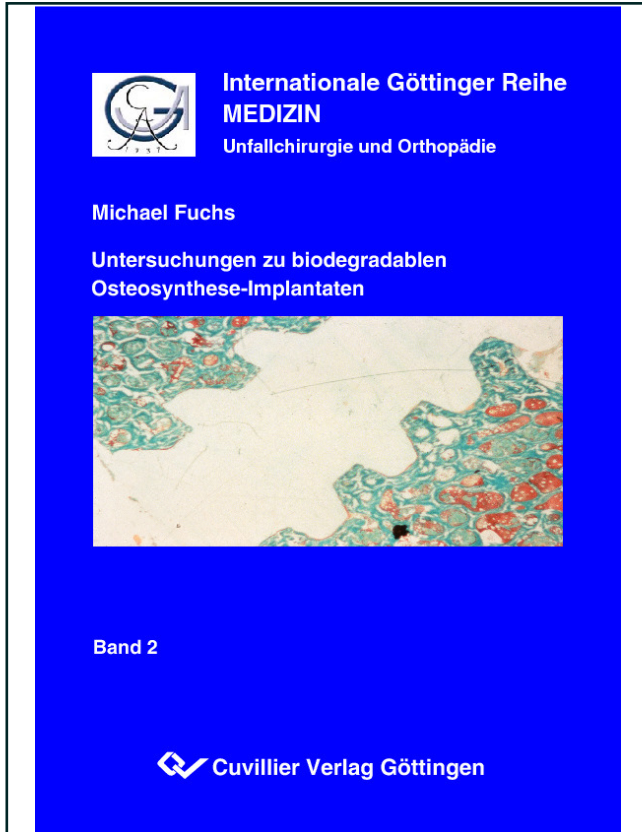




Michael Fuchs (Autor)  
**Untersuchungen zu biodegradablen Osteosynthese-  
Implantaten**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2014>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# **1. Einleitung**

## **1.1 Einführung in die Problemstellung**

Verletzungen und Zerstörungen des Knochens bedurften seit jeher einer Versorgung. Über viele Jahrhunderte standen jedoch nur Krücken oder hölzerne Prothesen zur Verfügung. Erst in den letzten Jahrzehnten gelang es, durch die Entwicklung geeigneter Werkstoffe zur Herstellung von Osteosynthese-Implantaten (Metalle, Kunststoffe, Keramiken, usw.) sowie die Vervollkommnung der Operationsverfahren die körpereigenen Selbstheilungskräfte entscheidend zu unterstützen (Van der Elst et al. (1991), Katthagen (1986)). So wurde es möglich, nach operativer Versorgung von Knochenverletzungen unter anatomischen und funktionellen Gesichtspunkten gute Ergebnisse zu erzielen.

Bei den heute üblichen Implantaten für die operative Stabilisierung gebrochener oder zerstörter Knochen handelt es sich um Platten, Schrauben, Drähte, Marknägel, äußere Fixationssysteme (Fixateur externe) und Prothesen unterschiedlicher Größe, Konfiguration und Designs. In der Regel sind sie aus rostfreiem Stahl, Reintitan oder Titanlegierungen hergestellt. Ihre Funktion besteht darin, nach einer Kontinuitätsunterbrechung des Knochens, z. B. bei einer Fraktur mit resultierender Instabilität, nach erfolgter operativer Einrichtung der Knochenfragmente die Instabilität im Gesamtgefüge des Knochens so lange zu kompensieren, bis nach erfolgter Heilung des Knochens dieser aus sich heraus den funktionsdynamischen Belastungen standhält. Mit der sicheren Heilung des Knochens meistens nach 8 - 16 Wochen hat das Osteosynthese-Implantat seine Aufgabe erfüllt, ist überflüssig geworden und könnte entfernt werden.

Implantate aus rigiden Materialien haben allerdings einige entscheidende Nachteile:

- Metallimplantate unterliegen der Korrosion. Die lokale Freisetzung von Ionen in die Implantatumgebung begünstigt besonders bei rostfreiem Stahl gegenüber Reintitan, das eine gute Korrosionsresistenz besitzt und dessen Reaktionsprodukt

als Titanoxyd zwar im Gewebe löslich ist, aber nicht in Ionen zerfällt, das Auftreten entzündlicher und sogar toxischer Reaktionen (Gogolewski (1990), Törmälä et al. (1991)). Der Patient ist dadurch hinsichtlich einer Sensibilisierung gegenüber entsprechenden Metallen gefährdet. Hier sind besonders die Kobalt-Crom-Nickel-Legierungen zu nennen. Daraus können sich immunologische Reaktionen auf das Implantatmaterial ergeben (Hofmann (1990), Lob (1990)). Wenngleich die gute Biokompatibilität von Vanadium enthaltenden Titanlegierungen belegt ist (Goldring et al. (1990), Kanematu et al. (1990), Lowenberg et al. (1991)), läßt sich dennoch bei langer Exposition durch Schwermetallionen eine Zell- und Gewebeschädigung nicht gänzlich ausschließen (Kawahara und Nakamura (1968), Chakraborty et al. (1998)). Niob oder Tantal enthaltende Titanlegierungen könnten bezüglich der Organverträglichkeit Vorteile aufweisen (Vecsei et al (1995)).

- Der Elastizitätsmodul von rostfreiem Stahl ist 7-10mal höher als der des kortikalen Knochens. Selbst bei den neuerdings viel propagierten Titanlegierungen ist es noch dreimal höher (ACER-Produktinformation, Entenmann (1990)). Da es unter einer derartigen rigiden Osteosynthese an natürlicher Stimulation der Knochenregeneration durch Belastung mangelt, wird in der Literatur diskutiert, daß dies zu verstärktem lokalen Knochenabbau mit Ausdünnung der kortikalen Knochenstruktur und verminderter Knochenneubildung im Frakturbereich führt (Axelson et al. (1988), Smitt und Polistina (1969), Hofmann (1995), Laftman et al. (1989), Woo et al. (1976), Woo et al. (1977)). Diesen Vorgang bezeichnet man als „stress-protection“. Während eine frühe temporäre Osteoporose als Folge einer gestörten Blutzirkulation unter einem Implantat für den Fall z.B. einer großen Plattenauflagefläche diskutiert wird, ergibt sich als Langzeiteffekt unter dem belassenen Osteosynthese-Implantat über die Frakturheilung zeitlich hinausreichend eine diffuse Schwächung der Knochenstruktur (Törmälä et al. (1991)). Nach Entfernung des Osteosynthese-Implantates besteht dann trotz Knochenheilung ein erhöhtes Risiko für eine Refrakturierung (Brinker et al. (1984)).
- Ein weiterer operativer Eingriff zur Entfernung der Mehrzahl der Osteosynthese-Implantate erscheint aus o.g. Gründen unumgänglich (Hofmann (1995)). Dieser Zweiteingriff bringt für den Patienten ein erneutes operatives und anästhesiologisches Risiko mit sich und bedeutet für die Solidargemeinschaft aufgrund der erneuten Operation und der durch sie verursachten Morbidität zusätzliche finanzielle Kosten.
- Bei einer Osteosynthese im Gelenkbereich mit z.B. Refixation osteochondraler Fragmente darf das Implantat die Knorpeloberfläche nicht überragen, um eine sekundäre Schädigung der korrespondierenden Gelenkfläche zu vermeiden. Durch Volumenabnahme des Gelenkknorpels im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses kann ein anfangs im Knorpelniveau platziertes permanentes Implantat die Oberfläche überragen und noch nach Jahrzehnten eine Knorpelschädigung verursachen. Dann ist eine Arthrotomie zur Entfernung der Implantate mit all ihren Risiken für das Gelenk (z.B. Verwachsungen mit

Bewegungseinschränkung, Narbenbildung, Störung der Propriozeption und Infektionsgefahr) unumgänglich.

Somit lag nahe, Osteosynthese-Materialien zu entwickeln, die einerseits einen frakturierten Knochen ausreichend zu stabilisieren vermögen und andererseits die zuvor genannten Nachteile herkömmlicher Materialien nicht aufweisen.

An ein solches „ideales“ Osteosynthese-Material wären folgende Anforderungen zu stellen:

- Es sollte biokompatibel und vollständig resorbierbar, d.h. auf physikalischem oder enzymatischem Wege abbaubar sein. Dabei sollte die lokale „Clear-Kapazität“ des Weichgewebslagers oder des Knochens der Menge pro Zeiteinheit anfallender Abbauprodukte des Implantates entsprechen (Hofmann (1995), Hoffmann et al. (1997)).
- Der Vorgang der Degradation mit entsprechender Festigkeitsabnahme des Implantates sollte dem zunehmenden Stabilitätszuwachs des unter der Osteosynthese heilenden Knochens angepaßt sein. Denkbar wären somit die verschiedensten Materialien für unterschiedliche Einsatzbereiche (Hofmann (1995)). Auch der Zeitpunkt der Festigkeitsabnahme könnte für die lokalen Bedürfnisse der auf den Knochen übertragenen Belastung dadurch beeinflusst werden, daß von extrakorporal der Beginn der Degradation z.B durch die Anwendung von Mikrowellen oder Ultraschall induziert wird.
- Die Steifigkeit des Materials sollte der des heilenden Knochen nahe kommen, um einer sich entwickelnden Knochenatrophie vorzubeugen (Axelson et al. (1988), Smitt und Polistina (1969), Hofmann (1995), Laftman et al. (1989), Woo et al. (1976), Woo et al. (1977)).
- Zu fordern wäre die kommerzielle Herstellung des Materials mit hoher reproduzierbarer Reinheit, die die Weiterverarbeitung zu Platten, Schrauben, Nägeln etc. sowie deren Lagerung und Sterilisation ohne Materialveränderung oder Veränderung deren chemischer oder physikalischer Eigenschaften gewährleistet (Gogolewski (1990)).
- Um die Knochenbruchheilung zu beschleunigen oder bei ihrer Gefährdung zu gewährleisten, wäre die Zugabe von Wachstumsfaktoren oder Antibiotika wünschenswert. Diese würden dann aus dem zunehmend degradierenden Implantat freigesetzt und mit hoher Konzentration lokal am Ort des Bedarfes wirken (Michaeli et al. (1998)).

Biodegradable Materialien haben sich als Nahtmaterial über Jahrzehnte in den verschiedenen operativen Fachdisziplinen der Medizin bewährt. Daß sich die chemischen Grundsubstanzen der Nahtmaterialien grundsätzlich auch zur Herstellung von Osteosynthese-Implantaten eignen, konnten Smitt und Polistina (1969), Cutright (1971) und Getter et al. (1972) bereits vor über 30 Jahren zeigen. Ob sich die bekannten biodegradablen Materialien jedoch, zu Implantaten verarbeitet, als biokompatibel und den mechanischen Belastungen gewachsen erweisen, bedarf weiterer klinischer und experimenteller Studien und gab Anlaß zu den hier vorgestellten Untersuchungen.

Die vorliegende Arbeit stellt die im Tierexperiment erarbeiteten histomorphologischen Veränderungen des Knochen- und Weichteilgewebes nach einer Wirbelkörperosteotomie unter einer biodegradablen Platten- und Schraubenosteosynthese aus Polylactid dar und nimmt zur Biokompatibilität des Materials Stellung. Im zweiten Teil der Arbeit wird durch eine retrospektive klinische Studie beim Menschen der Bezug zwischen den ermittelten Daten zum Degradationsverhalten des Polymers im Tierversuch und der klinischen Praxis hergestellt.

## **1.2 Allgemeine Grundlagen des Knochenaufbaus und der Knochenheilung**

Zwei Typen von Knochen werden auf mikroskopischem Level unterschieden. Faserknochen oder Geflechtknochen ist beim Embryo und Neugeborenen sowie im Frakturkallus zu finden. Er wächst schnell und bildet vor allem Knochenbälkchen, wodurch bei der Knochenbruchheilung rasch größere Spalten und Hohlräume aufgefüllt werden. Er ist gekennzeichnet durch eine scheinbar ungeordnete Faserstruktur und uneinheitliche Mineralisierung (Kaplan et al. (1994)). Im Gegensatz dazu ist der lamelläre Knochen ausgereift mit streng geordneter Faserstruktur der Kollagenfibrillen.

Während beim kortikalen Knochen das Osteon oder Havers'sche System als komplexe Knochenstruktur um ein zentrales Blutgefäß typisch ist, stellt das Trabekel die charakteristische Untereinheit des spongiösen Knochens dar. Die Anordnung der genannten Untereinheiten ist ausschlaggebend für die mechanischen Eigenschaften des Knochens. Der durch eine hohe Geschwindigkeit des Knochenumbaus gekennzeichnete spongiöse Knochen kann bevorzugt Scher- und Druckkräfte neutralisieren. Der kortikale Knochen ist demgegenüber ausgerichtet Torsions- und Biegekräften zu widerstehen.

Bei der Frakturheilung werden grundsätzlich eine direkte (früher: primäre) und eine indirekte (früher: spontane oder sekundäre) Knochenheilung unterschieden (Willenegger et al. (1971), Lane (1913), Krompecher (1937)). In Analogie zur primären Heilung der Haut erfolgt bei der direkten Knochenbruchheilung die knöcherne Verbindung der Knochenfragmente direkt ohne fibröse oder chondrale Zwischenstufen oder Kallusbildung (Perren und Cordey (1977)). Ausreichende mechanische Stabilität ist unabdingbare Voraussetzung. Bei dieser Form der Knochenbruchheilung werden drei Formen als Kontakt-, Spalt- und Brückenheilung unterschieden.

Die Kontaktheilung erfordert einen unmittelbaren Kontakt der Bruchflächen bei hoher Stabilität und mechanischer Ruhe. Die Bruchflächen werden durch Osteone miteinander verbunden. Durch die Bildung eines Havers'schen Systems, der Baugrundlage des lamellären Knochens im kortikalen Abschnitt, ähnelt dieser Vorgang dem physiologischen Knochenumbau. Stürmer et al. (1985) konnten in histomorphologischen Untersuchungen nach Plattenosteosynthese beim Menschen nach makroskopisch fugenloser operativer Reposition der Fraktur zeigen, daß weniger als 10% der Frakturflächen direkten Kontakt untereinander aufweisen.

Sehr viel häufiger kommt es daher bei Verbleib eines unter 0,2 mm breiten Frakturspaltes zur Spaltheilung (Stürmer et al. (1985)). Nach der Vaskularisation des Spaltes vom Periost und Endost her bilden sich Osteone parallel zu den Bruchflächen aus. Unter ausreichender mechanischer Ruhe tritt eine Umstrukturierung der Osteone

in axialer Richtung der Fragmente mit knöcherner Heilung entsprechend der Kontaktheilung auf (Rahn et al. (1971), Schenk und Willenegger (1963)).

Bei der Brückenheilung schließlich zeigt sich eine nur unvollständige Verbindung der Fragmente durch einzelne lamelläre Knochenbrücken (Stürmer (1987)).

Die natürliche Knochenheilung nach Fraktur und Osteotomie ohne Osteosynthese wird als indirekte Knochenheilung bezeichnet. Sie erfolgt durch das regionale Granulationsgewebe, welches durch die mechanische und biomechanische Wirkung des Knochentraumas angeregt wird. Dabei kommt wahrscheinlich neben interfragmentären Mikrobewegungen (Stürmer et al. (1997)) und lokalen nekrobiotischen Stoffwechselprodukten dem Frakturhämatom eine morphogenetische Rolle zu (Wray (1964)). Die Heilung des Knochens erfolgt über den Kallus, welcher mit zunächst retikulär-fibröser, dann kartilaginärer und schließlich ossärer Differenzierung während mehrerer Wochen die phylo- und ontogenetische Entwicklungsstufen der Stützgewebsbildung nachvollzieht. Bei diesem Prozess sind auch biomechanische Momente wie das Erfordernis ausreichender Ruhigstellung von Bedeutung. Entsprechend der mechanischen Wertigkeit des Knochengewebes tritt eine zunehmende Stabilisierung ein, wobei neben dem interfragmentären Kallus besonders einer parossalen spindelförmigen, die Fraktarenden muffenartig übergreifenden Kallusmanschette zentrale Bedeutung zukommt.

Das neugebildete Knochengewebe ist anfangs von primitiver herdförmiger und retikulärer Form und wird nach der sogenannten Osteoblastentheorie der Entwicklung von Osteoblasten aus osteogenetischen Stammzellen zugeschrieben. Es ist strittig, ob dabei die Bildung von Osteoblasten aus undifferenzierten Mesenchymzellen des Granulationsgewebes im Sinne der sogenannten Induktionstheorie eine Rolle spielt (Axhausen (1908 und 1952), Levander (1941), Urist et al. (1968) ).

Das anfangs primitive geflechtartige Knochengewebe unterliegt im Laufe von Monaten unter biomechanischer Gesetzmäßigkeit stehenden Umbauprozessen zum kortikalen oder spongiösen Knochen, so daß der Knochen schließlich wieder weitgehend seine

ursprüngliche Form und Struktur annimmt (Pauwels (1965), Wolff (1889 und 1892)).

Bei der Frakturheilung im spongiösen Knochen bildet sich zunächst infolge der Durchtrennung endostaler Gefäße ein Hämatom. Leukozyten, Makrophagen, Mastzellen und Fibroblasten wandern in das Hämatom ein und beginnen randständiges nekrotisches Knochengewebe abzuräumen. Bei direktem Kontakt der Spongiosabälkchen bilden sich überbrückende Kallusbrücken aus (Mikrokallus). Bei größeren Distanzen bis zu 5 mm hingegen erfolgt die Heilung über die Zwischenstufe des Faserknochens (Marzi und Mutschler (1999)). Unter dem Einfluß von Kollagenfasern und vaskulären Elementen organisiert sich das Hämatom. Osteoblasten und Osteoklasten mesenchymaler Herkunft treten in Erscheinung und es entsteht ein aus Osteoid, Knorpelsubstanz und Kollagen bestehender bindegewebiger Kallus. Dieser wird nach 3-4 Wochen mineralisiert und in Faserknochen umgewandelt (Fixationskallus). Der Faserknochen ist durch das Fehlen der Lamellenstruktur gekennzeichnet, die kollagenen Fibrillen bilden ein scheinbar ungeordnetes Geflecht. Er ist sehr reich an Osteozyten und wird sehr rasch gebildet, die Zeitspanne zwischen Osteoidproduktion und Mineralisation ist kurz. Die Faserknochenbildung findet sich nach Schenk und Willenegger (1977) überall dort, wo eine schnelle, raumgreifende Knochenheilung erforderlich ist. Durch Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität wird der Faserknochen schließlich in den dem gesunden adulten Knochen entsprechenden Lamellenknochen umgebaut (Netter (2001)).

### **1.3 Stellenwert der Osteosynthese bei der Frakturheilung**

Der Knochen heilt ohne Behandlung solide, aber meist in einer Fehlstellung, die die normale Funktion stört. Die moderne Behandlung des Knochenbruchs strebt daher eine Ausheilung in achsgerechter Stellung sowie den Erhalt der Länge und vollständigen Funktion des betroffenen Skelettabschnittes an. Nach Böhler (1951) gelten sowohl für die konservative als auch die operative Knochenbruchbehandlung drei Grundprinzipien: Das Einrichten (Reposition) des Bruches bringt den Knochen in die Stellung, in der er verheilen soll. Das Festhalten (Retention) sichert das



Repositionsergebnis bis der Knochenbruch verheilt ist und die anschließende Übungsbehandlung (Rehabilitation) verfolgt das Ziel, die Funktionsbehinderung des betroffenen Gliedmaßenabschnittes möglichst klein zu halten.

Ein gebrochener Knochen ist meist verkürzt, verschoben, verwinkelt und/oder verdreht. Durch Anwendung äußerer Kraft kann diese Fehlstellung korrigiert werden, mit dem Nachteil, daß meist keine genaue Korrektur erfolgt und oft erhebliche Kraft angewendet werden muß, was zu einer Schädigung der Weichteile führt. Dem gegenüber kann bei der chirurgischen, d.h. offenen Reposition die Krafteinwirkung direkt am Knochen erfolgen. Die dazu notwendige operative Darstellung der Knochenfragmente birgt jedoch die Gefahr einer Verletzung von Gefäß-, Sehnen- und Nervenstrukturen sowie die Schädigung der Blutversorgung des Knochen in sich.

Bei der konservativen Behandlung, erfolgt die Retention durch Schienung mit Gips und Kunststoffverbänden oder Dauerzugbehandlung. Dabei ist zur Ruhigstellung des Knochenbruches auch die Immobilisation angrenzender Gelenke erforderlich. Die normale Funktion der Gelenke ist aber nicht nur für die Bewegungsfunktion der Gliedmaßen, sondern auch für den Erhalt der Durchblutung der Weichteile wie Muskeln, Sehnen, Knorpel etc. wichtig (Tscherne und Trentz (1980)). So kommt es bei äußerer Ruhigstellung allzu häufig zu Dystrophien mit schmerzhafter Schwellung der Weichteile mit fleckigem Knochenverlust (Osteoporose). Die operative Behandlung durch Osteosynthese hingegen bezweckt neben der Wiederherstellung der korrekten Anatomie eine innere Retention, um eine sofortige Bewegung der Gelenke zu erlauben.

Die Osteosynthese, wie sie ursprünglich von Hansmann (1886), Lambotte (1907), Lane (1913), König (1905 und 1931) und Danis (1947) verstanden worden war, ist auf einer breiten Basis erst in den letzten 35 Jahren richtig zum Durchbruch gekommen. Sie verdankt ihre breite Einführung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) mit ihren Exponenten Müller, Allgöwer und Willenegger (1963), die seit 1958 mit der operativen Frakturbehandlung nicht nur die Wiederherstellung der Knochenkontinuität und der Gelenkkongruenz, sondern ganz

ausdrücklich die Vermeidung der gefürchteten Ruheschäden, verfolgen. Die stabile Osteosynthese läßt eine funktionelle Nachbehandlung unter Verzicht auf Ruhigstellung zu und Ruheschäden erst gar nicht entstehen.

Neue Erkenntnisse der Knochenbiologie und insbesondere histomorphologischer Untersuchungen haben zu der Entwicklung neuer Osteosynthese-Techniken und -Implantate oder deren Weiterentwicklung geführt. Lange galt für die Plattenosteosynthese das Erreichen „absoluter Stabilität“ mit Hilfe rigider Implantate durch Kompression im Frakturspalt mit interfragmentären Zugschrauben oder dem Plattenspanner (Müller et al. (1992)) und später selbstspannenden Plattenlöchern (Perren et al. (1969)) als oberstes Gebot. Die zunehmende Anzahl an Fehlschlägen nach einer derart rigiden Plattenosteosynthese in Form gehäuft auftretender Pseudarthrosen rückte die „rigide Plattenosteosynthese“ in den letzten Jahren in den Mittelpunkt klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen und führte zur Suche nach alternativen Verfahren (Kleining und Hax (1981), Heitemeyer et al. (1986 und 1990), Eitenmüller et al. (1987a und b), Mast et al. (1989), Baumgaertel et al. (1994)).

Nach dem Wolff-Gesetz (1892) besteht für eine absolut stabil osteosynthetisch versorgte Fraktur keine Veranlassung knöchern zu heilen, da der Knochen aufgrund der Osteosynthese bereits seiner „Inanspruchnahme“ voll und ganz genügt. Diese Tatsache und die heutige Einsicht in die überragende Bedeutung des Periostes, der Vaskularisation der Knochenfragmente und des sich ausbildenden Kallus für die Frakturheilung haben zur Propagierung der „elastischen Plattenosteosynthese“ geführt (Stürmer (1996)). Dabei wird keine absolute mechanische Stabilität angestrebt. Durch Verzicht auf interfragmentäre Kompression, Zugschrauben und das Besetzen frakturnaher Plattenlöcher verbleibt die Möglichkeit des Knochens zu axialer und rotatorischer Mikrobewegung unter der Osteosynthese, wodurch bereits frühzeitig der Reiz zur stabilisierenden Kallusbildung gesetzt wird (Stürmer (1988) und Stürmer et al. (1990)). Aus heutiger Sicht wäre demnach aufgrund ihrer dem Knochen näher kommenden mechanischen Eigenschaften, eine Plattenosteosynthese aus biodegradablen Polymeren als vorteilhaft anzusehen (Törmälä et al. (1991), Vasenius