähigkeit des Knochens,
- Ein ähnlicher Aufbau des Knochens (Durchblutung, Struktur).

Auf internationaler Ebene hat sich der Hund als Versuchsobjekt bei Fragen der Knocheneinheilung durchgesetzt (Phol et al. 1995).

Die Knochenarchitektur des Hundes im Vergleich zu der des Menschen ist ähnlich. Der Hundeknochen weist eine sekundäre Osteonenstruktur auf, wie man sie auch in humanen Knochen findet (Eitel, et al. 1981). Diese Struktur spielt eine wichtige Rolle für Regenerationsprozesse. Bei sekundären Osteonen entspringen nutritive Gefäße baumartig aus den Markraumarterien, während primäre Osteone, wie sie z. B. bei Schafen oder Kaninchen vorkommen, eine

netzwerkartige Struktur aufweisen, die mit dem Periost verbunden ist. Durch das Netzwerk laufen Regenerationsprozesse schneller ab.

Eitel et al. (1981) berichten, dass gewonnene Schlussfolgerungen über knöcherne Regenerationsvorgänge bei sekundärer Osteonenstruktur auf den Menschen übertragen werden können. Das einzige nicht zu den Primaten gehörende Tier, bei dem diese Struktur bisher nachgewiesen wurde, ist der Hund.

Auch anderen Autoren favorisieren den Hund für implantologische Versuche (Phol et al. 1995). Veröffentlichungen zeigen, dass der Hund bei ähnlichen Fragestellungen als ideales Versuchstier für das Einwachsverhalten gilt (Maistrelli, G. L et al. 1993, Moroni et al. 1994, Hacking 1999, Harvey 1999, Bobyn et al. 1999, Marcellin-Little et al. 1999). Auch bei der Osseointegration von Hüftpfannen oder in der Zahnheilkunde ist das Hundemodell eingeführt worden (Marcellin-Little et al. 1999, Bobyn et al. 1999, Yee et al. 2000).

Da der Hüftgelenkersatz bei Hunden ein inzwischen häufiger und etablierter Eingriff ist, sind Endoprothetik und Röntgendiagnostik so standardisiert wie bei keinem anderen Tiermodell.

Es wurden Beagle Hunde ausgewählt, da es sich hierbei um eine ruhige Rasse handelt, und man daher nicht davon ausgehen konnte, dass durch übermäßiges agieren oder herumspringen eine Lockerung der frisch implantierten Endoprothese eintritt.

Andererseits sind Beagles lauffreudige Tiere, so dass im Beobachtungszeitraum eine Einschränkung der Beweglichkeit der Extremität z. B. aufgrund einer Implantatlockerung festgestellt werden kann (Marcellin-Little et al. 1999).

3.2 Die Prothesenkonstruktion

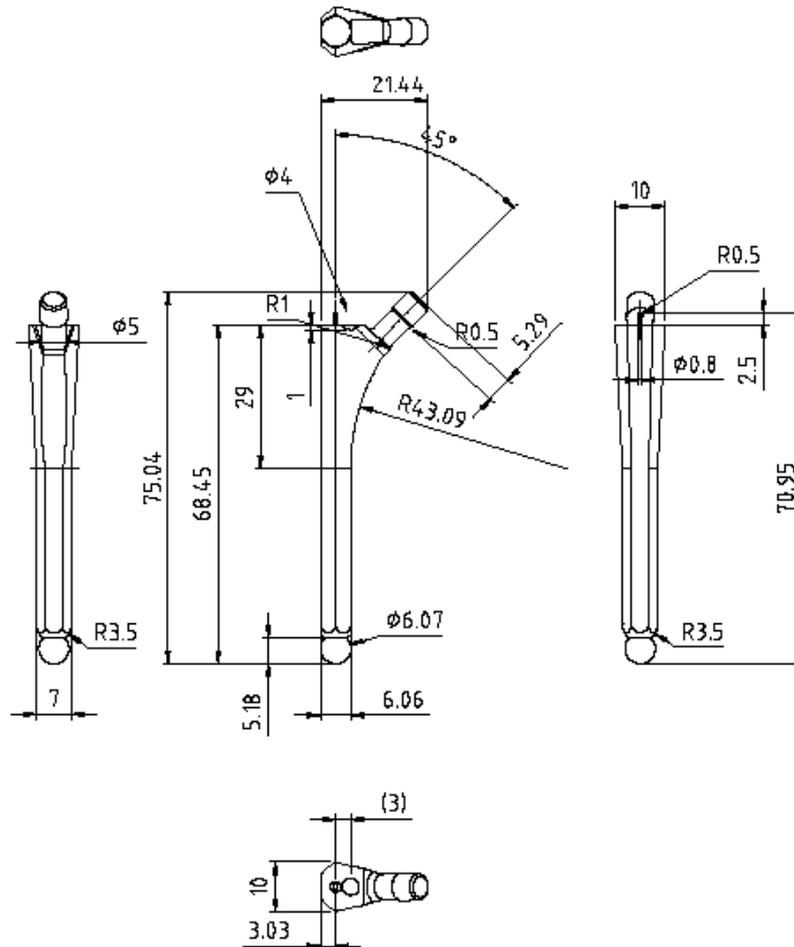


Abb 7: Konstruktionszeichnung der Prothese Fa. Implantcast, Buxtehude

Die bei dem Versuch eingesetzten Hüftendoprothesen wurden von der Firma Implantcast, Buxtehude, Lüneburger Schanze 26, Deutschland speziell für Hunde entwickelt. Sie unterscheiden sich von den im Menschen eingesetzten Prothesen in der Größe und im Verankerungsverfahren (metaphysär beim Menschen, diaphysär beim Hund).

Die Silberbeschichtung des Implantates wurde durch galvanische Abscheidung von Silbersalzen auf der goldbeschichteten herkömmlichen Prothese (Titan) hergestellt.

Das Silber liegt nicht direkt auf der Titanoberfläche auf, sondern auf einer dünnen Schicht aus Gold. Diese Schicht hat eine Dicke von 0.2 μm (Schwankungsbreite +/-20% prozessbedingt durch unterschiedliche Geometrie der Teile).

Das verwendete Beschichtungsverfahren für das Gold (Au) ist die Sputterbeschichtung.

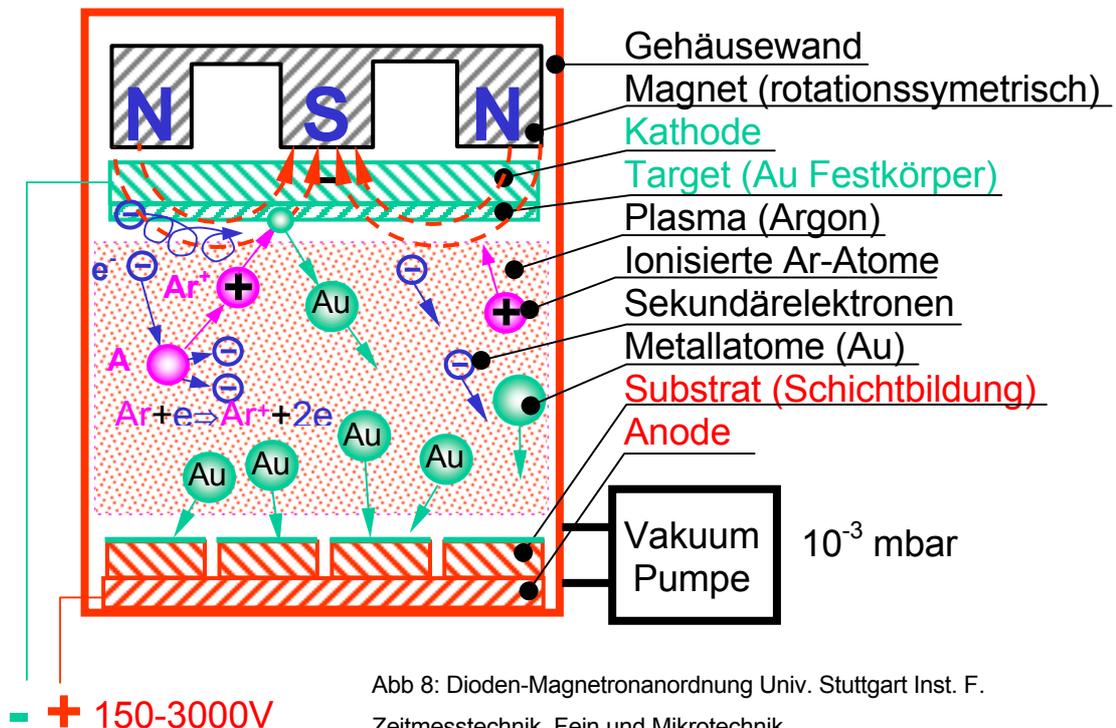
Beim Sputtern befindet sich innerhalb eines Behälters eine Diodenanordnung mit einer negativ geladenen Kathode und einer positiv geladenen Anode. Der Behälter ist bis auf ein Restgas evakuiert. Als Restgas wird vorzugsweise ein Edelgas (meist Argon) verwendet, um Reaktionen mit dem Target (Kathode, Au-Quelle) und dem Substrat (Anode, Au-Ziel) zu vermeiden. Durch die zwischen Anode und Kathode angelegte Spannung werden freie Elektronen zur Anode hin beschleunigt, dabei stoßen sie mit den dazwischen liegenden Argonatomen zusammen und ionisieren diese. Diese positiv geladenen, ionisierten energiereichen Argonatome werden dann wiederum zur Kathode hin beschleunigt und schlagen Atome aus der Oberfläche des über der Kathode liegenden Target.

Diese herausgeschlagenen, neutralen Atome des Target (Au-Quelle) schlagen sich auf dem Substrat (Prothese) nieder und bilden hier eine dünne Au-Schicht.

Neben neutralen Atomen des Targets werden außerdem Sekundärelektronen freigesetzt, die weitere Argonatome ionisieren. So entsteht zwischen den beiden Elektroden ein stationäres Plasma. Bei der angewandten Magnetronzerstäubung zwingt ein zusätzliches zum elektrischen Feld senkrecht angelegtes Magnetfeld die aus dem Target herausgelösten Sekundärelektronen durch die Lorentz'sche Kraft auf Spiralbahnen. Dadurch wird ihr Weg verlängert und die Zahl der Zusammenstöße/Ionisationsvorgänge pro Elektron erhöht. Dieses höhere Ionisierungsvermögen der Elektronen führt zu höheren Beschichtungsraten bei der Magnetronzerstäubung.

Das eingesetzte Goldtarget besteht aus Au 99,79 Gew. % und Kobalt (Co) 0,02 Gew. %. Gold als ein edles Metall ist notwendig, um als Kathode in einem galvanischen Element mit Silber zu fungieren. Die darauf liegende, galvanisch

aufgebrachte Silberschicht mit einem Reinheitsgrad von 99,7 % hat eine Schichtdicke von durchschnittlich 10 μm (Abweichung +/- 5 μm).



3.3 Die Operation

Präoperativ

Am Vorabend der Operation blieb der Hund nüchtern und erhielt vor der Operation ein Sedativum (Azepromacin i.m. (Sedalin[®]) oder alternativ Diazepam (Valium[®]). Dadurch war das Tier ruhig, und die Narkose entfaltete schneller ihre Wirkung. Weiterhin bekam das Tier präoperativ ein Anticholinergikum (Atropin 0,05 mg KGW s.c.), um die Speichelproduktion zu verringern.

Über einen venösen Zugang an der Vena cephalica am Vorderlauf erfolgte die Volumensubstitution und die Narkoseeinleitung. Das verordnete Antibiotikum Enrofloxacin (10mg/kg KGW, Gyrasehemmer, Fa. Bayer).

wurde ebenfalls über diesen Zugang verabreicht. Die Antibiose lief bis zum zweiten postoperativen Tag (p.o.).

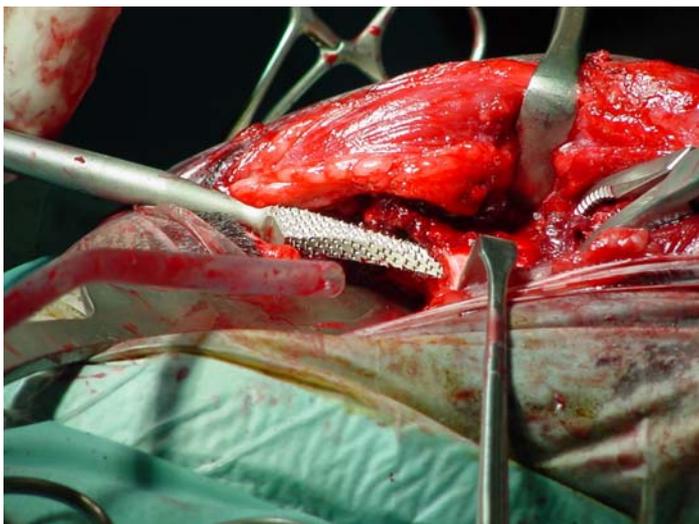
Narkose

Die Einleitung der Narkose erfolgte mittels Propofol (Rapinofet®) 40-60 ml/kg Körpergewicht. Die Narkose wird mittels Isofluran (2-3%) zur besseren Steuerung der Narkosetiefe fortgeführt (Flecknell, 2000).

Operationstechnik

Es wird pro Tier ein Hinterlauf (randomisiert mittels Würfel) operiert. Dabei kommt es zur Implantation eines Schaftes in den proximalen Oberschenkel. Gruppenabhängig wird in dem randomisierten Hinterlauf eine Titanprothese oder eine silberbeschichtete Prothese eingebaut. Dabei wird mittels einer lateralen Inzision die Haut über dem Musculus vastus lateralis eröffnet, um dann nach ausreichender Blutstillung die Muskulatur zwischen Flexoren und Extensoren stumpf voneinander zu trennen.

Nach Freilegung des Femurs erfolgt die Osteotomie im Bereich der Fossa



intertrochanterica mit der oszillierenden Säge. Nach Aufbohren des Markraums und Präparation des Prothesenlagers mittels Raspel (siehe Abb. 9) konnte die Prothese zementfrei verankert werden. Durch die gewählte press fit Verankerung (0,5 mm

Abb 9: Präparation des Prothesenlagers

Untermaß) wurde eine gute Primärstabilität erreicht.

Mit verschiedenen Plastikköpfen wurde das Offset, das heißt die stabile Muskelführung, durch die Glutealmuskulatur überprüft, indem man die spätere Lage des Implantates orthotop simuliert. Um sicher zu stellen, dass es nicht zu Instabilitäten der Hüfte beim Laufen kommt, wurden verschiedene Grenzwertpositionen passiv simuliert. Durch Ausgleich mittels unterschiedlicher Köpfe kann so eine stabile Reposition gefunden werden.

Nach sorgfältiger Fasziennaht und Subcutannaht wurde die Haut anschließend genäht und die Wunde steril verbunden.

Postoperativ

Eine postoperative Immobilisation des Halses durch eine Halskrause konnte ein Manipulieren an der Wunde mit Pfote oder Zähnen und damit eine Heilungsverschlechterung verhindern. Die dreitägige Analgesie durch Metamizol Natrium (Novalgin[®] 0,2 mg /kg Körpergewicht) erfolgte intramuskulär. Die Thrombolyseprophylaxe (Heparin[®]) subcutan als Einmalgabe. Dem Hund wurde eine Vollbelastung postoperativ gestattet, allerdings zunächst nur eingeschränkter Auslauf unter physiotherapeutischer Kontrolle an der Leine für 14 Tage. Röntgenbilder zur Dokumentation wurden alle 3 Monate angefertigt.

3.4 Pull-out Tests

Für die Bewertung von Implantaten, die Entwicklung neuer Biomaterialien und die



Abb 10: Materialprüfmaschine Z005

gezielte Oberflächenmodifikation von Implantatwerkstoffen, die im Skelettsystem verankert werden sollen, ist die quantitative Untersuchung der Belastungsfähigkeit des Interface zwischen dem jeweiligen Implantat und dem Knochen von grundlegender Bedeutung. Als Materialprüfmaschine für die Zugversuche diente das von der Firma Zwick/ Roell (Ulm, Germany) hergestellte Modell Z005. Mit der Prüfmaschine wurde eine

Zugkraft (N) auf das Implantat bis zum Versagen der Haftung ausgeübt. Die verwendete Materialprüfmaschine misst die Zugkraft mit einer Messdose, welche an der Traverse angebracht ist (siehe Abb.11). Es können so Zugkräfte von bis zu 6000 Newton gemessen werden (relative Auflösung 0,5 %, Kalibrierung am 28.8.07 durch Firma Zwick, Ulm, Deutschland nach DIN 7500 und DIN 9513). Mittels eines in den Werkstätten des Institutes speziell hergestellten Adapters zwischen Kraftmessdose und Implantatkonus war eine senkrechte Krafteinwirkung auf das Implantat gewährleistet. Das distale Ende des Femurs wurde in Polymethylmetacrylat (PMMA, Technovit® 3040 Fa. Heraeus, Hanau, Germany) eingebettet. Das Acrylgas wurde nach Herstellerangaben und bei Raumtemperatur (18 Grad) angemischt (Pulver und Flüssigkeit). Der vorher gefrorene Knochen wurde

bei Raumtemperatur eine Stunde aufgetaut. Der Implantatkopf wurde dann in

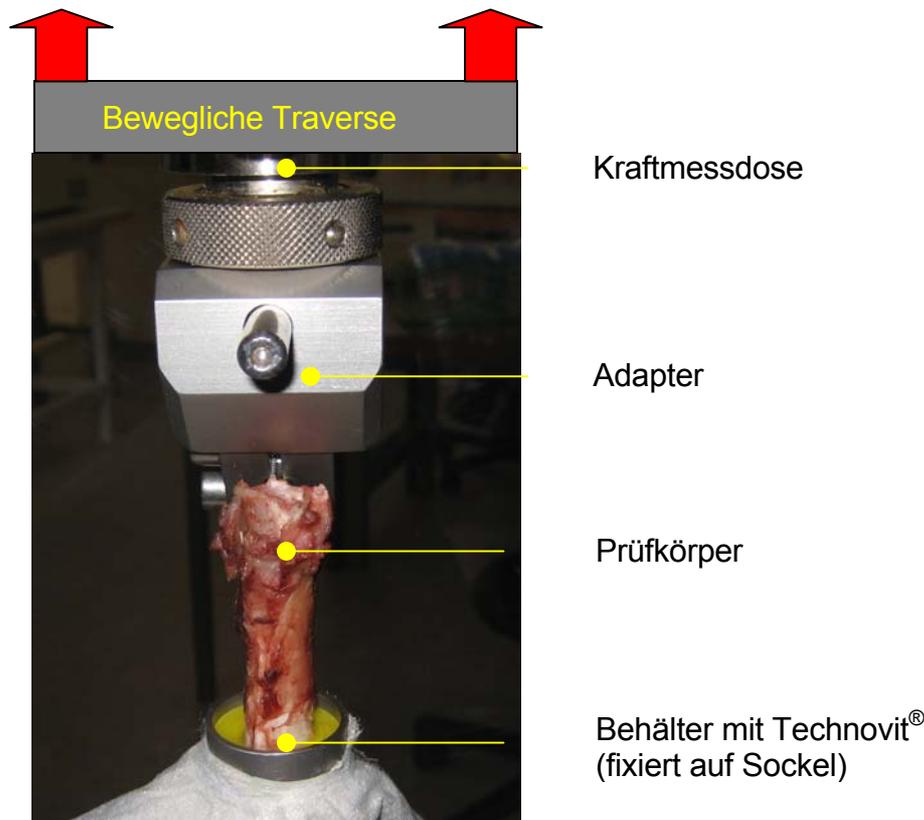


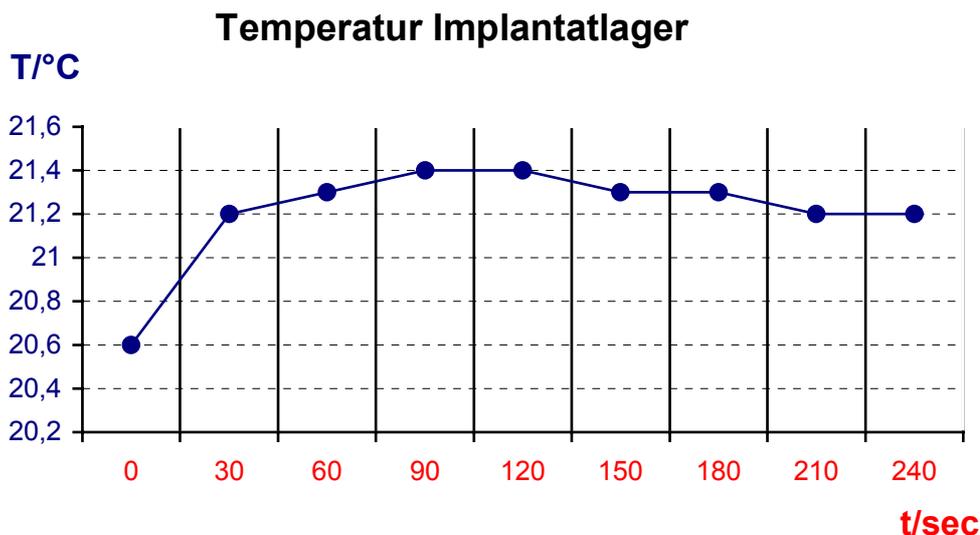
Abb 11: Versuchsanordnung (Prüfkörper entspricht dem proximalen Femur)

den Adapter eingeführt und fixiert. Über einen Behälter, der mit dem Sockeltisch der Prüfmaschine verschraubt und mit dem bereits abbindenden Technovit® gefüllt war, wurde der Prüfkörper fixiert (Abb. 11).

Die Zuggeschwindigkeit wurde für alle Versuche bei 20 mm/min festgelegt. Zu Beginn der Tests wurde die Zuglast auf die Prothese auf Null gefahren.

Technovit®-Acrylglas erreicht laut Hersteller nach Anrühren der 2 Komponenten eine maximale Temperatur von 110 Grad Celsius. Nach eigener Erfahrung ist die Maximaltemperatur nach 3 Minuten erreicht und verbleibt (Plateau langsam sinkend). Um zu gewährleisten, dass beim Polymerisieren des Kunststoffes im Sockel keine Temperaturen im Implantatlager entstehen, welche höher als 40 Grad sind, erfolgte eine Testung in einem vergleichbaren Knochen (Durchmesser und Länge). Eine in gleicher Weise aufgetaute Schweinerippe wurde in Technovit® Kunststoff eingebettet; im Abstand von 30 Sekunden wurde die

Temperatur an der Position der Implantatspitze, etwa 5 mm vom Kunststoff entfernt, mit einem Tauch-/Einstech-Thermometer zum Erfassen der Temperatur in weichen oder pulvrigen Stoffen und Flüssigkeiten (Testo AG, Minithermometer bis 150°C) gemessen. Die Ergebnisse sind im folgenden Diagramm graphisch dargestellt.



Des weiteren wurden vier gesunde Oberschenkelknochen der Versuchshunde aufgetaut. Diese wurden zu Kontrollzwecken während der Explantation der operierten Oberschenkelknochen von der Gegenseite mitentfernt. In gleicher Weise wie in der Operation wurden Hüftendoprothesen implantiert. Die Primärstabilität wurde in der oben beschriebenen Weise mittels Pull-out Tests ermittelt.

3.5 Statistik

Mit Hilfe der angewandten testXpert-Software (Version 10.11, Zwick/ Roell, Ulm, Deutschland, Lizenz Univ. Münster) wurden während der Versuche Kraft und Weg aufgezeichnet und als Diagramm dargestellt (siehe Graphen im Anhang). Die Messdaten wurden mit Microsoft® Excel 2002 analysiert. Damit wurden maximale Auszugkraft in Newton, Steifigkeit des Systems in Newton/mm sowie Mittelwerte und die Standardabweichungen erfasst. Außerdem kam der Student's t-Test für unverbundene Stichproben mit zweiseitiger Betrachtung zum Tragen.

3.6 Methodenkritik

Mögliche Verfälschungen der Messungen, die als statistischer Fehler nicht in die Berechnung eingehen oder als „confounding error“ ständig präsent waren, wurden analysiert:

- Die Hunde Femora wurden zur Fixation auf dem Sockeltisch der Materialprüfmaschine in Technovit® 3040 Polymethylmetacrylat Kunststoff (Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) eingebettet. Dieses Material reagiert beim Abbinden als exotherme Reaktion. Laut Herstellerangaben können Temperaturspitzen von bis zu 110°C erreicht werden. Um eine Denaturierung des das Implantat umgebenden Knochens zu vermeiden, wurde nur der Teil des Knochens eingebettet, welcher 0,5 - 1 cm von der Implantatsspitze entfernt war. Die Temperatur eines eingebetteten Vergleichsknochens wurde gemessen. Relevante Temperaturen, die im zu messenden Messbereich zu signifikanten Veränderungen hätten führen können, wurden nicht ermittelt (siehe obige Abbildung).
- Der Kunststoff unterliegt laut Herstellerangaben einer Abbindekontraktion von linear 1,9 %. Das bedeutet, auf das Implantat wirkt der Abbindezugkraft. Dem wurde entgegengewirkt, indem der Zug der Prüfmaschine auf 0 N gegenreguliert wurde (Kalibrierung). Bis zur Kalibrierung konnte bereits ein Zug auf das Implantat ausgeübt werden. Bei den Messungen der Silber-Gruppe, die als Ergebnis 0 – 185 N aufwies, besteht hier also ein durchaus relevanter Messfehler, der allerdings auch auf die Titan-Gruppe eingewirkt hat.
Bei den maximalen Zugkräften wurde der abgebundene Kunststoff aus dem Behälter herausgezogen (Tier Nr. 713), so dass der Prüfkörper erneut fixiert werden musste, und eine erneute Messung durchgeführt wurde. Die Messergebnisse der zweiten Messung lagen deutlich über denen der ersten Messung, somit konnte das Versagen der Fixation keinen nachteiligen Einfluss auf die Festigkeit des Implantates im Knochen gehabt haben.

- In einem Fall (Tier Nr.1199) wurde die Grenzlast der Prüfmaschine von 6.000 N erreicht, ohne dass das Implantat herausgezogen werden konnte. Bei Zugkräften von 6.000 N auf ein Hundeimplantat kann die tatsächliche Versagenslast nicht mehr ermittelt werden, sie liegt nicht mehr im messbaren Bereich.
- Beim Einbau des Prüfkörpers in die Prüfmaschine konnte die exakte senkrechte Ausrichtung des Implantates nur geschätzt werden, in dem der Knochen in der Senkrechten ausgerichtet wurde. Die exakte Lage des Implantates im Knochen war jedoch nicht ersichtlich. Daraus können sich Scherkräfte bzw. Drehmomente der Prothese im Knochen beim Herausziehen ergeben. Da dies bei allen Implantaten vorkommt, fließt dieser Effekt in die Streuung mit ein, die bei den Gruppen so klein ist, dass der Effekt letztendlich vernachlässigt werden kann.

Zur Operation und Entnahme

- Während der Implantation kam es in zwei Fällen des Kollektives, bei dem silberbeschichtete Implantate verwendet wurden zu Fissuren im periprothetischen Lager (Tier A und Tier 1146). Diese wurden mit Drahtcerclagen und Osteosyntheseplatten versehen (Siehe Abb. 12).



Abb 12 Hüftknochen mit Cerclagen und Osteosyntheseplatten

- Auch diese Tiere wurden ausgewertet, weil nur 20 Tiere an dem Versuch teilnahmen. Da aus tierschutzrechtlichen Gesichtspunkten eine möglichst geringe Menge an Tieren für jeden Versuch vorgesehen ist und bereits signifikante Ergebnisse mit dieser Anzahl an Tieren möglich waren, wurde

auf das Ausschöpfen der genehmigten Anzahl der Tiere (26 Stück) verzichtet.

- Selbst bei Drop out dieser beiden Tiere ändert sich die Auswertung der Signifikanz für die maximale Auszugskraft nur minimal von $p=0,00061815$ nach $p=0,00062397$.
- Die Femora wurden im teilgefrorenen Zustand entnommen. Bei der Entnahme wurde in zwei Fällen der Implantatkopf und der darunter liegende Konus mit der oszillierenden Säge beschädigt (Tiernummer 1204 und 713 siehe Abb. 13). Dies bedeutet, dass das mit hoher Frequenz schwingende Sägeblatt mehrere Sekunden mit dem Kopf-Implantat-Knochen-Verbund in direkter Berührung stand. Es ist nicht auszuschließen, dass dadurch zusätzliche postmortem Veränderungen am Interface stattfanden.



Beschädigung des Implantates durch oszillierende Säge bei Entnahme

Abb 13 Hüftknochen mit beschädigtem Implantatkopf

Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht von denen der nicht beschädigten Implantate und spielen somit wahrscheinlich keine Rolle.

- Der per Konusverbindung befestigte Kugelkopf musste vom Implantat gelöst werden. Mittels zweier Zangen, die ausschließlich am Implantatkörper angriffen, um keinen Zug auf den Knochen auszuüben,

konnte die Konusverbindung gelöst werden. Hierbei wurde das Implantat im Lager erschüttert. Das Entfernen des Kugelkopfes war jedoch unerlässlich und trat in beiden Gruppen auf.

4 ERGEBNISSE

Bei der Beurteilung der osseointegrativen Eigenschaften der Silber- und der Titanimplantate wurde die maximale Auszugskraft (F_{\max}) und die Steifigkeit der Implantatinterfaces ermittelt.

Die **silberbeschichteten Titanprothesen** erreichten maximale Auszugskräfte F_{\max} von 0 bis 186 Newton.

Der Mittelwert der Auszugskraft F_{\max} lag bei 24,32 N.

Die Steifigkeit des Systems lag im Mittel bei 51,55 N/mm.

Die Standardabweichung für F_{\max} betrug 60,87 N und für die Steigung 128,5 N/mm.

Einige Implantate waren zum Teil so locker, dass sie bei dem Versuch, sie in die Materialprüfmaschine einzuspannen, aus dem Knochen herausfielen. Die zu messende Auszugskraft wurde mit $F_{\max} = 0$ N angesetzt.

Die **Titanprothesen ohne Silberbeschichtung** erreichten maximale Auszugskräfte von 1755 bis 5967 Newton. (Maximalkraft der Prüfmaschine)

Der Mittelwert der Auszugskraft F_{\max} lag bei 3764 N. Die Steifigkeit lag im Mittel bei 1307,13 N/mm.

Die Standardabweichung für die Auszugskraft F_{\max} betrug 1515,34 N und für die Steifigkeit 1047,8 N/mm.

Der Knochen war zum Teil so fest mit dem Implantat verbunden, dass er nur unter Zerstörung des Knochens von der Implantatoberfläche entfernt werden konnte.

Der p-Wert als Indikator der Signifikanz betrug für die Auszugskraft $p=0,00061815$. Und für die Steifigkeit: $p=0,01976445$ (Student's t-Test für unverbundene Stichproben, zweiseitige Testung).

Die Ergebnisse für silberbeschichtete Implantate

Versuchs Tier Nr.	Beurteilung Stabilität vor Versuch	F_{\max} (N)	Steigung N/mm	Bemerkung
419	Implantat locker	185,99	392,59	Auszugskraft nicht axial
404	Implantat locker	0	0	Implantat fällt aus Lager
0551	Implantat locker	8,75	30,03	
1204	Implantat locker	0	0	Implantat fällt aus Lager
1200	Implantat locker	0	0	Implantat fällt aus Lager
A	Implantat locker	0	0	Implantat fällt aus Lager, Draht Cerclage
516	Implantat locker	10,39	12,24	
1146	Implantat locker	13,71	29,16	Draht Cerclage
1311	Implantat locker	0	0	Implantat fällt aus Lager,

Bem: Graphen siehe Kap. 6 Diagramme

Die Ergebnisse für Titan Implantate

Versuchs Tier Nr.	Beurteilung Stabilität vor Versuch	F_{\max} (N)	Steigung N/mm	Bemerkung
1812	Implantat fest	1755,36	483,84	
406	Implantat fest	3091,22	1185,60	
713	Implantat fest	3436,89	669,26	Bei F_{\max} Bruch der Befestigung
E	Implantat fest	2441,16	633,25	Bei F_{\max} Knochen abgerissen
0498	Implantat fest	4432,57	3547,78	Bei F_{\max} Knochen abgerissen
0820	Implantat fest	5224,35	1234,21	Bei F_{\max} Knochen abgerissen
1199	Implantat fest	5967,12	1395,95	Max Prüflast erreicht
249	Implantat fest	349,68	1386,42	Implantat zementiert, glatte Oberfläche

Bem: Graphen siehe Kap. 6 Diagramme

**Die Ergebnisse der Primärstabilität
von 4 Leichenfemora**

Nr	F_{max} (N)	Steigung N/mm
1	625,13	870,29
2	93,75	2512,91
3	116,5	2287,91
4	68,42	1803,46

Mittelwert für F_{max} 225,95 N, Standardabweichung 266,84 N,

Mittelwert für Steigung 1868,64 N/mm, Standardabweichung 728,43 N/mm.

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob silberbeschichtete Hüftendoprothesen bei Beagle Hunden ebenso gut in den Oberschenkelknochen osseointegriert werden wie Titanprothesen.

Der Beagle Hund scheint aufgrund verschiedener Eigenschaften, wie bereits ausführlich im Material und Methoden Teil beschrieben, zur Klärung dieser Fragestellung geeignet zu sein. Für das Einwachsverhalten von verschiedenen Biomaterialien werden derzeit diverse Tiermodelle beziehungsweise Zellmodelle verwendet (z.B.):

- Zellkultur (Adhäsionstest/Assay)

Hierbei handelt es sich um die Kultivierung tierischer Zellen in einem Nährmedium außerhalb eines Organismus um die Adhäsion (v. lat. *adhaerere* „anhaften“), auch Adhäsions- oder Anhangskraft der Zellen an diversen Materialien zu bestimmen. Dabei werden Zellen auf einer Materialoberfläche gezüchtet und anschließend in einer Zentrifuge die Adhäsionskraft ermittelt. Diese Testmethode bietet Vorteile in der einfachen histologischen Aufbereitung und Auswertung.

Tierschutzrechtliche Bestimmungen finden keine Anwendung und daher können Versuche in beliebiger Anzahl und verschieden modifiziert durchgeführt werden.

Jedoch ist zu beachten dass bei dieser Testmethode die Bedingungen von einem Test im lebenden Organismus insbesondere bezüglich Einwachsverhalten von Biomaterialien erheblich abweichen, so spielt z.B. die dynamische Belastung keine Rolle. Auch die Immunabwehr in einem lebenden Organismus ist komplex und kann in einer Zellkultur nicht ausreichend berücksichtigt werden.

- Prüfkörper in verschiedenen Knochentypen bei diversen Tierrassen
Bei dieser Testmethode werden genormte Prüfkörper (Pins) meist transkortikal in die langen Röhrenknochen oder Plattenknochen inseriert. Als Versuchstiere dienen häufig Ratten oder Kaninchen. Die Vorteile dieser Versuchstiere sind die unkomplizierte Haltung und kostengünstige Beschaffung. Die Operation ist mit geringem Aufwand durchzuführen und die zu beachtenden Tierschutzgesetze erlauben eine hohe Anzahl von Versuchen. Nachteilig ist die bereits beschriebene primäre Osteonenstruktur, welche im Vergleich zu Primaten schnellere und komplikationslosere Reparations- und Heilungsvorgänge erwarten lässt. Die transkortikale Insertion der Prüfkörper ist wegen des dichten knöchernen Lagers nur bedingt mit der diaphysären bzw. metaphysären Insertion zu vergleichen. Auch die dynamische axiale Belastung der Prüfkörper ist auf Grund des Insertionsortes fast nicht gegeben. Die Widerstandsfähigkeit dieser Versuchstiere in Bezug auf Trauma und Infektionen ist wesentlich höher als bei Primaten.

Die wesentlichen Probleme und Nachteile bei den oben beschriebenen Versuchsmodellen sind hauptsächlich die aufgeführten unzureichenden Übertragungsmöglichkeiten auf den Menschen wie z.B.

- ein anatomisch vergleichbares Hüftgelenk mit gleicher Krafteinleitung in den Oberschenkelknochen,
- dem Menschen entsprechende Elastizität des Knochens,
- vergleichbare Regenerationsfähigkeit,
- der Knochenaufbau bezüglich Durchblutung und sekundärer Osteonenstruktur,
- und die fehlende dreidimensionale dynamische axiale Belastung der Implantate.

Bisherige Veröffentlichungen zeigen, dass lediglich der Hund all diese Kriterien erfüllt und bei ähnlichen Fragestellungen als ideales Versuchstier für Einwachsverhalten genommen wird (Phol et al. 1995).

Die Operationstechnik an Hunden wird an der Tierärztlichen Hochschule Hannover und an der Technischen Universität München als standardisierter Eingriff im Rahmen von Hüftgelenkserkrankungen wöchentlich durchgeführt. Diese Operationstechnik ist der derzeitige Goldstandard und hat keinerlei experimentellen Charakter.

Röntgenaufnahmen des Hüftgelenkes sind allgemein etablierte Methoden.

Makroskopische und mikroskopische Bewertung des Implantatlagers erfolgen in gleicher Weise wie in der Humanmedizin und sind auf den Menschen übertragbar.

Zur Untersuchung mechanischer Eigenschaften der Implantat-Knochen-Grenzfläche wird in der Materialwissenschaft der Pull- bzw. Push-out-test angewandt. Dabei wird die maximale Auszugskraft bestimmt und dem Versagen der Implantatintegration gleichgesetzt. Dieser Test ist die am häufigsten angewandte Methode zur Charakterisierung osseointegrativer Eigenschaften von Implantatmaterialien (Brandt 2005).

Zusammenfassend scheint aus der Literaturrecherche der Versuchsaufbau geeignet, die Fragestellung der Studie hinreichend zu beantworten. Bei der Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse wird dies folgendermaßen bestätigt:

- Die Primärstabilität der Prothesen war ausreichend. Sie wurde an vier Leichenfemora ermittelt (siehe Tabelle Ergebnisse). Die Ergebnisse zeigten, dass die verwendeten Prothesen stabil in den Hundefemur verankert werden konnten. Somit waren für alle Prothesen die Voraussetzungen für ein osseointegratives Einwachsen gegeben.
- Alle Titanimplantate waren fest osseointegriert. Die guten Ergebnisse des Titankollektives bestätigen, dass das angewandte Tiermodell, das Implantatdesign, die Versuchsplanung und die Operationsmethode zur Untersuchung der Fragestellung dieser Studie geeignet sind.
- Das wird auch dadurch untermauert dass die gemessenen Auszugskräfte zum Lösen der Implantat-Knochenverbindung mit den Ergebnissen anderer Autoren korrelieren. So kam diese Untersuchungsmethode bei einer ähnlichen Fragestellung zur Bestimmung der osseointegrativen

Eigenschaften von hydroxylapatitbeschichteten Carbon Composit Hüftimplantaten im Vergleich zu herkömmlichen Titan (Ti 6Al-4V porous coated) Implantaten zum Einsatz. In diesem als Tiermodell durchgeführten Versuch wurden 33 Mischlingshunde mit einem Gewicht von 26 bis 33 kg analysiert. Die Tiere wurden nach 7,2 Monaten der zyklischen Implantatbelastung getötet, und die Implantate wurden mit Pull-out Tests auf ihre Festigkeit im knöchernen Lager untersucht.

Die durchschnittliche Festigkeit des Implantatinterfaces lag hier für

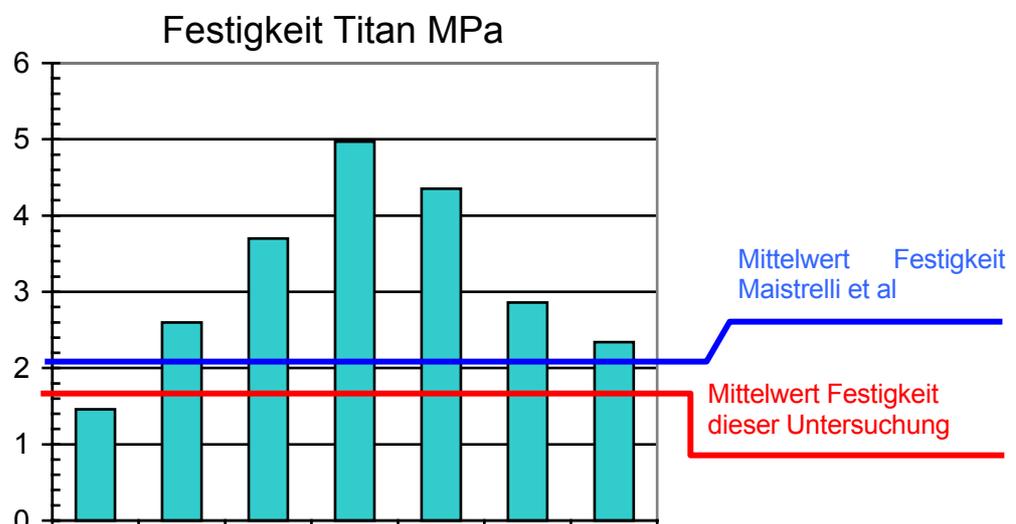


Abb. 14: Festigkeit der Titangruppe bezogen auf 1200mm² Interfacefläche

Titanprothesen im Mittel bei 3,54 MPa (Mega Pascal). Die Einheit Pascal (Pa) gleich Kraft (N) pro Fläche (m²) berücksichtigt die Oberfläche des enostalen Implantatanteils. Bei einem Implantatinterface von 1200 mm² (laut Konstruktionszeichnung) ergibt das rechnerisch für den hier gezeigten Versuch eine durchschnittliche Festigkeit von 3,1 MPa. (Maistrelli et al. 1993). Diese Ergebnisse bestätigen die in dieser Arbeit ermittelten Werte der Titan-Gruppe.

Die Anzahl von 2x10 Tieren war ausreichend für das statistische Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit). Dieses beschreibt den Informationsgehalt einer Test- bzw. einer Messreihe. In der Statistik nennt man Unterschiede oder Zusammenhänge signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit gering ist (z.B. p<5%), dass sie durch Zufall zustande

gekommen sind. Die hochsignifikanten Ergebnisse dieser Untersuchung beim Vergleich der maximalen Auszugskräfte lassen den Schluss zu, dass die Unterschiede (F_{\max} Silber vs. Titan) mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht durch Zufall entstanden sind.

Als Fazit lässt sich sagen, dass die verwendeten Materialien, der Versuchsaufbau und die Parameter, die gemessen und verwendet wurden geeignet sind die Fragestellung zu beantworten. Der Versuch ist valide, reproduzierbar und bestätigt die Ergebnisse anderer Gruppen.

Die Studie zeigte, dass die silberbeschichteten Endoprothesen in keinem einzigen Fall fest (osseointegrativ) in das prothetische Lager integriert wurden. Des Weiteren konnte gezeigt werden dass die Titan Prothesen der Kontrollgruppe alle stabil in den Oberschenkelknochen integriert wurden. In der hier beschriebenen Studie sollte bewiesen werden, dass silberbeschichtete Implantate ebenso gut in den Knochen integriert werden wie herkömmliche Titanimplantate. Die Ergebnisse zeigten aber mit einer Signifikanz von $p=0,0006$, dass dies nicht der Fall ist. Als Gründe für das Versagen der Silberimplantate könnten einige Einflussfaktoren geltend gemacht werden:

Bedingt durch das Beschichtungsverfahren der Sputterbeschichtung differieren die Oberflächen von Silber- und Titanimplantaten im mikroskopischen Bereich. Die Täler der Oberfläche werden durch das Beschichtungsmaterial aufgefüllt, während die Spitzen gerundet werden, so dass eine geringere Rauigkeit der Implantatoberfläche die Folge ist. Die Oberflächenbeschaffenheit spielt aber für das Anwachsen von Knochenzellen eine entscheidende Rolle (Balasundaram et al. 2006). Der Zusammenhang zwischen der Oberflächenbeschaffenheit von Implantaten und dem Anwachsverhalten von Knochen wurde in folgender Studie untersucht:

Schneider et al. (2003) zeigten inwieweit die Expression des Transkriptionsfaktors Cbfa1 (stimuliert die Bildung und Aktivität der Zellen, die den Knochen aufbauen) von der Mikrotopographie der Implantatoberfläche beeinflusst wird. Hierfür wurden Osteoblasten auf Titanscheiben mit verschiedener Rauigkeit (600 Grit

vs Sandblast) kultiviert. Die Knochenmineralisation wurde mittels einer Alizarin-Rot Färbung evaluiert. Die quantitative Analyse der Cbfa1 Gen Expression wurde durch Echtzeit Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) erfasst. Auf der raueren Oberfläche konnte eine stärkere Mineralisation nachgewiesen werden. Die Echtzeit PCR ergab eine signifikant ($p=0,05$) höhere Expression von Cbfa1 auf der raueren Oberfläche. Bowers et al. (1992) fanden in einer ähnlichen Studie signifikant höhere Grade des zellulären Attachments auf rauen sandgestrahlten Oberflächen mit einer irregulären Morphologie, im Vergleich zu glatten Oberflächen. Eine der Titanoberfläche (Goldstandard) nahezu identische Mikroporosität der Silberimplantate konnte in diesem Versuch aber nicht erzielt werden, da das gewählte Verfahren der Beschichtung grundsätzlich andere Oberflächen erzeugt. Da aber die verschiedensten Oberflächengeometrien (Schraubengewinde, sandgestrahlt, geätzt oder maschinert) bei diversen Titanimplantaten verwendet werden, welche osseointegriert werden, reicht dieser Ansatz unseres Erachtens nicht aus um das Versagen der Silberimplantate zu erklären (Cochran et al. 2008, Arlin et al. 2007).

Ein Grund um das Versagen der Silberimplantate zu erklären, könnte in der Bioverträglichkeit des Silbers, abhängig von dessen Konzentration im periprothetischen Gewebe, liegen. Cortizo et al. (2004) untersuchten morphologische Veränderungen, Zellwachstum und Differenzierung von Osteoblasten nach Exposition mit reinem Metall (Ag, Cu, Pd, Au und NiTi Legierung) in einer Elektrolytlösung. Die Ergebnisse zeigten, dass Kupfer und Silber die am stärksten zytotoxischen Metalle waren. Die anderen Elemente stellten sich als biokompatibel mit Osteoblasten heraus. Die Biokompatibilität korrelierte mit dem Maß an freigesetzten Ionen. Metallionen verursachen den Zelltod unter anderem, indem die frühe Mitose blockiert wird. Das Löslichkeitsvermögen für Metallionen ist abhängig von der Zusammensetzung des umgebenden, biologischen Milieus (Cortizo et al. 2004).

Bosetti et al. (2002) kamen zu einem anderen Ergebnis: Sie verglichen die Biokompatibilität von silberbeschichteten Fixateur Externe mit solchen aus Edelstahl. An Fibroblasten und osteoblastenähnlichen Zellen wurden mögliche

zytotoxische Auswirkungen untersucht. Die Ergebnisse zeigten keine zytotoxischen Wirkungen von Silber im Vergleich zu Edelstahl. Die Zellen auf der Silberoberfläche zeigten nach 4 Tagen ein gutes Wachstum und eine höhere Zell-Anzahl als auf der unbeschichteten Oberfläche. Bosetti et al. empfehlen Silber auf Oberflächen von Implantaten, bei denen ein antibakterieller Schutz nötig ist (Bosetti 2002).

Hardes et al. konnten in einer Studie aus 2007 zeigen, dass der Einfluss von elementarem Silber im Vergleich zu Titan auf das Verhalten von Osteoblasten dosisabhängig ist. Sie führten die in vitro Studie an menschlichen Osteosarkom-Zelllinien durch. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase, als ein Ausdruck für den Knochenstoffwechsel, war in der Silbergruppe signifikant höher ($p=0,005$) als in der Titangruppe bei Dosierungen von 5-10mg Silber bzw. Titan. Bei Dosierungen über 10mg konnte in der Titangruppe eine nicht signifikant höhere Aktivität der alkalischen Phosphatase festgestellt werden. Erst bei Dosierungen von 25mg war die alkalische Phosphatase der Titangruppe signifikant erhöht gegenüber der Silbergruppe (Hardes et al. 2006).

Die verschiedenen Ergebnisse in Bezug auf die Biokompatibilität von Silber zeigen, dass dieses Gebiet noch unzureichend erforscht ist. Um die antiinfektiven Eigenschaften mit den osseointegrativen Eigenschaften zu koppeln, sollten weitere Forschungen in Richtung auf die richtige Dosierung des Silbers unternommen werden. „All Ding' sind Gift und nichts ohn' Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“ (Paracelsus1493-1541). Wir gehen davon aus, dass die Silberkonzentration im periprothetischen Lager zu hoch war um ein Anwachsen von Osteoblasten zu gewährleisten.

5.1 Ausblick

Ein ideales Implantat sollte das Anheften von Bakterien verhindern aber das Anwachsen von Knochenzellen begünstigen. Denkbar sind folgende Lösungsansätze um diese Forderungen zu vereinen:

- Anderes Material oder Legierung für das Implantat,
- Modifikation der Implantatoberfläche,
- Beschichtung des Implantates mit ossteoinduktiven Materialien,
- Reduzierung des Silberanteiles.

Da auch andere Metalle wie z.B. Gold oligodynamische Wirkung haben, wären Untersuchungen der dosisabhängigen Biokompatibilität zu Knochenzellen und Versuche zur antimikrobiellen Wirksamkeit auf Basis dieser Materialien sinnvoll.

Auch die Verwendung mehrerer Metalle in einer Legierung sollte untersucht werden. Bei Legierungen kann die Dosis verändert werden und es können dadurch neue Materialeigenschaften hervor treten. Ein interessanter Beitrag in dieser Richtung findet sich in der Studie von Thull, Glückerman et al. 2004 zur Zytotoxizitätsprüfung verschiedener Silber-Titan Legierungen auf Titan-Basis mittels humaner hFOB 1.19 Osteoblasten. In der Studie wurde der Einfluss des Silberanteiles in der Beschichtung (0,7%; 1%; 3%; 4%; 5%; 7,5%; 9%; 18%; und 20% Silberanteil) auf die Zellen getestet. Es wurde die Wirkung der mittels Sputterverfahrens beschichteten Oberflächen auf die Proliferations- und Differenzierungsleistung der Zellen mit standardisierten Untersuchungsmethoden getestet. Des Weiteren wurde die Aktivität der alkalischen Phosphatase und eine Biomassenbestimmung vorgenommen.

Die Kultivierung der Zellen erfolgte über einen Zeitraum von 14 Tagen. Als Referenzoberfläche diente konventionelles Zellkultur-Polystyrol. Die Zellaktivität wurde mit Hilfe des sogenannten WST-1 Testes bestimmt. Dieser Versuch basiert auf der Umsetzung des Farbstoffes WST-1 durch die Succinatdehydrogenase in den Mitochondrien der stoffwechselaktiven Zellen zum farbigen Formazan. Im ELISA-Reader kann dieser Farbumsatz gemessen

werden. Je mehr vitale Zellen gewachsen sind, desto intensiver ist der Farbumschlag bzw. die Stoffwechselaktivität der Zellen. Der Differenzierungsstatus wurde anhand der Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Proteingehalt bestimmt.

Bei allen Messungen konnten starke Schwankungen der Zellzahl, der Zellvitalität, der Aktivität der alkalischen Phosphatase und des Proteingehaltes auf den Oberflächen festgestellt werden. Interessant an dieser Studie ist insbesondere, dass die verschiedenen Silberanteile der Silber-Titan Legierung auf die verschiedenen Zelllinien nicht zytotoxisch wirkte. Es konnte keine Proportionalität zwischen den verschiedenen Silberkonzentrationen und den Proliferationsraten beobachtet werden. Vor dem Hintergrund der hervorragenden Biokompatibilität von Titan und der antimikrobiellen Wirkung von Silber ist dies ein interessantes Ergebnis, da der Silbergehalt der Legierung das Wachstum der Zellen nicht einschränkt. Für weitere Studien wäre das Verhalten von Mikroorganismen auf dieser Oberfläche von Interesse, um die antimikrobiellen Eigenschaften der Legierung zu dokumentieren.

Ein anderer Ansatz wäre die Modifikation der Implantatoberfläche um die Bildung eines Biofilmes zu verhindern. Mit dieser Problematik befasst sich eine Forschungsgruppe des Friedrich Baur Forschungsinstituts für Biomaterialien an der Universität Bayreuth im Rahmen eines Pilotprojektes. Ziel dieses Projektes ist es, mit Hilfe eine biokompatiblen Titanoxidbeschichtung eine derart gestaltete Oberfläche zu erzeugen, welche initial eingeschleppte Bakterien abtöten kann, und bei der bereits direkt nach der Implantation für die knochenbildenden Zellen eine biokompatible Oberfläche zur Verfügung steht. Die besten antibakteriellen Eigenschaften mit einer akzeptablen Zytokompatibilität konnten für eine 4-fach Kupfer-Titanoxid (Cu-TiO_2) Beschichtung beobachtet werden. Eine derartige Oberfläche verkürzt die Einheilungszeit des Implantates und mindert die Revisionsgefahr durch bakterielle Infektion (Ziegler et al.2005).

In der Literatur werden noch eine Vielzahl anderer Beschichtungen von Implantaten beschrieben. Exemplarisch sollen hier noch 2 weitere Möglichkeiten aufgeführt werden:

Diamant Beschichtung

State of the art bei künstlichen Kniegelenken ist derzeit die Verwendung von Co-Cr Legierungen für den Gelenkkopf und Polyethylen für die Gelenkpfanne. Der hohe Verschleiß des Reibpartners und der dabei entstehende Abrieb können zur Knochenrückbildung und Prothesenlockerung führen. Als eine potentielle Lösung dieser Problematik werden Titanimplantate mit einer Verschleißschicht aus Diamant gesehen. Durch das „Chemical vapour deposition“ Verfahren ist es möglich nanokristalline Schichten zu erzeugen. Diese Oberflächen weisen einen sehr geringen Reibungskoeffizienten auf. Nach Einschätzung von Catledge et al. 2002 haben diese Beschichtungen das Potential die Lebensdauer der Implantate auf mehr als 40 Jahre zu erhöhen.

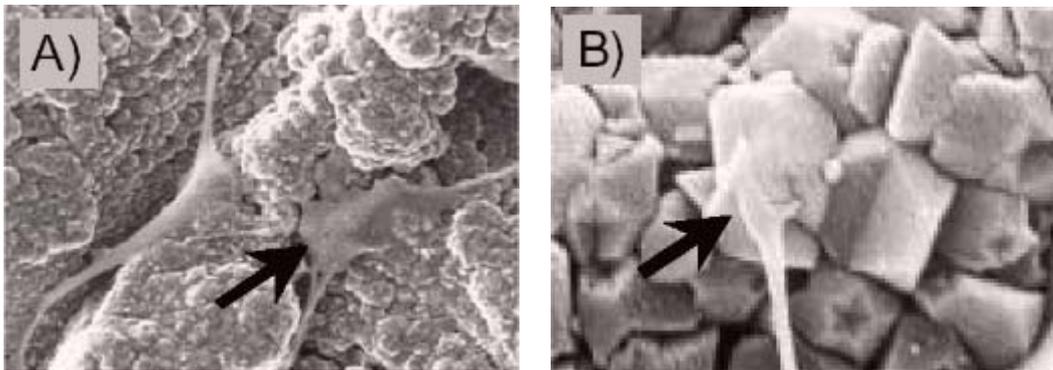


Abb. 15: (A) Osteoblasten auf einem diamantbeschichteten Substrat, (B) Ausbildung von 50-200 nm großen Zellanhaftungspunkten auf einer Diamantoberfläche (Quelle Rüffer et al. 2003)

Hydroxylapatit Beschichtung

Die Bedeutung der Nanostrukturierung von HA-Implantatbeschichtungen für die Materialeigenschaften wurde erst im letzten Jahrzehnt erkannt als Beschichtungsverfahren aus der Elektronikindustrie adaptiert wurden. Durch diese neuen Beschichtungsverfahren konnten nanostrukturierte Oberflächen erzeugt werden, deren Struktureigenschaften denen von Apatit im Knochen sehr nahe kommen. Dies führte zu einer deutlichen Verbesserung der Zellanhaftung sowie der Proliferation und der Mineralisation des umgebenden Gewebes (Catledge et al. 2002). Außerdem werden aus dem nanostrukturierten Material geringe Mengen an Kalzium- und Phosphationen freigesetzt, die das

Knochenwachstum stimulieren. Untersuchungen haben ergeben, dass Beschichtungen, welche mit dem Sputter Verfahren hergestellt werden auch zu einer verbesserten Fixierung des Implantates im umgebenden Knochen führen (Wang et al. 1996).

Von Interesse ist, ob eine Beschichtung der Silberprothesen mit o.g. oberflächenaktiven Materialien eine zuverlässige Osseointegration der Prothesen bei guten antimikrobiellen Eigenschaften gewährleisten kann.

Die Reduzierung des Silberanteiles als zytotoxisches Argens kann als eine weitere Perspektive aufgefasst werden, Osseointegration und antimikrobielle Wirkung in einem Implantat zu vereinen. In dieser Hinsicht ist es denkbar die Implantatoberfläche nur partiell mit Silber zu beschichten. Da der Eintritt der Keime in der Regel von der Implantatschulter zur Implantatspitze hin stattfindet, könnte eine ringförmige Silberbeschichtung in der Zone wo die Bakterien eintreten eine Art Barriere bilden und trotzdem die Osseointegration gewährleisten, ähnlich wie in der Patentschrift DE 102 41 572 B4 2007 02 08 beschrieben (siehe Abb. 16b).

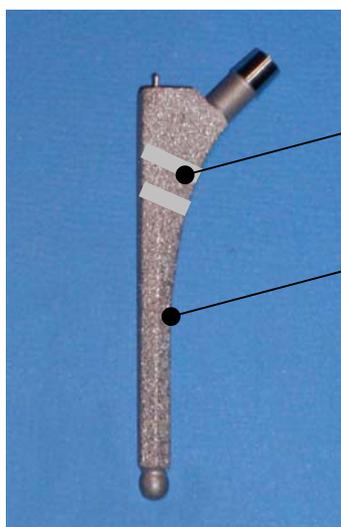


Abb 16a: Ringe mit Silberbeschichtung

Herkömmliche Titanoberfläche

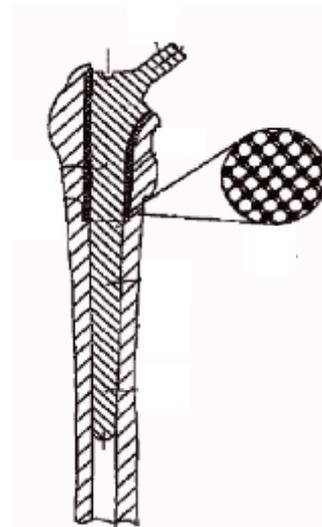


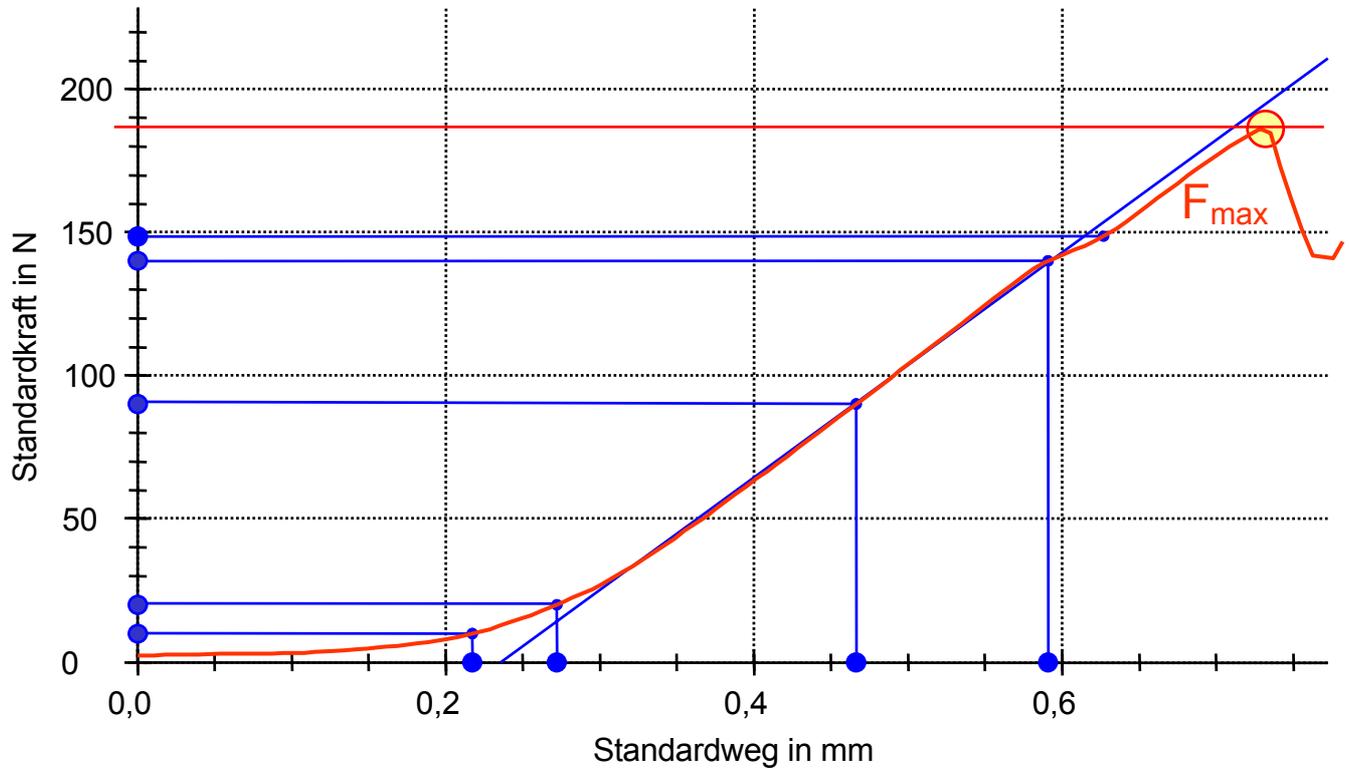
Abb. 16b:
Gitterartige Oberfläche mit Aussparungen für Materialien wie z.B. Silber

Zusammenfassend lässt sich aufgrund umfassender Literaturrecherche und Beschäftigung mit diesem Thema sagen, dass die Entwicklung neuer Biomaterialien mit den verschiedensten Eigenschaften derzeit Gegenstand

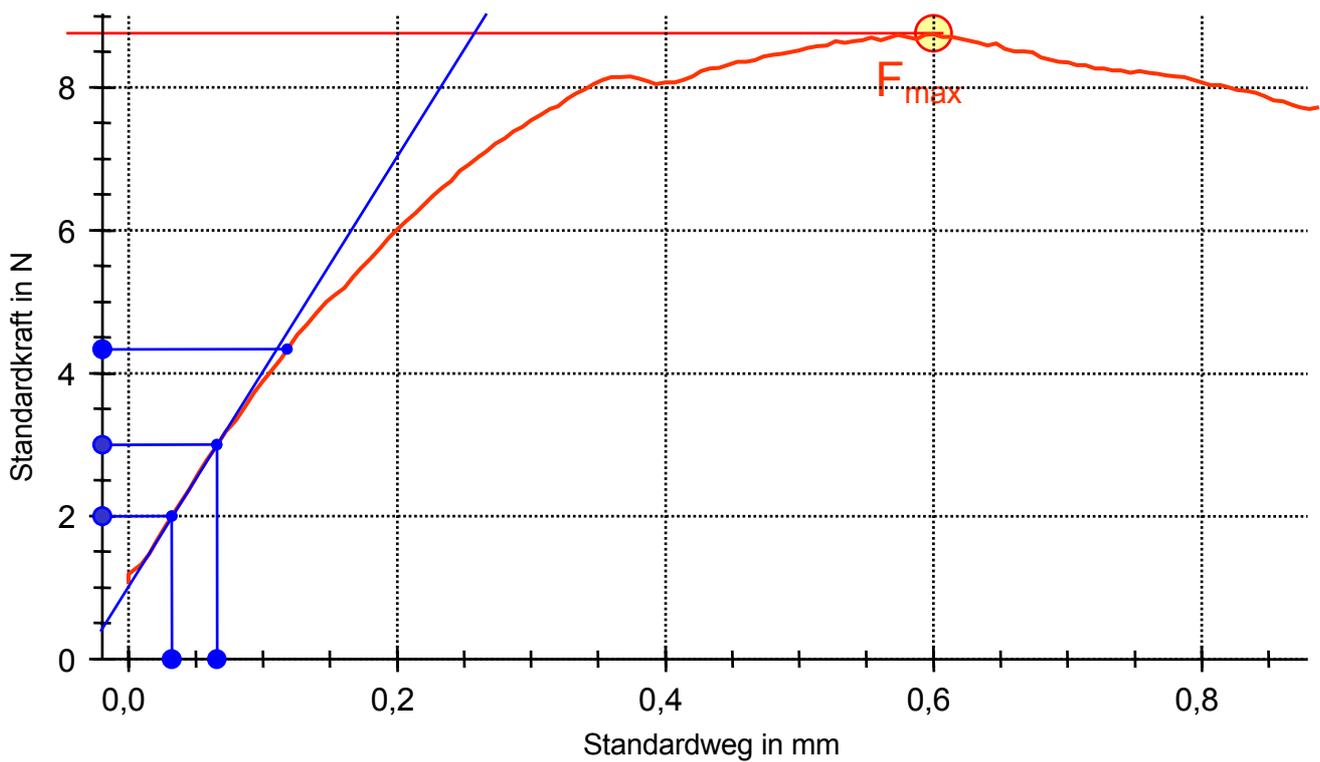
intensivster Forschung ist. Die enormen Fortschritte im Bereich der osseointegrativen Materialien seit der Erstbeschreibung durch Branemark und Albrektsson Anfang der 70er Jahre lassen auch für die Zukunft große Fortschritte erwarten. Insbesondere darauf, dass im Bezug auf das ideale Implantat antimikrobielle und osseointegrative Eigenschaften vereint werden.

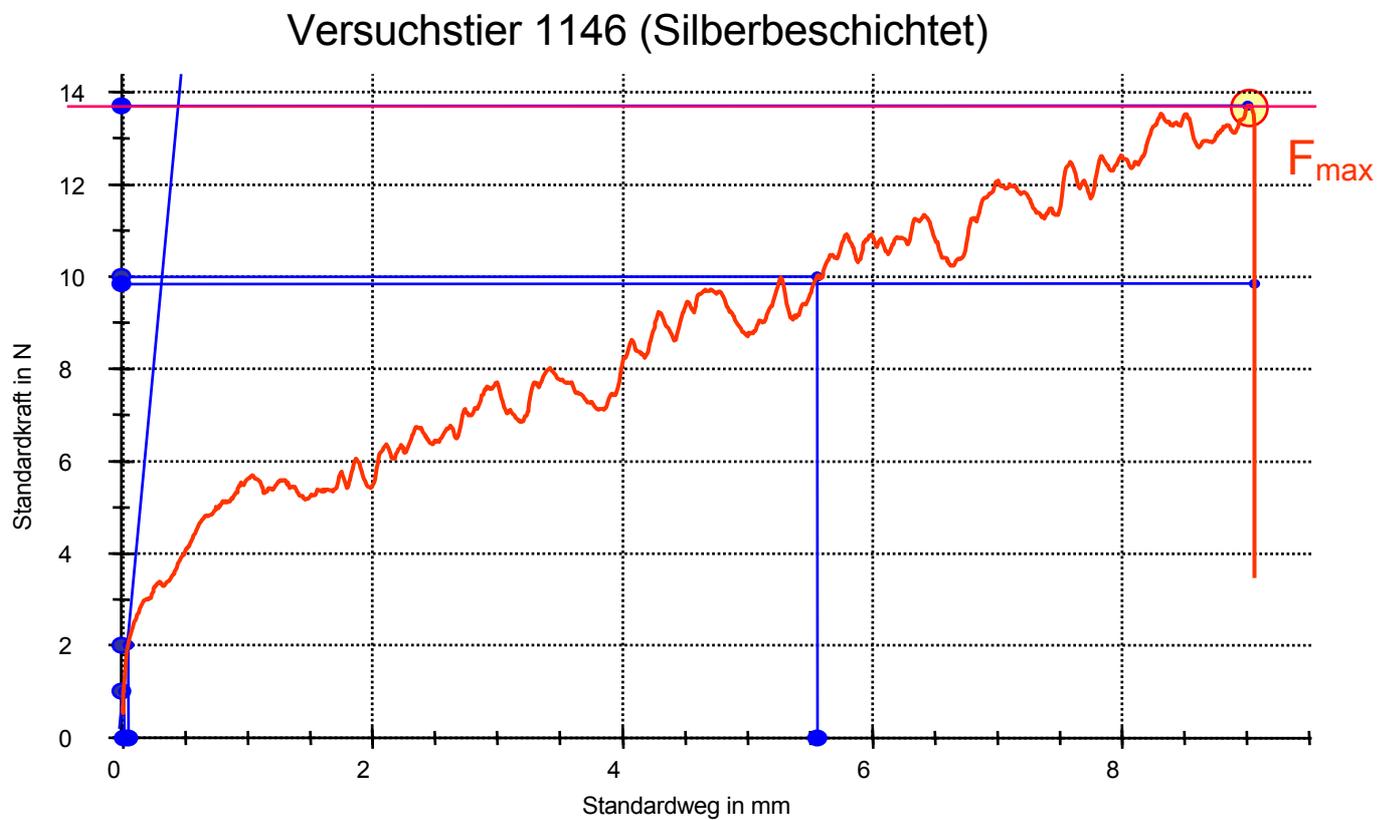
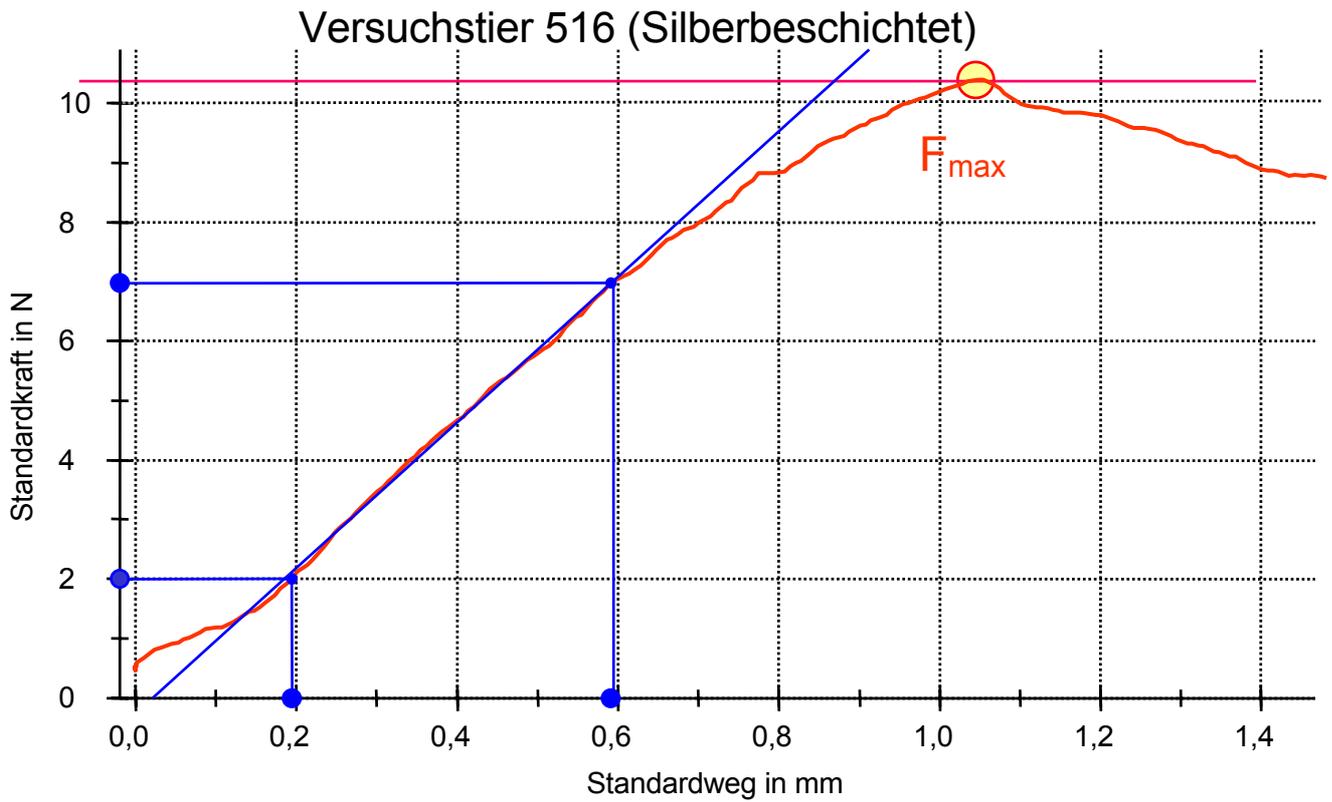
6 DIAGRAMME

Versuchstier 419 (Silberbeschichtet)

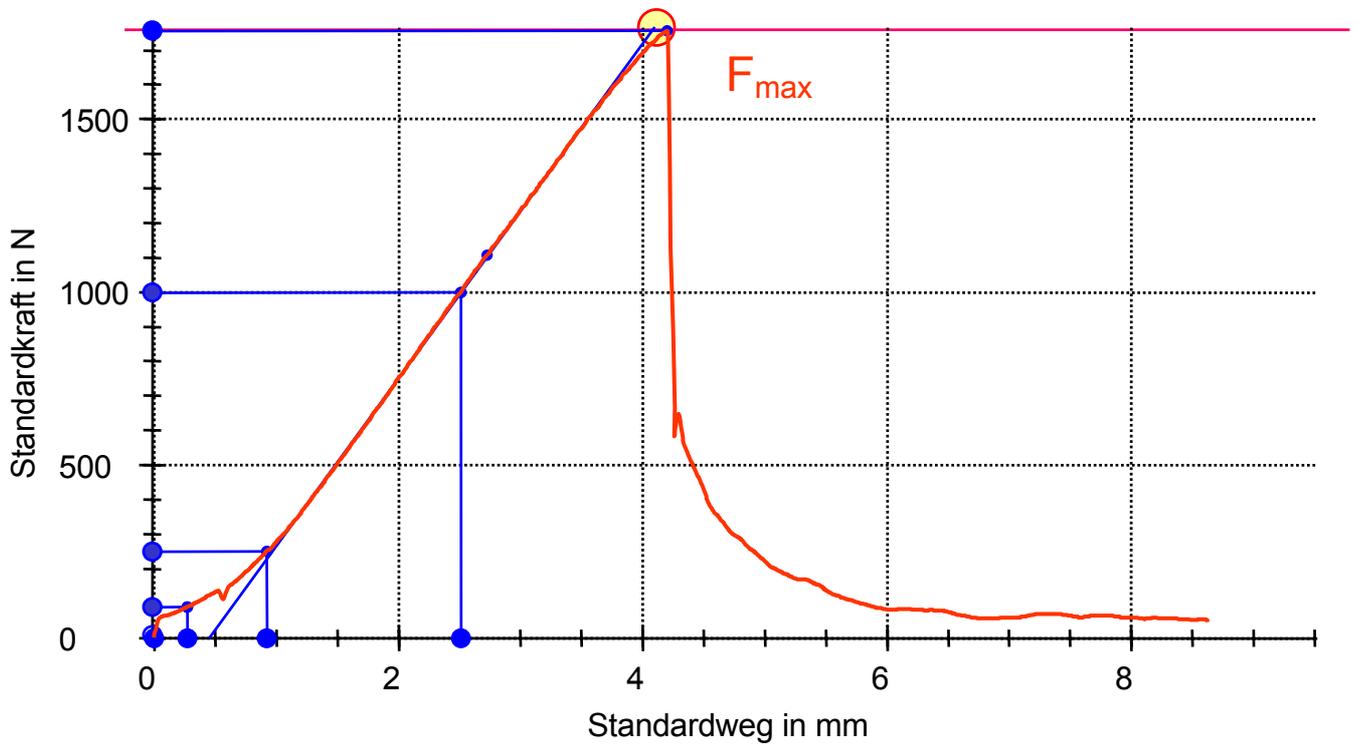


Versuchstier 551 (Silberbeschichtet)

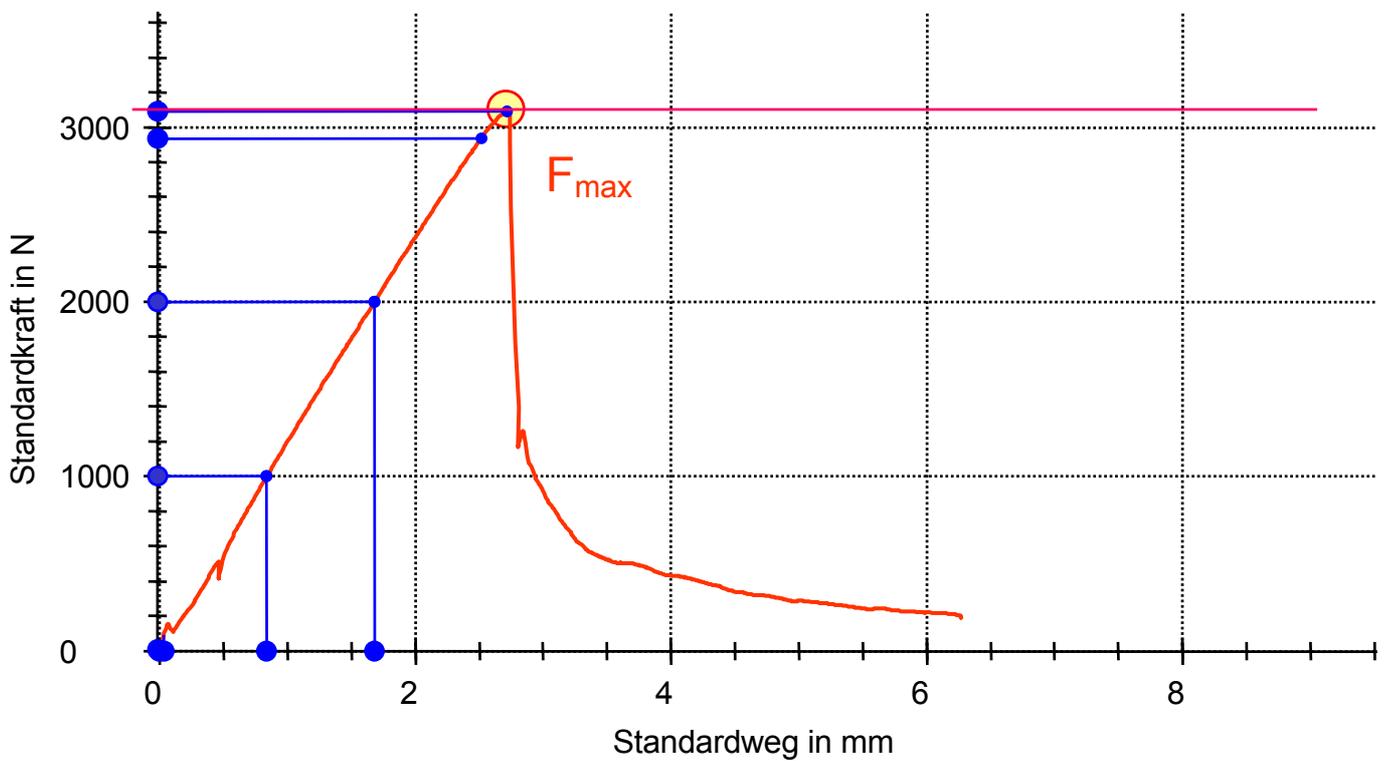




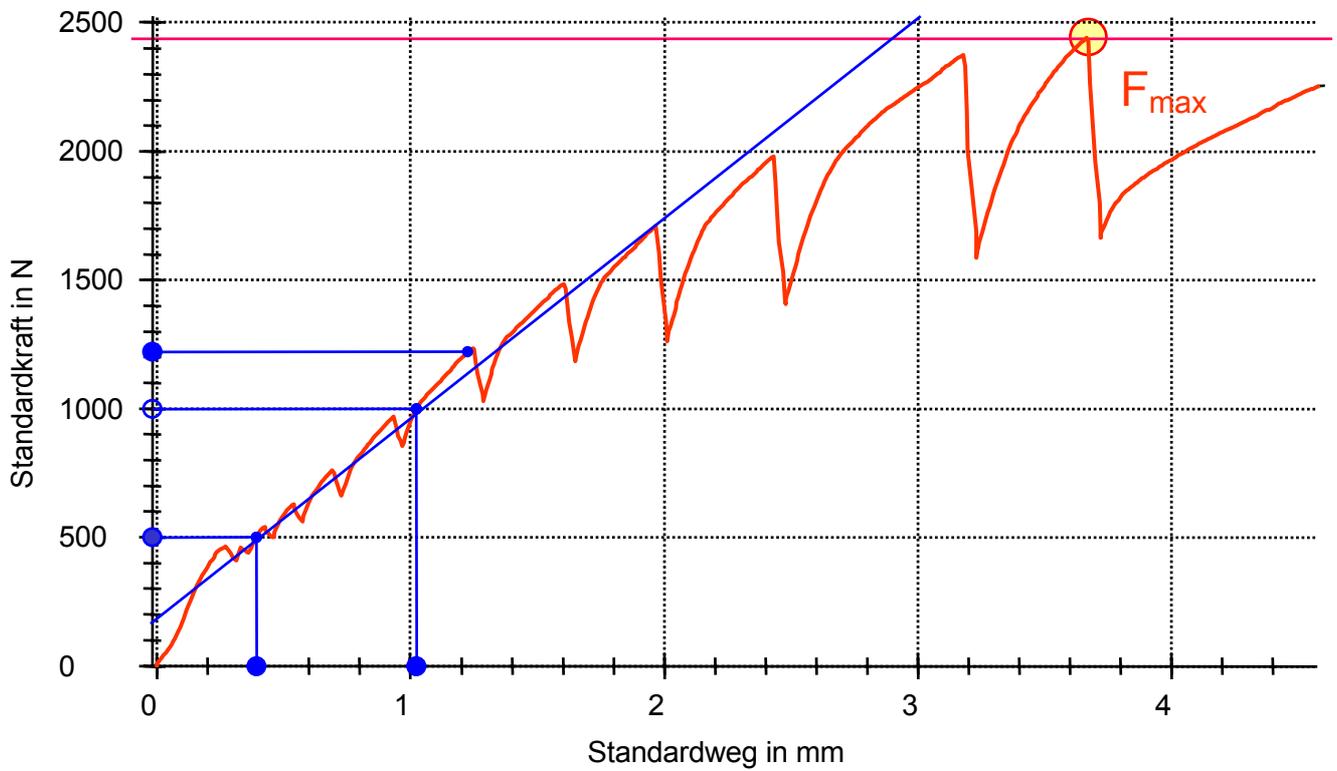
Versuchstier 1812 (Titan)



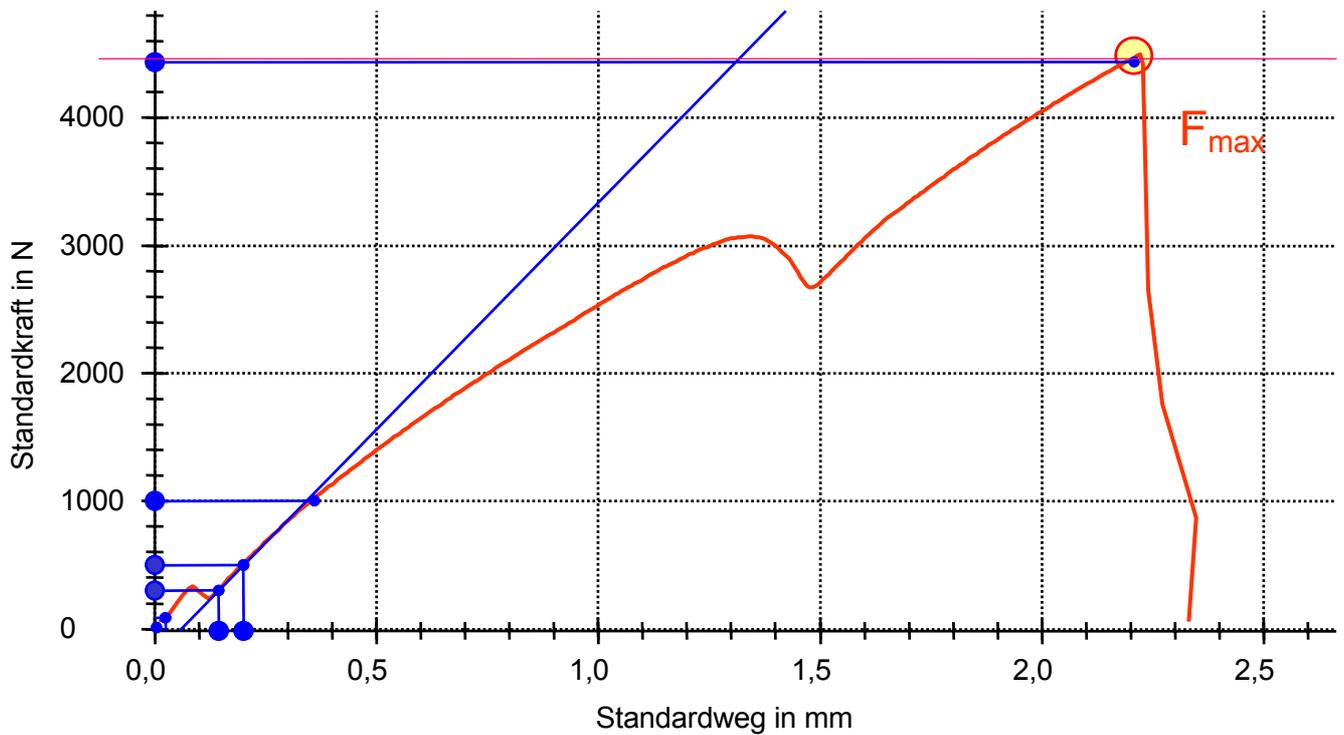
Versuchstier 406 (Titan)



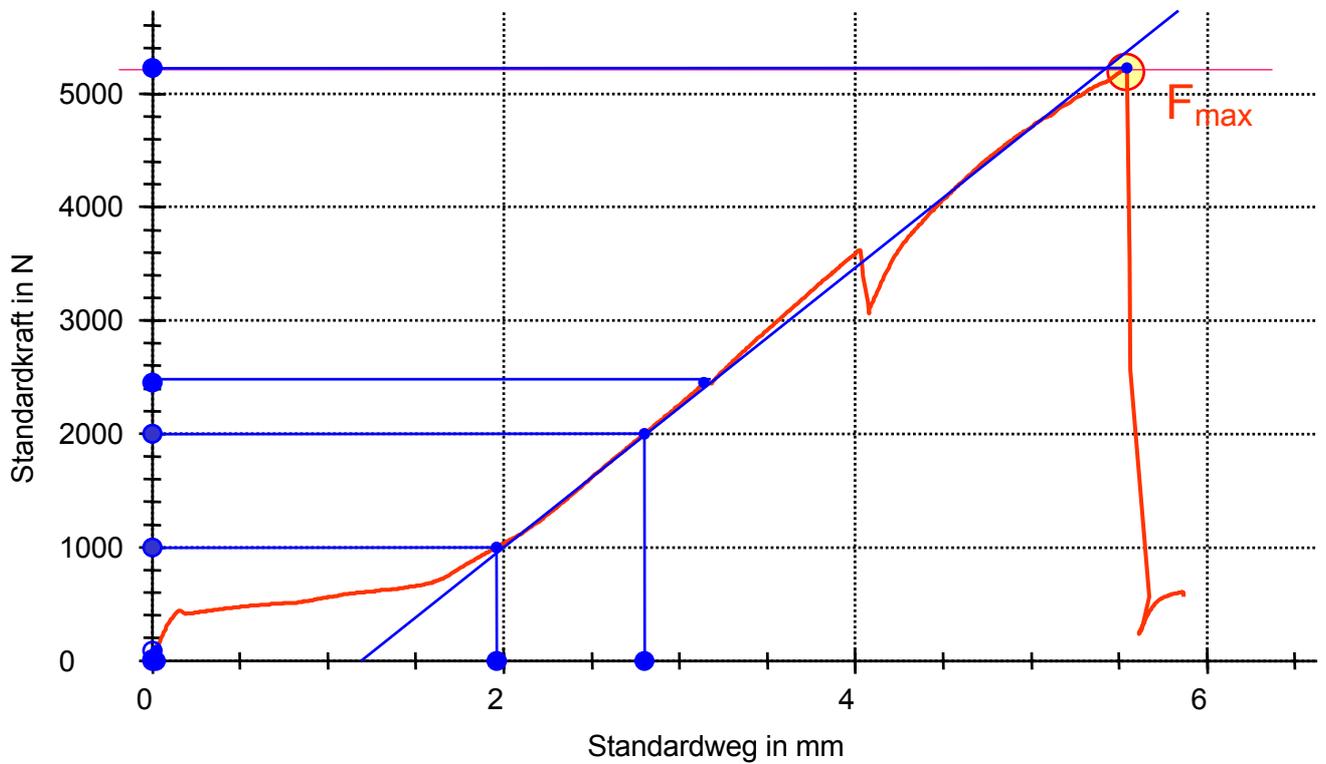
Versuchstier E (Titan)



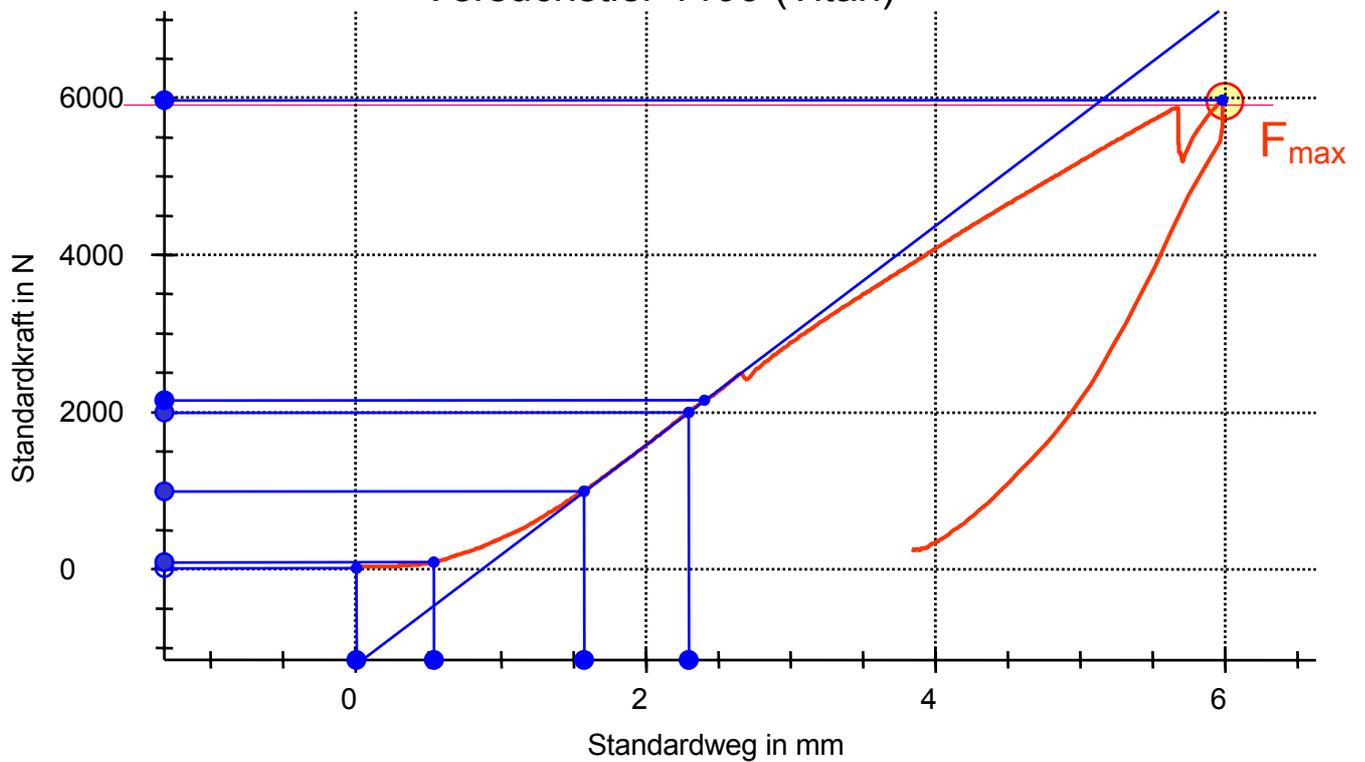
Versuchstier 498 (Titan)



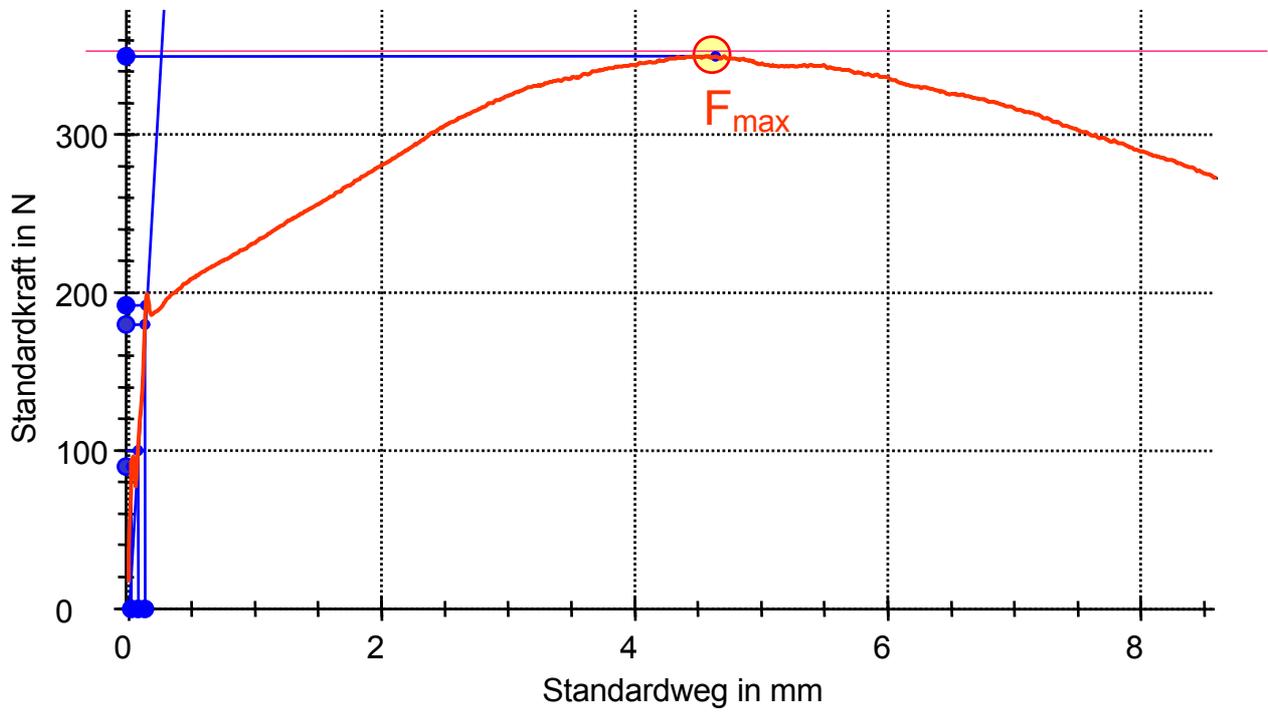
Versuchstier 820 (Titan)



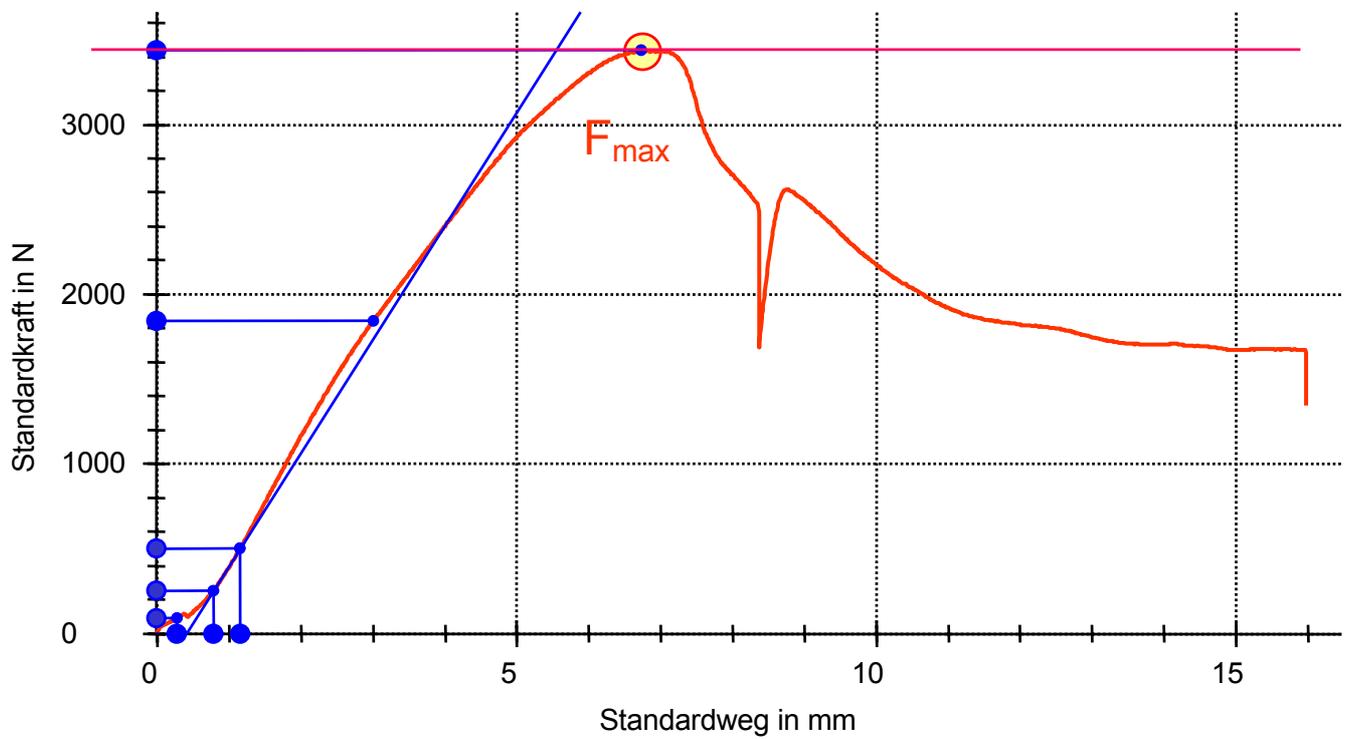
Versuchstier 1199 (Titan)



Versuchstier 249 (Titan, zementiert)



Versuchstier 713 (Titan)



7 LITERATURVERZEICHNIS

Albrektsson, T., P.-I. Branemark, H. A. Hansson u. J. Lindström (1981):

Osseointegrated titanium implants.

Acta Orthop. Scand. 52,155-170

Albrektsson, T., u. C. Johansson (2001):

Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration.

Eur. Spine J. 10 Suppl. 2, 96-101

Arlin, ML (2007 Nov):

Survival and success of sandblasted, large-grit, acid-etched and titanium plasma-sprayed implants: a retrospective study.

J Can Dent Assoc. 73(9):821.

Balasundaram G, Webster TJ. (2006 Aug):

Nanotechnology and biomaterials for orthopedic medical applications.

Nanomed. 1(2):169-76.

Bosetti M, Masse A, Tobin E, Cannas M. (2002):

Silver coated materials for external fixation devices: in vitro biocompatibility and genotoxicity.

Biomaterials;23(3):887-92.

Bowers KT, Keller JC, Randolph BA, Wick DG, Michaels CM. (2002):

Optimization of surface micromorphology for enhanced osteoblast responses in vitro.

Int J Oral Maxillofac Implants. 7(3):302-10.

Bobyn, J. D., K. K. Toh, et al. (1999):

Tissue response to porous tantalum acetabular cups: a canine model.

J Arthroplasty 14(3): 347-54.

Bolander, M. E. (1992):

Regulation of fracture repair by growth factors.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 200, 165-170

Brandt J, Bierogel C, Holweg K, Hein W, Grellmann W. (2005 Jun):

Extended push-out test to characterize the failure of bone-implant interface

Biomed Tech (Berl). 50(6):201-6

Bragg PD, Rainnie DJ.:

The effect of silver ions on the respiratory chain of Escherichia coli.

Can J Microbiol. 1974 Jun;20 (6):883–889.

Brand,J, Bierögel K, Holweg,K, Hein,W, Grellmann, W.:

Extendet push out test to characterize the failiure of bone-implant interface;

Biomed. Technik, 50 (2005), 201-206

Branemark, P.I.; Adell, R., Breine, U.; Hansson, B.O.; Lindström,J.; Ohlsson, a.:

Intra-osseus anchorage of dental prothesesl. Experimental studies.

Scand J Plast Recontr Surg 3 (1969) 81-100

Branemark, P.I.; Adell, R., Breine, U.; Hansson, B.O.; Lindström,J.; Öhmann, A:

Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience form a 10-year period.

Stockholm. Almqvist & Wwiksell (1977)

Brutel de la Riviere A, Dorsche KM, Birnbaum DE, Hacker R:

First clinical experience with a mechanical valve with silver coating.

J Heart Valve Dis 2000; 9(1): 123-129; discussion 129-130.

Catledge SA, Fries MD, Vohra YK, Lacefield WR, Lemons JE, Woodard S, Venugopalan R.

Nanostructured ceramics for biomedical implants.

J Nanosci Nanotechnol. 2002 Jun-Aug;2(3-4):293-312.

Capanna R, Morris HG, Campanacci D, Del Ben M, Campanacci M.:

Modular uncemented prosthetic reconstruction after resection of tumours of the distal femur.

J Bone Joint Surg Br 1994;76(2):178-86.

Centrella, M, T.L. Mc Carthy u. E. Canalis (1989):

Effects of transforming growth factors on bone cells.

Con. Tiss. Res. 20, 267-275

Chambers CWPC, Kabler PW (1962):

Bacterial effect of low concentrations of silver. J. Am Water Works Assoc. 54: 208-216

Cochran DL., Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R,
Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium
implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles.

Clin Oral Implants Res. 2008 Jan 3

Cortizo MC, De Mele MF, Cortizo AM.:

Metallic dental material biocompatibility in osteoblast like cells: correlation with metal ion release.

Biol Trace Elem Res. 2004 Aug;100(2):151-68.

Crockarell, J. R., A. D. Hanssen, et al. (1998):

Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty.

J Bone Joint Surg Am 80 (9):1306-13.

Davies, J.E. (1998):

Mechanisms of endosseous integration.

Int. J. Prosthodont, 11, Nr. 5, 391-401

Eitel, F., Klapp, F., Jacobson, W. & Schweiberer, L.:

Bone regeneration in animals and in man. A contribution to understanding the relative value of animal experiments to human pathophysiology.

Arch Orthop Trauma Surg 99, 59-64(1981).

Eitel, F., Seiler, H. & Schweiberer, L.:

Morphological examination of animal-experiment results: comparison with regeneration of the human bone-structure. II. Research results (author's transl).

Unfallheilkunde 84, 255-64 (1981).

Elmengaard B, Bechtold JE, Søballe K.:

In vivo effects of RGD-coated titanium implants inserted in two bone-gap models.

J Biomed Mater Res A. 2005 Nov 1;75(2):249-55.

Engh CA, Bobyn JD, Glassman AH.:

Porous-coated hip replacement. The factors governing bone ingrowth, stress shielding, and clinical results.

J Bone Joint Surg Br 1987;69(1):45-55.

Flecknell, P.:

Laboratory Animal Anesthesia. Academic Press, 2nd Edition

Goldring SR, Schiller AL, Roelke M, et al. (1983):

The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis.

J Bone Joint Surg 65A:575-584.

Golubovich, V.N., and Rabotnova, I.L.:

Kinetics of growth inhibition in *Candida utilis* by silver ions,
Microbio., 43, 948, 1974.

Hacking, S. A., J. D. Bobyn, et al. (1999):

The osseous response to corundum blasted implant surfaces in a canine hip model. *Clin Orthop* (364): 240-53.

Hardes J, Streitburger A, Ahrens H, Nusselt T, Gebert C,
Winkelmann W, Battmann A, and Gosheger G.:

The influence of elementary silver versus titanium on osteoblasts. Behaviour in vitro using human osteosarcoma cell lines
Hindawi Publishing Corporation *Sarcoma* Volume 2007, Article ID 26539, 5 pages

Hardes J, Ahrens H, Gebert C, Streitbuenger A, Buerger H, Erren M, Gonsel A, Wedemeyer C, Saxler G, Winkelmann W, Gosheger G.:

Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials*. 2007 Jun;28(18):2869-75. Epub 2007 Mar 3.

Harris LG, Meredith DO, Eschbach L, Richards RG.:

Staphylococcus aureus adhesion to standard micro-rough and electropolished implant materials.

J Mater Sci Mater Med 2007.

Harvey, E. J., J. D. Bobyn, et al. (1999):

Effect of flexibility of the femoral stem on bone-remodeling and fixation of the stem in a canine total hip arthroplasty model without cement.

J Bone Joint Surg Am 81(1): 93-107.

Haynes DR, Rogers SD, Hay S, et al. (1993):

The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles.

J Bone Joint Surg 75A:825-834

Herren, T., W. Remagen u. R. Schenk (1987):

Histologie der Implantat-Knochengrenze bei zementierten und nicht-zementierten Endoprothesen.

Orthopäde 16, 239-251

Horikoshi M, Macaulay W, Booth RE, Crossett LS, Rubash HE (1994):

Comparison of interface membranes obtained from failed cemented and cementless hip and knee prostheses. C1

Orthop 309: S. 69-87.

Hosenfeld, M. (1938):

Chemikerzeitung 62 (3): 20

Ilyas, I., Pant, R., Kurar, A., Moreau, P. & Younge, D.:

Modular megaprosthesis for proximal femoral tumors.

International Orthopaedics 2002,170-173 (2002).

Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, Hallab NJ, and Giant TB (2001):

Osteolysis: Basic Science.

Clin Orthop and related Res 393, 5. 71-77

Jasty M, Maloney WJ, Bragdon CR, O'Connor DO, Haire T, Harris WH.:

The initiation of failure in cemented femoral components of hip arthroplasties.

J Bone Joint Surg Br 1991;73(4):551-8.

Jensen TB, Bechtold JE, Chen X, Søballe K.:

Systemic alendronate treatment improves fixation of press-fit implants: a canine study using nonloaded implants.

J Orthop Res. 2007 Jun;25(6):772-8.

Jones LC, Frondoza C, Hungerford DS (1999):

Immunohistochemical Evaluation of Interface Membranes from failed cemented and uncemented Acetabular Components.

J Biomed Mater Res (Appl Biomater) 48: 889-898

Kolter R., Sakuragi Y.:

Quorum-sensing regulation of the biofilm matrix genes (pel) of *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol. 2007 Jul;189(14):5383-6. Epub 2007 May 11.

Lind, M. (1998):

Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteomies, and implant fixation.

Acta Orthop. Scand. 69, Suppl. Nr. 283, S.5

Linder, L., A. Carlsson, L. Marsal, L. M. Bjuersten u. P.-I. Branemark (1988):

Clinical aspects of osseointegration in joint replacement.

J. Bone Joint Surg. 70B, 550-555

Lombardi AV Jr, Berend KR, Mallory TH.:

Hydroxyapatite-coated titanium porous plasma spray tapered stem: experience at 15 to 18 years.

Clin Orthop Relat Res. 2006 Dec;453:81-5.

Marcellin-Little, D. J., B. A. DeYoung, et al. (1999):

Canine uncemented porous-coated anatomic total hip arthroplasty:

Maistrelli, G. L., N. Mahomed, et al. (1993):

Functional osseointegration of hydroxy apatite-coated implants in a weight bearing canine model. *J Arthroplasty* 8(5): 549-54.

Marx, R. E., u. A. K. Garg (1998):

Bone structure, metabolism, and physiology: its impact on dental implantology. Review.

Implant Dent. 7, Nr. 4, 267-276.

Matewski D, Szymkowiak E, Gumański R, Puchała J, Sniegowski M.:

Outcome of total hip replacement in rheumatic arthritis.

Ortop Traumatol Rehabil. 2005 Dec 30;7(6):633-8

Miller W (1889):

Mikroorganismen der Mundhöhle.

Verh Dtsch Odont Ges 1 (H. 2)

Mohan, S., u. D. J. Baylink (1991):

Bone growth factors.

Clin. Orthop. 263, 30-48

Mohanty M (1996):

Cellular basis for failure of joint prosthesis.

Biomed Mater Eng 6:165-1

Moroni, A., V. L. Caja, et al. (1994):

Histomorphometry of hydroxyapatite coated and uncoated porous titanium bone implants.

Biomaterials 15 (11): 926-30.

Morscher, E. W. (1991):

Biological Fixation in Total Hip Replacement.

in: W. Küssowetter (Hrsg.): Noncemented Total Hip Replacement. Internationales Symposium Tübingen,

Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 48-60

Nakase, T., S. Nomura, H. Yoshikawa, J. Hashimoto, S. Hirota, Y. Kitamura, S. Oikawa, K. Ono u. K. Takaoka (1994):

Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing.

J. Bone Miner. Res. 9, 651-659

Nägeli, C.v. (1893):

Neue Denkschr. Allg. schweiz. Ges. Naturw. 33(I)

Ozeki K, Yuhta T, Aoki H, Nishimura I, Fukui Y.:

Push-out strength of hydroxyapatite coated by sputtering technique in bone.

Biomed Mater Eng. 2001;11(1):63-8

Phol, Y., G. Joos, et al. (1995):

Der Hund als Modell für die zahnärztliche Implantologie.

Acta Chir. Austriaca Supplement 117.

Reddi, A. H., S. Wientoub u. N. Muthukumaran (1987):

Biologic principles of bone induction.

Orthop. Clin. North. Am. 18, 207-212

Renard, A. J. et al.:

The saddle prosthesis in pelvic primary and secondary musculoskeletal tumors: functional results at several postoperative intervals.

Arch Orthop Trauma Surg 120, 188-94 (2000).

Revell PA, al-Saffar N, Kobayashi A. (1997):

Biological reaction to debris in relation to joint prostheses.

Proc Inst Mech Eng H1;211:5.187-97.

Ritschl P, Capanna R, Helwig U, Campanacci M, Kotz R.:

KMFTR (Kotz Modular Femur Tibia Reconstruction System) modular tumor endoprosthesis system for the lower extremity.

Z Orthop Ihre Grenzgeb 1992;130(4):290-3.

Rodney M. Donlan:

Biofilms and device-associated infections. Emerging infectious diseases.

Bd. 7, Nr. 2, 2001, ISSN 1080-6040, PMID 11294723, S. 277–281

Sandberg, M. M. (1991):

Matrix in cartilage and bone development: current views on the function and regulation of major organic components.

Ann. Med. 23, Nr. 3, 207-217

Santavirta S, Hoikka V, Eskola A, et al. (1990):

Aggressive granulomatous lesions in cementless total hip arthroplasty.

J. Bone Joint Surg 72B, S. 980-984

Schenk, R. K., u. D. Buser (1998):

Osseointegration: a reality.

Periodontol. 2000, 17, 22-35

Schneider GB, Perinpanayagam H, Clegg M, Zaharias R, Seabold D, Keller J, Stanford C.:

Implant surface roughness affects osteoblast gene expression.

J Dent Res. 2003 May;82(5):372-6.

Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M.:

Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review.

Injury 2006;37 Suppl 2:S105-12.

Steflik, D. E., R. S. Corpe, F. T. Lake, T. R. Young, A. L. Sisk, G. R. Parr, P. J. Hanes u. D. J. Berkery (1998):

Ultrastructural analyses of the attachment (bonding) zone between bone and implanted biomaterials.

J. Biomed. Mater. Res. 39, 611-620

Takagi M, Santavirta S, Ida H, Ishii M, Take I, Niissalo S, Ogino T,1 and Konttinen YT (2001):

High-Turnover Periprosthetic Bone Remodeling and Immature Bone Formation Around Loose Cemented Total Hip Joints.

J OF bone and Mineral Res 16 (1):79-88

Thiele H, Wolf K (1899):

Arch Hyg 34

Thull, Glückerman, Ewald, Gbureck (2004)

Antimicrobial titanium/silver PVD coatings on titanium

Biomed Eng Online. 2006 Mar 24;5:22

Tweden KS, Cameron JD Razzouk AJ, Holmberg WR, Kelly SJ (1997):

Biocompatibility of silver-modified polyester for antimicrobial protection of prosthetic valves j.

Heart Valve Diss 6:677-685

von Eiff C, Jansen B, Kohnen W, Becker K.:

Infections associated with medical devices: pathogenesis, management and prophylaxis.

Drugs 2005;65(2):179-214.

Voutzoulis S, Demetris N, Kyriazoglou I, Lekkas D.:

Limb salvage surgery in primary bone tumors. The Saint Savvas experience in 52 patients.

Acta Orthop Scand Suppl 1997;275:101-2.

Wang C, Zhang QQ, Ren L, Liu LR, Wen XJ, Liu YH, Zhang XD.

Porous hydroxyapatite reinforced with collagen protein.

Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 1996 Nov;24(6):693-702.

Wirganowicz PZ, Eckardt JJ, Dorey FJ, Eilber FR, Kabo JM.:

Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients.

Clin Orthop 1999(358):64-74.

Witjes S, Schrier JC, Gardeniers JW, Schreurs BW.:

Complications within two years after revision of total hip prostheses

Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Sep 1;151(35):1928-34.

Yao J, Glant TT, Lark MW, et al. (1995):

The potential role of fibroblasts in periprosthetic osteolysis: Fibroblast response to titanium particles.

J Bone Miner Res 10:1417-1427

Yee, A. J., K. Protzner, et al. (2000):

"Cementless acetabular fixation in total hip arthroplasty using polyglycolide-lactide screws: an in vivo canine study."

J Arthroplasty 15(4): 496-504

Ziegler G, Heidenau F, Mittelmeier W, Detsch R, Haenle M, Stenzel F, Gollwitzer, A novel antibacterial titania coating: metal ion toxicity and in vitro surface colonization.

J Mater Sci Mater Med. 2005 Oct;16(10):883-8

Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA.:

Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect.

J Clin Invest 1984;73(4):1191-200.

8. DANKSAGUNG

Bei Herrn Prof. Dr. med. Georg Gosheger möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die Anregung des interessanten Themas und seine begleitende freundliche Beratung und konstruktive Unterstützung in allen Belangen.

Klinikdirektor Prof. Dr. med. Winfried Winkelmann danke ich für die Ermöglichung dieses aufwendigen Projektes in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Michael Raschke bedanken für die Bereitstellung der biomechanischen Gerätschaften des Forschungslabors der Unfallchirurgischen Klinik.

Gleichermaßen möchte ich mich herzlich bei PD. Dr. med. Jendrik Harges und Dr. med. Helmut Ahrens für die vorbildliche Betreuung und die hervorragende Kompetenz bedanken. Von unserem montäglichen Journal-Club werde ich noch lange zehren.

Dank gebührt Herrn M. Sc. Dipl.-Ing. (FH) Steffen Schanz für die tatkräftige Unterstützung bei den Versuchen.

Den Firmen Implantcast, Ethicon, Aventis und Biomet Merck danke ich für die kostenlose Überlassung der Implantate und OP-Materialien.

Meinen Eltern Renate Welz geb. Rosenow
und Reinhard Welz sowie meinen beiden
Großmüttern Luise Welz und Ilse Rosenow
in Dankbarkeit gewidmet.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Christian Welz
Geburtsdatum: 13.06.1971
Geburtsort: Beckum
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schulbildung:

1978-1982: Grundschule Beckum
1982-1991: Albert-Magnus-Gymnasium Beckum, Abitur
1992: Ausbildung zum Rettungsassistenten

Hochschulausbildung:

1998-2004: Studium der Zahnmedizin an der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt/Main
2004: Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

1992-1993: Zivildienst als Rettungsassistent beim DRK
Beckum
1993: Rettungsassistent Berufsfeuerwehr Hamm
1994-2005: Rettungsassistent Johanniter Unfall Hilfe Bad
Nauheim
2005-2007: Tätigkeit als Vorbereitungsassistent
2007: Angestellter Zahnarzt bei Dr. Bolz, Ahlen

Beckum, den 19.02.2008

Christian Welz

10 Anhang (Versuchsgenehmigung)

ENTWURF
 Dateiname: N:\TIERVERS\G-10-2000\FWD
 Erstellt am 09.03.00
 Bearbeiter: Spölming



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster · 48128 Münster

1. Gegen Empfangsbekanntnis

Herrn
 Dr. med. Georg Gosheger
 Klinik und Poliklinik für
 Allgemeine Orthopädie der
 Westf. Wilhelms-Universität Münster
 Albert-Schweitzer-Straße 33
 48129 Münster

Dienstgebäude
 Domplatz 1-3
 Telefon: (0251) 411-0
 Durchwahl: 2110
 Zimmer: 431
 Frau Möllers
 Aktenzeichen
 23.0835.1.0 (G 10/2000)

10. März 2000

10. März 2000

Betr.: Tierschutz;
 hier: Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Bezug: Ihr Antrag vom 10.01.2000, hier eingegangen am
 13.01.2000

G e n e h m i g u n g s b e s c h e i d :

Sehr geehrter Herr Dr. Gosheger,

gemäß § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I. S. 1105) wird Ihnen die Genehmigung zur Durchführung nachstehenden Versuchsvorhabens erteilt:

Antibiotische Silberoberfläche auf Tumorprothesen (Kurzbezeichnung)

Leiter des Versuchsvorhabens und sein Stellvertreter sind:

Herr Prof. Dr. med. W. Winkelmann Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Westf. Wilhelms-Universität Albert-Schweitzer-Straße 33 48129 Münster	Herr Dr. med. Georg Gosheger Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Westf. Wilhelms-Universität Albert-Schweitzer-Straße 33 48129 Münster
---	--

Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411-3300
 e-mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de ● X-400: C=de, A=dbp, P=dvs-nrw, O=bezreg-muenster, S=poststelle ● Telefax (0251) 411-2525
 Konten der Regierungshauptkasse Münster:
 Landeszentralbank Niederlassung Münster BLZ: 400 000 00 Konto: 40 001 520
 Westdeutsche Landesbank Girozentrale Münster BLZ: 400 500 00 Konto: 61 820
 Öffentliche Verkehrsmittel - Buslinien 1 . 5 . 6 . 17 bis Haltestelle Prinzipalmarkt und 2 . 10 . 11 . 14 . 21 . 64 bis Domplatz



Bezirksregierung Münster

Bezirksregierung Münster • 48128 Münster

Herrn
 PD Dr. Georg Gosheger
 Klinik und Poliklinik für
 allgemeine Orthopädie
 Universitätsklinikum Münster
 Alberg – Schweitzer, - Str. 33

48149 Münster

Dienstgebäude:
 Domplatz 6-7
 48143 Münster
 Telefon: 0251 411-0
 Durchwahl: 411-2104
 Telefax: 411-2115
 Raum: C 211
 Auskunft erteilt:
 Dirk Skoff
 E-Mail:
 Dez50@bezreg-muenster.nrw.de
 Aktenzeichen:
 50.0835.1.0 (G 40/2003)

6. Juni 2005

Tierschutz

Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren

Verlängerung des Tierversuchs:

„**Osteointegrative Eigenschaften einer Silberoberfläche auf einer Hüftendoprothese**“ (Kurzbezeichnung)

Antrag auf Verlängerung von Prof. Dr. Fehr vom 14.04.2005

Sehr geehrter Herr Dr. Gosheger,

gem. § 8 Tierschutzgesetz (TierSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105) verlängere ich auf Ihren Antrag hin die Genehmigungsdauer für die Durchführung des o.a. Versuchsvorhabens bis zum **31.03.2006**.

Die Verlängerung kann jeweils nur über einen Zeitraum von einem Jahr ausgesprochen werden. Der nächste Antrag auf Verlängerung kann bereits im November/Dezember diesen Jahres gestellt werden.

Mit freundlichen Grüßen

im Auftrag

Dr. Piontkowski

E-Mail: poststelle@bezreg-muenster.nrw.de
 Internet: www.bezreg-muenster.nrw.de
 Grünes Umweltschutztelefon: (0251) 411 - 3300
ÖPNV - Haltestellen:
 Domplatz, Linien 2, 10, 11, 12, 14, 20
 Raphaelsklinik, Linien 2, 10, 11, 12 (Haus K)
 Albrecht-Thaer-Straße, Linie 17 (Haus N)
 Hauptbahnhof, ca. 100 m zu Fuß (Haus S)

Konten der Landeskasse	Deutsche Bundesbank - Filiale Münster	WestLB AG Münster
BLZ:	400 000 00	400 500 00
Konto:	40 001 520	61 820
IBAN:	DE34 4000 0000 0040 0015 20	DE65 4005 0000 0000 0618 20
BIC:	MARKDEF1400	WELADEF3M



Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen

LANUV NRW, Postfach 10 10 52, 45610 Recklinghausen

Herrn
PD Dr. Georg Gosheger
Klinik und Poliklinik für
Allgemeine Orthopädie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Tierschutz

Verlängerungsanzeige zu genehmigungspflichtigen Versuchsvorhaben
gem. § 8 Tierschutzgesetz
Ihr Antrag vom 23.03.2007 - **G 40/2003** -

Sehr geehrter Herr PD Dr. Gosheger,

antragsgemäß verlängere ich das o. g. Versuchsvorhaben mit dem Titel
„ Kurzbezeichnung: Osteointegrative Eigenschaften einer Silberoberfläche auf
einer Hüftendoprothese“ aufgrund der besonderen Umstände letztmalig bis
zum 31.10.2007.

Dieses Schreiben ist Bestandteil der Genehmigungsverfügung der
Bezirksregierung Münster vom 12.06.2003.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Hieronymus
(Dr. Hieronymus)

Auskunft erteilt:
Frau Dr. Hieronymus
Direktwahl 02931/82-2185
Fax 02361/305-786
poststelle@lanuv.nrw.de

Aktenzeichen
9.93.2.10.36.07
bei Antwort bitte angeben
Ihre Nachricht vom: 23.03.2007
Ihr Aktenzeichen:

Datum: 11.04.2007

Hauptsitz:
Leibnizstraße 10
45659 Recklinghausen
Telefon 02361 305-0
Fax 02361 305-215
poststelle@lanuv.nrw.de
www.lanuv.nrw.de

Dienstgebäude:
Hauptsitz Recklinghausen

Öffentliche Verkehrsmittel:
Ab Hbf Recklinghausen mit Bus
236 bis Haltestelle
"Siemensstraße" oder mit Bus
SB20 bis Haltestelle
"Blitzkuhlenstraße" und 15 Min.
Fußweg

Bankverbindung:
Landeskasse Düsseldorf
Konto-Nr.: 41 000 12
West LB AG
(BLZ 300 500 00)
BIC-Code: WELADED
IBAN-Code: DE 41 3005
0000 0004 1000 12