

Aus dem Zentrum für Operative Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. P. Griss
Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. L. Gotzen

**Festigkeitsuntersuchungen an Pins aus boviner Kompakta
und biodegradablen Polymeren nach intramedullärer und
intramuskulärer Implantation am Kaninchen**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

(Dr. med.)

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg vorgelegt

von

Stefan Brunberg

aus Arnsberg

Marburg, 2004

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am ...

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: Prof. Dr. med. L. Gotzen

Koreferent: Prof. Dr. med. D. Jones

Meinen Eltern gewidmet

I.	Inhaltsverzeichnis	1
II.	Einleitung	5
1.	Biologisch abbaubare Polymere	6
1.1	<i>Geschichtlicher Überblick</i>	6
1.2	<i>Chemische Zusammensetzung und Verstoffwechslung</i>	7
1.3	<i>Mechanische Eigenschaften und Biokompatibilität</i>	9
2.	Osteosynthesematerialien aus kompaktem Knochen	10
2.1	<i>Geschichtlicher Überblick</i>	10
2.2	<i>Zusammensetzung und Aufbau von kompaktem Knochen</i>	11
2.3	<i>Biophysische und mechanische Eigenschaften</i>	12
2.4	<i>Konservierung, Desinfektion und Sterilisation</i>	13
3.	Zusammenfassung	14
III.	Zielsetzung	15
IV.	Fragestellungen	16
V.	Material und Methoden	17
1.	Charakterisierung des Probenmaterials	17
1.1	<i>Bionx-Pin[®]</i>	17
1.2	<i>Polypin[®]</i>	18
1.3	<i>CB-Pin</i>	18
2.	Medikamente	19
2.1	<i>Ketamin</i>	19
2.2	<i>Rhompun</i>	19
2.3	<i>T 61</i>	20
3.	Implantation	20
3.1	<i>Operationsvorbereitung</i>	20
3.1.1	<i>Narkose</i>	20
3.1.2	<i>Rasur</i>	20
3.1.3	<i>Lagerung und Abdeckung</i>	20
3.1.4	<i>Schneiden und Vermessen der Implantate</i>	21
3.2	<i>Durchführung der Operation</i>	21
3.2.1	<i>Pinimplantation in den Femurmarkraum</i>	21
3.2.2	<i>Pinimplantation in der autochtonen Rückenmuskulatur</i>	24
4.	Explantation	25
5.	Rehydratationsversuch	26

6. Biomechanische Testung der Probenmaterialien	27
6.1 <i>Drei-Punkt-Biegeversuch</i>	27
6.2 <i>Scherversuch</i>	28
7. Ermittlung der Testwerte	29
8. Methodik der Auswertung	30
VI. Ergebnisse	33
1. Versuchsdurchführung	33
2. Auswertung der Testdaten getrennt nach Implantatarten ohne Unterscheidung nach dem Implantatlager	34
2.1 <i>Ethylenoxidbehandelte CB-Pins</i>	34
2.1.1 Morphometrische Daten.....	34
2.1.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens der ethylenoxidbehandelten CB-Pins anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch.....	36
2.1.3 Biegefestigkeit.....	38
2.1.4 Scherfestigkeit.....	39
2.1.5 Elastizitätsmodul.....	40
2.1.6 Durchbiegung beim Bruch.....	41
2.2 <i>Bionx-Pins[®]</i>	42
2.2.1 Morphometrische Daten.....	42
2.2.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens der Bionx-Pins [®] anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch.....	44
2.2.3 Biegefestigkeit.....	45
2.2.4 Scherfestigkeit.....	46
2.2.5 Elastizitätsmodul.....	47
2.2.6 Durchbiegung beim Bruch.....	47
2.3 <i>Gamma-bestrahlte CB-Pins</i>	48
2.3.1 Morphometrische Daten.....	48
2.3.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens der bestrahlten CB-Pins anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch.....	50
2.3.3 Biegefestigkeit.....	51
2.3.4 Scherfestigkeit.....	52
2.3.5 Elastizitätsmodul.....	53
2.3.6 Durchbiegung beim Bruch.....	54

2.4	<i>Polypins</i> [®]	55
2.4.1	Morphometrische Daten	55
2.4.2	Beurteilung des Verformungsverhaltens des <i>Polypins</i> [®] anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch	57
2.4.3	Biegefestigkeit	58
2.4.4	Scherfestigkeit	59
2.4.5	Elastizitätsmodul	59
2.4.6	Durchbiegung beim Bruch.....	60
3.	Auswertung der Testdaten für ethylenoxidbehandelte CB-Pins und Bionx-Pins[®] mit Unterscheidung nach dem Implantatlager	61
3.1	<i>Ethylenoxidbehandelte CB-Pins</i>	61
3.2	<i>Bionx-Pins</i> [®]	62
4.	Vergleichende Betrachtung der vier verwendeten Implantatarten hinsichtlich ihrer Biegefestigkeit, der Scherfestigkeit, des Elastizitätsmoduls und der Durchbiegung beim Bruch ohne Unterscheidung nach dem Implantatlager	63
4.1	<i>Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihrer Biegefestigkeit</i>	63
4.2	<i>Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihrer Scherfestigkeit</i>	65
4.3	<i>Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihres Elastizitätsmoduls</i>	67
4.4	<i>Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihrer Durchbiegung beim Bruch</i>	69
5.	Rehydratationsversuch	71
5.1	<i>Darstellung der Ergebnisse des Rehydratationsversuches</i>	71
5.1.1	Morphometrische Daten	71
5.1.2	Biegefestigkeit	74
5.1.3	Scherfestigkeit	74
5.1.4	Elastizitätsmodul	76
5.1.5	Durchbiegung beim Bruch.....	76
5.2	<i>Vergleich der In-vitro-Ergebnisse des Rehydratationsversuches mit den In-vivo-Ergebnissen für ethylenoxidbehandelte CB-Pins aus dem Tierversuch</i>	78
5.2.1	Vergleich hinsichtlich der Biegefestigkeit.....	78
5.2.2	Vergleich hinsichtlich der Scherfestigkeit.....	79
5.2.3	Vergleich hinsichtlich des Elastizitätsmoduls	79
5.2.4	Vergleich hinsichtlich der Durchbiegung beim Bruch	80
6.	Zusammenfassung	81

VII. Diskussion	84
1. Vor- und Nachteile biologisch abbaubarer Materialien	84
2. Eigenschaften biologisch abbaubarer Polymere	86
2.1 <i>Biomechanische Eigenschaften biologisch abbaubarer Polymere</i>	86
2.2 <i>Bisherige Erfahrungen zur Biokompatibilität beim Einsatz biologisch abbaubarer Polymere</i>	87
2.3 <i>Zusammenfassung</i>	89
3. Klinische Erfahrungen mit kompaktem Knochen zu Osteosynthesezwecken	89
3.1 <i>Eignung von kompaktem Knochen für den Einsatz im Rahmen von Osteosynthesen</i>	89
3.2 <i>Verwendung autogener, allogener und xenogener Materialien</i>	90
3.3 <i>Sterilisationsverfahren</i>	91
3.4 <i>Zusammenfassung</i>	95
4. Versuchsausführung und Komplikationen	95
5. Biomechanische Ergebnisse	97
5.1 <i>Bionx-Pin[®]</i>	97
5.2 <i>Polypin[®]</i>	101
5.3 <i>Rehydratationsversuch</i>	103
5.4 <i>Ethylenoxidbehandelte CB-Pins</i>	105
5.5 <i>Gamma-bestrahlte CB-Pins</i>	108
5.6 <i>Beeinflussung der biomechanischen Parameter durch das Implantatlager</i>	109
VIII. Zusammenfassung	111
IX. Fazit und Ausblick	115
X. Anhang	116
XI. Literaturverzeichnis	130
XII. Curriculum vitae	145
XIII. Ehrenwörtliche Erklärung	147
XIV. Verzeichnis der akademischen Lehrer	148
XV. Danksagung	149

II. Einleitung

Einen großen Teilbereich der chirurgischen Tätigkeit bildet die Behandlung von Frakturen. Metallische Implantate sind als Goldstandard für die operative Frakturbehandlung anzusehen. Bis heute konnten sie in der Vielschichtigkeit ihrer Anwendungen von keinem anderen Material verdrängt werden.

Metalle besitzen eine sehr hohe Festigkeit und Steifheit [25]. Ihr Elastizitätsmodul, welches ein Maß für die Steifheit eines Materials ist, ist um bis zu vierzehnfach höher als jenes von Knochen [22]. Implantate aus Metall sind die einzigen Osteosynthesematerialien, die aufgrund ihrer hervorragenden mechanischen Eigenschaften auch zur Stabilisierung von Frakturen in stark belasteten Körperregionen eingesetzt werden können. Für die Versorgung stressarmer Frakturen hingegen können auch biologisch abbaubare Implantate verwendet werden.

Die Verwendung von biologisch abbaubaren Polymeren und Osteosynthesematerialien aus kompaktem Knochen zur Versorgung von Frakturen in gering belasteten Körperregionen ist durchaus sinnvoll, da der Einsatz von Metallen zur Osteosynthese nicht immer unproblematisch ist. Neben bindegewebigen Einscheidungen metallischer Implantate treten auch Korrosionserscheinungen auf, in deren Rahmen Ionen (Ni, Co, Cr, Fe) in das umliegende Gewebe übertreten und den Heilungsprozeß negativ beeinflussen können [18, 12]. Häufig stehen entzündliche Metallosen mit den Korrosionserscheinungen in Verbindung [116]. Sie wurden speziell als Reaktion auf Nickelimplantate beobachtet [142]. Schon 1972 konnte nachgewiesen werden, dass bei nahezu allen Osteosynthesen mit Metallimplantaten mikromorphologische Veränderungen, wie zum Beispiel Eiseninkrustationen im Implantatlager auftreten, die allerdings zumeist nicht von klinischer Relevanz sind [116]. Hingegen kommt immunologischen Reaktionen vom verzögerten Typ eine große praktische Bedeutung zu.

Nickel zählt zu den am häufigsten vorkommenden Kontaktallergenen. Vor allem die Verarbeitung im Modeschmuck stellt in diesem Zusammenhang ein erhebliches Sensibilisierungspotential dar. Aber auch Kobalt und Chrom gehören zu den Substanzen, die häufig in Legierungen metallischer Implantate Verwendung finden und zu einer allergischen Reaktion vom Typ IV führen können [56]. Im Rahmen einer „routinemäßigen Testung auf Metallallergie beim alloarthroplastischen Gelenkersatz“ [109] traten nach Erstimplantation in 4,12%, nach Revisionen sogar in 9,35% der untersuchten Fälle allergische Reaktionen auf. Eine positive Korrelation zwischen Metallallergie und Prothesenlockerung wird als gesichert angenommen [110].

Ein weiteres Problem ist die sogenannte „stress-protection“ [12, 18, 25, 56]. Sie betrifft den mit metallischen Implantaten stabilisierten Knochenabschnitt. Bedingt durch das im Vergleich zu kompaktem Knochen wesentlich höhere Elastizitätsmodul von chirurgisch ver-

wendeten Metallen, wird der Knochen im Frakturgebiet funktionell entlastet. Dieser Reizentzug führt zu einer Abnahme der Knochendichte im Sinne einer Inaktivitätsatrophie. Folgen können sowohl Ermüdungsbrüche des Implantates sein, als auch Refrakturierungen nach Metallentfernung.

Die Materialentfernung wird vor allem bei jungen Patienten nach Frakturheilung und Rehabilitation angestrebt. Infektionen, allergische Reaktionen und Weichteilirritationen können zu einer vorzeitigen Metallentfernung zwingen. Diese ist mit einer erneuten Operation und allen daraus erwachsenden Risiken verbunden. Die Metallentfernung ist somit der entscheidende Nachteil konventioneller Osteosynthesen [12, 18, 56]. Die erneute Narkose und die mit der Operation verbundenen möglichen Komplikationen, wie Verletzungen von Nerven, Muskeln, Sehnen, Bandstrukturen und Gefäßen, die Gefahr der Entstehung von Infektionen, Wundheilungsstörungen, Thrombosen oder Embolien stellen jedoch nicht nur ein persönliches Risiko für den Patienten dar, sie sind auch ein entscheidender Kostenfaktor unseres Gesundheitswesens [64].

Durch den vermehrten Einsatz biologisch abbaubarer Implantate im Rahmen von Osteosynthesen entfällt eine erneute Operation zur Materialentfernung mit all ihren Kosten und Risiken. Auch können die übrigen, mit Metallimplantaten verbundene Nachteile vermieden werden. Nachteilig ist aber, dass biologisch abbaubare Implantate nicht über eine so große mechanische Stabilität verfügen wie Metallimplantate. Aus diesem Grund können Implantate aus biologisch abbaubaren Polymeren oder kompaktem Knochen nur zur Stabilisierung stressarmer Frakturen in gering belasteten Körperregionen eingesetzt werden. Diese Tatsache darf bei der Beurteilung dieser tierexperimentellen Studie nicht aus den Augen verloren werden.

1. Biologisch abbaubare Polymere

1.1 Geschichtlicher Überblick

Bereits 1893 wurde das erste synthetische Polyglykolid (PGA) von *Bischoff* und *Walden* entdeckt [6]. Bedeutungsvoll wurde dieser Stoff jedoch erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts. 1932 gelang es *William Carothers* erstmals, Polyglykolsäure herzustellen. Problematisch war allerdings deren extreme hydrolytische Instabilität [39]. Durch Aufspaltung des Polyglykolringes und Polymerisation der zyklischen Diester konnten 1954 die Eigenschaften der Polyglykolide entscheidend verbessert werden [47, 78]. Im Zuge weiterer Forschungsarbeit wurde das erste biologisch abbaubare Nahtmaterial aus Polyglykolsäure unter dem Handelsnamen *Dexon* hergestellt [37]. Das Konkurrenzprodukt, bestehend aus 92% Polyglykolid (PGA) und 8% Polylaktid (PLA), wird seit 1975 unter dem Namen „*Vicryl*“ im klinischen Alltag verwendet [41]. Seit Beginn der neunziger Jahre findet auch ein aus

Polydioxanon (PDS) gefertigtes Nahtmaterial breite Anwendung im chirurgischen Alltag [30].

Im Gegensatz zu den Nahtmaterialien dauerte die Entwicklung geeigneter biologisch abbaubarer Implantate für die Osteosynthese wesentlich länger. Ursächlich verantwortlich war die zu geringe Primärfestigkeit und die zu schnelle Resorption der Materialien. Tierexperimentelle Untersuchungen [113] und Pilotstudien auf dem Gebiet der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie [24, 40] leisteten entscheidende Vorarbeiten für den erstmaligen Einsatz von PGA am Menschen im Jahre 1984 [18, 39, 106]. Mittlerweile haben sich drei biologisch abbaubare Materialien mit ihren Polymeren und Kopolymeren für Osteosyntheseverfahren als geeignet erwiesen: Polyglykolid, Polylaktid und Polydioxanon [39, 106]. Wie bereits erwähnt, werden diese Materialien aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften vorzugsweise in Körperregionen eingesetzt, in denen sie keinen großen Belastungen ausgesetzt sind. Weitere Kontraindikationen für den Einsatz biologisch abbaubarer Polymere sind das Vorliegen von Trümmerfrakturen oder hochgradiger Osteoporose [18] oder die Erfordernis von Zuggurtungsosteosynthesen. Auch können keine Kompressionskräfte auf die Frakturenden ausgeübt werden, wie dies zum Beispiel bei der Osteosynthese mit Zugschrauben der Fall ist [39]. Biologisch abbaubare Polymere kamen deshalb bisher hauptsächlich bei Frakturen im Knöchelbereich, bei gering belasteten Frakturen am Ellenbogen, am Arm und an der Hand zum Einsatz [4, 9, 10, 28, 48, 49, 50, 53, 55, 59, 76, 77, 80, 86, 95, 105, 106, 124, 129, 133, 134].

1.2 Chemische Zusammensetzung und Verstoffwechslung

Poly-Alpha-Hydroxysäuren entstehen durch Kondensation aus Glykolsäure ($\text{CH}_2\text{OH}-\text{COOH}$) und Milchsäure ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$). Durch ihre sehr geringen Festigkeitswerte und ihr niedriges Molekulargewicht, welches mit einem schnellen Abbau in vivo korreliert [132], sind sie allerdings für Osteosynthesen ungeeignet. Bei Destillation im Vakuum bilden sich unter Wasserabspaltung aus den Alpha-Hydroxysäuren zyklische Diester. Ihr Grundgerüst wird, in Kombination mit zwei Sauerstoffdoppelbindungen und zwei freien Wasserstoffatomen, als Glykolid bezeichnet (Abbildung II-1).

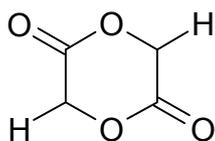


Abbildung II-1 Ringstruktur des Glykolids

Werden die freien Wasserstoffatome durch CH_3 -Gruppen ersetzt, spricht man von einem Laktid (Abbildung II-2).

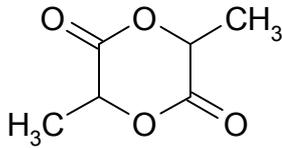


Abbildung II-2 Ringstruktur des Laktids

Aus den Laktonen Glykolid und Laktid können nun unter Hinzufügen bestimmter Katalysatoren (Antimon-, Zink-, Blei- und insbesondere Zinnverbindungen) durch ringöffnende Polymerisation hochmolekulare Verbindungen hergestellt werden, die gegenüber den anfangs erwähnten Alpha-Hydroxysäuren deutlich verbesserte mechanische Eigenschaften aufweisen (Abbildung II-3).

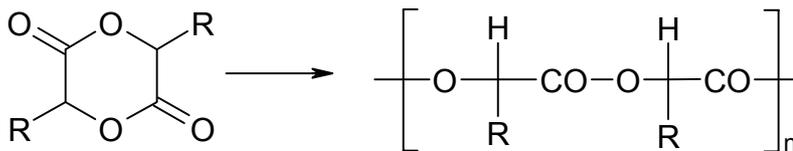


Abbildung II-3 Ringöffnende Polymerisation

Bei den Laktiden existieren, bedingt durch das asymmetrische Kohlenstoffatom der Milchsäure, optisch aktive Formen. Für den chirurgischen Bereich bedeutsam sind das Poly-L-Laktid (PLLA) und das Poly-D-Laktid (PDLA). In vivo weist PLLA gegenüber PDLA einen verzögerten Festigkeitsverlust auf.

Sowohl Polyglykolide als auch Polylaktide weisen Kristallinitätsgrade von über 80% auf. Eine hohe Kristallinität verhindert die frühe hydrolytische Spaltung des Materials [25, 53, 140]. Desweiteren ermöglichen die unterschiedlichen Schmelzpunkte von PGA und PLLA die Entwicklung von Glykolid-Laktid-Kompositen, die wiederum veränderte Eigenschaften hinsichtlich ihrer Mechanik und Biokompatibilität aufweisen.

Polyglykolsäure (PGA) und Polymilchsäure (PLA) werden im Körper durch spezifische Hydrolasen zu Glykolsäure bzw. Milchsäure gespalten. Die Glykolsäure wird zu Glycin verstoffwechselt. Dieses findet in zahlreichen Syntheseprozessen Verwendung (Proteinbiosynthese, Synthese von Kreatin, Purin u.a.) oder wird im Pyruvatzyklus weiterverarbeitet. Die Milchsäure wird nach Verstoffwechslung im Zitronensäurezyklus als Kohlendioxid abatmet. Beide Substanzen werden auch im Urin ausgeschieden.

Unterschiedliche Faktoren nehmen zudem noch Einfluß auf die Art, Geschwindigkeit und Vollständigkeit der Resorption. Sie sind im Folgenden aufgelistet [39]:

Mikrostrukturelle Faktoren:

- ✓ Chemische Zusammensetzung (hydrophil / hydrophob)
- ✓ Molekulargewicht
- ✓ Verunreinigungen
- ✓ Kristallinität
- ✓ Art der Matrix
- ✓ Morphologie der Verstärkungsfasern
- ✓ Porosität des Implantates
- ✓ Oberflächenbeschaffenheit

Makrostrukturelle Faktoren:

- ✓ Geometrie des Implantates
- ✓ Verhältnis von Gewicht zur Oberfläche

Umgebungsfaktoren:

- ✓ Temperatur
- ✓ Wasserdampfdruck
- ✓ Implantatbett (Weichteile, Knochen, Vaskularisationsverhältnisse)

Ergänzend seien hier noch einige der oben aufgelisteten Faktoren näher erläutert:

Materialien mit sehr hydrophilen Eigenschaften, wie sie zum Beispiel die Polyglykoleide aufweisen, werden im Vergleich zu den hydrophoben Stoffen (Polylaktide) schneller abgebaut. [25, 26, 39]. Auch eine erhöhte Temperatur wirkt sich fördernd auf den Abbauprozess aus [132]. Hingegen kann die Verstoffwechslung eines Materials durch einen hohen Kristallinitätsgrad, wie von *Daniels* für PLLA beschrieben [25] und ein hohes Molekulargewicht verzögert werden [21, 132].

1.3 Mechanische Eigenschaften und Biokompatibilität

Die mechanischen Eigenschaften eines Materials werden nicht nur vom Material selbst bestimmt, also von dessen Molekulargewicht, seiner Kristallinität und Viskosität, sondern auch von der Verarbeitungstechnik [21, 25]. Die biologisch abbaubaren Polymere können zum Beispiel kompressionsbehandelt sein oder ihre Binnenstruktur kann "self-reinforced" gefertigt worden sein. Bei dieser selbstverstärkenden Herstellungstechnik werden Polymerfibrillen in einer Polymermatrix aus demselben Material verstrickt. Das Material liegt somit vollkommen orientiert und amorph vor. Natürlich wirkt sich auch das Design eines Produktes auf dessen mechanische Eigenschaften aus. So erleichtert beispielsweise eine große Oberfläche den körpereigenen Abbau. Zu beachten ist, dass auch die Umgebungsbedingungen unter Umständen die mechanischen Eigenschaften eines Materials verändern können.

Hier spielen die Temperatur und das Milieu des Implantatlagers ebenso eine Rolle wie die Dauer der Implantation.

Die derzeit im chirurgischen Alltag verwendeten Polydioxanone, Polyglykole und Polylaktide sowie deren Polymere und Kopolymere [106] sind aufgrund ihrer molekularen Struktur und Herstellungsweise durch zum Teil sehr unterschiedliche mechanische Eigenschaften charakterisiert. Je nach Verarbeitungstechnik und Art des Polymers können initial sehr hohe Festigkeitswerte erreicht und auch für lange Zeit aufrecht erhalten werden. Andererseits existieren auch Materialien, die sich durch eine initial geringe Festigkeit und eine schnellere Resorption auszeichnen. Polydioxanone verfügen über die geringste mechanische Festigkeit [20, 79]. Die Polyglykole haben zwar initial die höchste Stabilität, verlieren diese jedoch schon nach kurzer Zeit [75, 98, 130]. Mit den selbstverstärkten Implantaten aus Polylaktid gelang es, Implantate mit einer ausreichend hohen Stabilität und einem langsamen Festigkeitsverlust nach der Implantation herzustellen [72, 126, 130]. Unter den Polymeren sind derzeit die Polylaktide am gebräuchlichsten. Im Vergleich zu Polyglykolen, Polydioxanonen und den verschiedenen Kompositen haben Polylaktide gute mechanische Eigenschaften, eine günstige Degradationskinetik und eine relativ gute Biokompatibilität.

Zahlreiche klinische Studien und Erfahrungsberichte [9, 10, 17, 28, 48, 49, 50, 53, 59, 76, 80, 95, 106, 124, 129, 133] lieferten wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf die Biokompatibilität biologisch abbaubarer Polymere. Vielfach wiesen diese Implantate eine gute Gewebeverträglichkeit auf [17, 106, 135]. Allerdings finden sich auch Berichte über gravierende Komplikationen, wie Infektionen, Osteolysen, Synovialitiden und Abstoßungsreaktionen [18, 26, 53, 56, 57, 93, 96, 106, 140]. Vor allem die immer wieder aufgetretenen unspezifischen entzündlichen Fremdkörperreaktionen [11, 13, 18, 26, 33, 52, 53, 106, 107, 140] zeigten, dass die biologisch abbaubaren Polymere noch nicht als ideales Material für den Einsatz im Rahmen wenig belasteter Osteosynthesen angesehen werden können. Alternativ können biologisch abbaubare Implantate für die Stabilisierung stressarmer Frakturen auch aus kompaktem Knochen hergestellt werden.

2. Osteosynthesematerialien aus kompaktem Knochen

2.1 Geschichtlicher Überblick

Die Idee der Verwendung von Knochen zur Defektausfüllung oder zur Stabilisierung von Frakturen ist nicht neu. Schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts propagierte *Albee* die Verwendung kompakten Knochens als Metallersatz [99].

Wilhelm publizierte 1963 die autologe Bolzung von Skaphoidfrakturen. Das knöcherne Material wurde hierzu aus dem Olekranon entnommen [141].

Schwier gelang es 1957, Schienbeintorsionsbrüche mit Schrauben aus allogener Knochenkompakta zu fixieren. Er erhielt äußerst gute biomechanische Ergebnisse [118]. 1968 verwendete *Grasser* cialitkonservierte allogene Schrauben in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie [43]. Seit 1990 verwendet *Obwegeser* in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie autoklaviertes Material aus kompaktem allogenen Knochen zu Osteosyntheszwecken. Als einen idealen Anwendungsbereich propagiert er die kraniofaziale Chirurgie im Säuglingsalter. Er berichtet über den klinischen Einsatz von 796 Implantaten. Als einzige Komplikationen wurden in sechs Fällen Schraubenbrüche und in drei Fällen Schraubenlockerungen registriert [88]. Auch die Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes ließ sich nach Ausweitung des Anwendungsbereiches über die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie hinaus sehr zuverlässig mit diesen Materialien behandeln [7, 8]. Des Weiteren kamen autoklavierte Implantate aus kompaktem Knochen im Handwurzel- und im Mittelfußbereich erfolgreich zum Einsatz. Sie dienten zum Beispiel zur Stabilisierung von Arthrodesen an der Hand und bei Hallux valgus in der Orthopädie [88]. Ebenfalls Erfahrungen im Umgang mit allogenen Knochen zu Osteosyntheszwecken machten *Záborszky* und *Hommel*. *Záborszky* verwendete 1967 allogenen Knochen zur Stabilisierung von Pseudarthrosen [144], *Hommel* beschrieb 1967 die erfolgreiche Anwendung allogener Knochenspäne in der orthopädischen Chirurgie [54]. Neben den allogenen Materialien kamen in der Vergangenheit auch xenogene knöcherne Implantate zu Osteosyntheszwecken zum Einsatz. So verwendete *Küppermann* 1957 bovinen Knochenmaterial zur operativen Frakturbehandlung der Extremitäten. Zum Einsatz kamen Schrauben mit Spezialgewinde, Nägel und perforierte Platten [73]. *Schumada et al.* versuchten 1974 Schenkelhalsfrakturen mit Implantaten aus xenogenem Knochen zu stabilisieren [115]. *Elze und Schramm* verwendeten xenogene Osteosynthesematerialien erfolgreich im Kieferbereich [35]. *Scherer et al.* formulierten als ein entscheidendes Ergebnis ihrer Untersuchungen an xenogenen Materialien zu Osteosyntheszwecken, dass diese sich am besten dazu eignen, Frakturen in gering belasteten Körperregionen zu stabilisieren [111].

2.2 Zusammensetzung und Aufbau von kompaktem Knochen

Bezogen auf ihr Feuchtgewicht besteht humane Kompakta zu 45% aus Mineralsalzen, zu 35% aus organischem Material (90-95% Kollagen, 1% Glykosaminoglykane, 5% Protein) und zu 20% aus Wasser [19].

Histologisch unterscheidet man Geflecht- von Lamellenknochen. Immer, wenn Knochen neu entsteht, wird zunächst Geflechtknochen gebildet. Er zeichnet sich durch einen zufälligen, orientierungslosen Verlauf der Kollagenfasern aus, die teils grobe, teils feine Bündel bilden. Der Bestand an Osteozyten ist im Geflechtknochen größer, der an Mineralien geringer als im Lamellenknochen.

Im Lamellenknochen verlaufen die Kollagenfasern weitgehend parallel und an den Lamellengrenzen finden sich Osteozyten. Man findet endostal eine innere, periostal eine äußere Generallamelle. Um die dazwischen liegenden Osteone mit dem Havers-System stabilisieren sogenannte Schaltlamellen die knöcherne Struktur. Lamellenknochen ist mechanisch um ein Vielfaches stabiler als Geflechtknochen [112].

2.3 Biophysische und mechanische Eigenschaften

Unter den Stützgeweben des menschlichen Körpers hat der lamelläre Knochen die größte Festigkeit. Knochen ist äußerst heterogen. In jedem Abschnitt hat die Knochenkompakta eine individuelle Struktur. Diese entsteht durch die Ausrichtung der knöchernen Lamellen entsprechend der auf den Knochenabschnitt wirkenden Zug- und Dehnungskräfte [34, 88, 104].

Knochen unterliegt wie jedes Gewebe im Körper Alterungsprozessen, die zu Veränderungen der chemischen Zusammensetzung führen [122, 136]. Die Eigenschaften knöchernen Gewebes ändern sich auch mit dem Geschlecht [68, 94], variieren innerhalb verschiedener Spezies und vermutlich sogar intraindividuell [36, 60, 104, 137].

Knochen ist kein starres Stützgerüst unseres Körpers, sondern ein dynamisches Gewebe, das intensiv an den Stoffwechselprozessen teilnimmt und somit keine einheitliche biophysische Charakterisierung zulässt. Die Beurteilung der mechanischen Eigenschaften knöchernen Gewebes sollte vor diesem Hintergrund erfolgen.

Beim Umgang mit Knochen und bei der Untersuchung seiner mechanischen Eigenschaften existieren keine standardisierten Arbeitsvorschriften [104]. Eine große Vielzahl von Bearbeitungsmöglichkeiten, verschiedene Testbedingungen und Testmethoden führen dazu, dass ein Vergleich der mechanischen Ergebnisse nicht ohne Weiteres möglich ist. Mithilfe von Druck-, Zug-, Torsions- und Biegeversuchen, die sich an speziellen biomechanischen Fragestellungen orientieren, versucht man heutzutage vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Da Knochen sehr heterogen aufgebaut ist, ist es aus statistischen Gründen sinnvoll, den Probenumfang bei der biomechanischen Untersuchung ausreichend groß zu wählen [104].

Es hat sich gezeigt, dass die Festigkeitswerte von Knochen bei longitudinaler Belastung wesentlich größer sind als bei transversaler Belastung. Bei bovinen und humanen Proben, die longitudinal belastet wurden, war eine beträchtliche plastische Verformbarkeit nachweisbar. Sie betrug bis zu 70% der Gesamtdeformierung [104]. Bei Belastung senkrecht zur Knochenachse kam es bei geringerer plastischer Verformbarkeit früher zum Versagen des Probenmaterials. Plastisches Deformierungsverhalten hängt sehr davon ab, inwieweit die Proben feucht gehalten werden [104]. Nativer Knochen kann durch seinen Flüssigkeitsgehalt sehr viel Energie durch plastische Verformung absorbieren. Die Festigkeitseigenschaften für Zug und Kompression verhalten sich nach *Rauber et al.* etwa im Verhältnis von 4:3 [101].

Knochen ist ein anisotropes Material. Dies bedeutet, dass der Knochen seine physikalischen Eigenschaften richtungsabhängig verändern kann. Er ist in der Lage, seine Mikrostruktur gemäß der auf ihn einwirkenden Kräfte zu verändern. Außerdem wirkt sich die Belastungsgeschwindigkeit auf die mechanischen Eigenschaften eines Knochens aus. Dies charakterisiert ihn als viscoelastisch.

Die Biegefestigkeit frischer humaner Kompakta wurde von *Knese* und *Sedlin* mit 100 bis 220 N/mm² angegeben [68, 119, 120]. Nach Implantation kompakten Knochens für Osteosyntheszwecke kommt es zu dessen Schwächung durch Interaktion mit dem Empfängerorganismus. Es ist daher wichtig, dass die verwendete Kompakta zum Zeitpunkt der Implantation sehr gute mechanische Eigenschaften aufweist. Die Struktur des Knochens selbst sowie verschiedene Konservierungs-, Desinfektions- und Sterilisationsverfahren haben Einfluß auf die Stabilität des verwendeten Implantates.

2.4 Konservierung, Desinfektion und Sterilisation

Körperfremde Gewebe können Krankheiten übertragen. Eine Infektion mit HIV kann zum Beispiel auch bei penibler Selektion der Spender nicht immer völlig ausgeschlossen werden. Ursächlich verantwortlich hierfür ist unter anderem ein Zeitfenster, in dem das Virus nicht mit den herkömmlichen Methoden nachweisbar ist. Auch die Übertragung von Prionen stellt eine noch nicht ganz abschätzbare Gefährdung für den Patienten dar. Vor diesem Hintergrund kommt der geeigneten Konservierung, Desinfektion und Sterilisation des knöchernen Materials eine große Bedeutung zu.

Welche Anforderungen sind an die Sterilisation zu stellen?

Im gesamten knöchernen Implantat soll es zu einer Abtötung der pathogenen Strukturen kommen, möglichst ohne dabei die mechanischen und biologischen Knochencharakteristika zu verändern. Nach *Schweiberer et al.* dürfen zum Sterilisationsprozeß keine toxischen oder mutagenen Substanzen eingesetzt werden oder entstehen [117].

Es kommen hauptsächlich drei Methoden zum Einsatz. Eine Behandlung durch Hitze (Autoklavierung), eine Bestrahlung mit Beta- oder Gamma-Strahlen oder eine Behandlung mit chemischen Substanzen wie Ethanol, Formaldehyd, Quecksilber- und Silberverbindungen oder Ethylenoxid [117]. Auf die Möglichkeiten und die Gefahren, die die verschiedenen Sterilisationsmaßnahmen mit sich bringen, wird in der Diskussion dieser Arbeit näher eingegangen. Dabei wird besonderer Wert auf die Sterilisation mit Ethylenoxid gelegt, da diese Substanz aus biomechanischer Sicht sehr gut zur Sterilisation von Implantaten aus kompaktem Knochen geeignet zu sein scheint. Ethylenoxid kann knöchernes Material gut durchdringen und führt zu dessen Verhärtung [31, 62].

3. Zusammenfassung

Metalle können derzeit als Osteosynthesematerialien nicht ersetzt werden. Vor allem bei der Versorgung stark belasteter Frakturen existieren bisher keine ausreichend stabilen Materialien zum Metallersatz. Es gibt allerdings alternativ einsetzbare Materialien bei der Versorgung wenig belasteter, stressarmer Frakturen. Biologisch abbaubare Polymere scheinen für diese Zwecke ausreichend stabil zu sein. Gegenüber Metallen haben sie den entscheidenden Vorteil, nicht in einer zweiten Operation entfernt werden zu müssen. Allerdings sind bei ihrer Verwendung mehrfach Probleme hinsichtlich der Biokompatibilität aufgetreten. Diese Probleme sind beim Einsatz von Implantaten aus kompaktem Knochen im Rahmen von Osteosynthesen nicht zu erwarten. Auch sie kommen bei stressarmen Frakturen zum Einsatz und sind nach bisherigen Erkenntnissen aus biomechanischer Sicht mit den biologisch abbaubaren Polymeren vergleichbar.

III. Zielsetzung

Es existiert derzeit kein Material zur Stabilisierung von stressarmen Frakturen, welches allen Anforderungen an die Stabilität, an das Abbauverhalten und auch an die Wirtschaftlichkeit genügt. Sehr aussichtsreich ist die Anwendung von synthetisch hergestellten biologisch abbaubaren Polymeren oder von natürlich vorkommendem kompaktem Knochen. Diese beiden Materialien sind hinsichtlich ihrer Eignung für den Einsatz im Rahmen von wenig belasteten Osteosynthesen trotz deutlicher Unterschiede in ihren biomechanischen und biophysischen Eigenschaften miteinander vergleichbar. Spezielle Herstellungsverfahren, Desinfektions-, Konservierungs-, und Sterilisationsverfahren haben einen großen Einfluß auf die jeweiligen Materialeigenschaften.

Ziel dieser Studie war es, vor diesem Hintergrund einen biomechanischen Vergleich unterschiedlich sterilisierter Implantate aus kompaktem Knochen und verschiedener biologisch abbaubarer Polymere in vivo durchzuführen.

Zum Einsatz kamen selbstverstärkte Pins aus Poly-L-Laktid (Bionx-Pins[®]) und Pins aus einem Poly-L-/Poly-D-Laktid Gemisch (Polypins 2.0[®]). Als Kompakta-Pins kamen CB-Pins (Complete Biological) zum Einsatz. Sie wurden aus boviner Tibia-Kompakta hergestellt und durch Bestrahlung oder Ethylenoxidbehandlung sterilisiert.

IV. Fragestellungen

Aus der Zielsetzung ergaben sich für diese Studie bestimmte Fragestellungen:

1. Wie ändern sich die biomechanischen Eigenschaften der Bionx-Pins[®], der Polypins[®], der bestrahlten und ethylenoxidbehandelten CB-Pins im zeitlichen Verlauf hinsichtlich ihrer Festigkeit und Elastizität?
2. Wie ändern sich die morphometrischen Eigenschaften der Bionx-Pins[®], der Polypins[®], der bestrahlten und ethylenoxidbehandelten CB-Pins im zeitlichen Verlauf (Durchmesser, Länge, Volumen, Gewicht, Querschnittsfläche, Dichte)?
3. Gibt es Unterschiede der Materialeigenschaften beim Vergleich der Bionx-Pins[®], der Polypins[®], der bestrahlten und ethylenoxidbehandelten CB-Pins untereinander und in Abhängigkeit vom Implantatlager und der Zeit?
4. Wie ändern sich die biomechanischen und morphometrischen Eigenschaften der ethylenoxidbehandelten CB-Pins im Rehydratationsversuch?
5. Sind die in vitro erzielten biomechanischen Ergebnisse (bei der Rehydratation) für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins mit denen in vivo (im Tierversuch) vereinbar?
6. Welche der vier verwendeten Implantatarten erfüllt am ehesten die biomechanischen Anforderungen, die an ein biologisch abbaubares Material zur Stabilisierung von stressarmen Frakturen gestellt werden?

V. Material und Methoden

In das Tierexperiment gingen insgesamt 52 männliche Tiere der Gattung Chincilla Bastard ein. In einem Vorversuch wurde zunächst an vier Tieren die Technik der Operation, der Explantation und der Aufarbeitung der Proben erlernt. Die übrigen 48 Kaninchen wurden in acht Gruppen zu je sechs Tieren aufgeteilt. Der errechnete Stichprobenumfang in dieser Studie betrug 24,1 Pins pro Gruppe. Tiere der ersten Gruppe wurden am ersten postoperativen Tag getötet, die der zweiten Gruppe am dritten postoperativen Tag und die der folgenden Gruppen nach einer, zwei, vier, acht, sechzehn und zweiunddreißig Wochen.

In jeden Femurmarkraum eines Kaninchens wurde entweder ein Bionx-Pin[®] oder ein ethylenoxidbehandelter CB-Pin nach Art eines Marknagels implantiert. Die Seitenverteilung der Implantate geschah nach dem Zufallsprinzip. Zusätzlich wurden ein ethylenoxidbehandelter CB-Pin, ein Bionx-Pin[®], ein Polypin[®] und ein bestrahlter CB-Pin in die autochtone Rückenmuskulatur eines jeden Tieres eingebracht.

In diesem Tierversuch wurden die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die Bionx-Stifte[®] nicht nur biomechanisch, sondern auch histologisch untersucht. Kleine Pinstückchen dieser Probenmaterialien wurden in die Bauchmuskulatur der Tiere implantiert und später der histologischen Untersuchung zugeführt. Außerdem wurde eine Osteosynthese mit Schrauben aus ethylenoxidbehandelter Kompakta und SR-Poly-L-Laktid (Bionx-Screw[®]) durchgeführt. Dazu wurde am distalen Femur der Kaninchen eine künstliche Fraktur geschaffen. Das Heilungsverhalten der Fraktur wurde nach der Stabilisierung mit den unterschiedlichen Materialien ebenfalls histologisch untersucht. Auf den histologischen Teil des Versuches soll in dieser Arbeit allerdings nicht näher eingegangen werden.

1. Charakterisierung des Probenmaterials

1.1 Bionx-Pin[®]

Diese in den USA und in Finnland hergestellten biologisch abbaubaren Poly-L-Laktid-Implantate wurden über die in Sulzbach ansässige *DePuy Orthopädie GmbH* bezogen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf deren Angaben.

Die Implantate setzen sich aus einer Matrix und darin verstrickten Fibrillen desselben Polymermaterials zusammen. Durch diese Anordnung der Polymerfibrillen kommt es zu einer Selbstverstärkung des Materials (SR = „self-reinforced“). Diese Herstellungstechnik soll eine hohe mechanische Dichte und initiale Festigkeit erzeugen. Sie wurde von *Törmälä et al.* eingeführt [126, 127] und ist schematisch in der Abbildung V-1 dargestellt.

Die Bionx-Pins[®] haben eine initiale Biegefestigkeit von 300 N/mm² und eine Scherfestigkeit von 220 N/mm². Das Molekulargewicht beträgt 200-700 x 10³ Dalton. Die Sterilisation

erfolgt mittels Gamma-Strahlung mit einer Dosis von 25 kGy. Nach 20-40 Wochen soll es zu ersten Festigkeitsverlusten kommen. Die komplette Biodegradierung erfolgt erst nach Jahren.

In diesem Versuch wurden Schrauben mit einer Länge von 25 mm und einem Durchmesser von 2 mm verwendet, sowie Pins mit einer nutzbaren Länge von 60 mm und einem Durchmesser von 2 mm (DePuy).

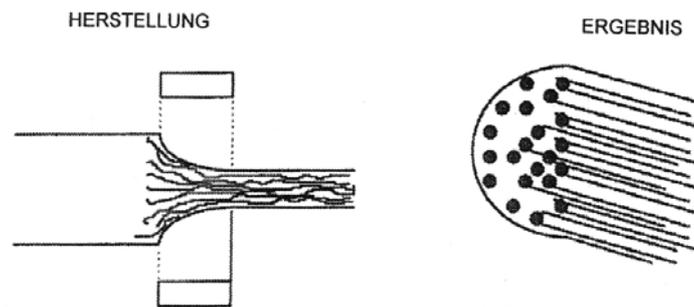


Abbildung V-1 Herstellung der Bionx-Pins[®] nach dem Prinzip der „Selbstverstärkung“ (aus: „DePuy-Orthopädie GmbH - Technische Informationen“).

1.2 Polypin[®]

Der Polypin 2.0[®] der Firma Protek besteht aus einem Polylaktid-Kopolymer. Poly-L-Laktid und Poly-D-Laktid sind hier in einem Verhältnis von 70:30 verarbeitet. Im Kopf des Stiftes befindet sich ein Röntgenmarker aus Zirkondioxid. Der Pin wurde durch Gamma-Bestrahlung sterilisiert. Sein Durchmesser beträgt 2 mm und seine nutzbare Länge 10-35 mm. Nach Angaben des Herstellers (*BIOVISION GmbH, Ilmenau*), bleibt die Biegefestigkeit des Polypins[®] über 34 Wochen konstant. Nach 15 Monaten soll der Polypin[®] mechanisch völlig zerfallen sein. Absolute Angaben zur Festigkeit der Polypins[®] wurden vom Hersteller nicht gemacht.

1.3 CB-Pin

In dieser Studie wurden sowohl ethylenoxidbehandelte, als auch bestrahlte Pins aus boviner Tibia-Kompakta eingesetzt.

Die ethylenoxidbehandelten CB-Pins wurden im Labor der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie der Philipps-Universität in Marburg aus den Tibiae von Rindern hergestellt. Die Knochen wurden bis zur Bearbeitung in gesättigter NaCl-Lösung aufbewahrt. Anschließend erfolgte die Herstellung der Rohimplantate aus dem diaphysären

Knochensegment. Hierzu wurde eine Drehmaschine vom Typ „*Super 11 CD*“ der Firma „*emco*“ verwendet. Die so entstandenen Pins hatten einen Durchmesser von 2 mm und eine Länge von 25 mm. Anschließend erfolgte die Behandlung in 100%iger Acetonlösung für vier Wochen. Nach einer Woche Entlüftungszeit wurden diese Implantate mit 100% Ethylenoxid über sechs Stunden gassterilisiert und anschließend mehrere Monate entlüftet.

Andere CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta mit einem Durchmesser von 2 mm und einer Länge von 25 mm wurden von der Firma *Tutogen* hergestellt und nach *Tutoplast-Prozessierung* durch Gamma-Bestrahlung mit einer Dosis von 17,8 Mrad sterilisiert.

2. Medikamente

Folgende Medikamente kamen in diesem Versuch zum Einsatz:

- ✓ Ketamin
- ✓ Rhompun
- ✓ T 61

2.1 Ketamin

Ketamin ist ein Derivat des Halluzinogens Phencyclidin. Es wirkt hauptsächlich durch nichtkompetitive Blockade von NMDA-Rezeptoren (Neurotransmitter: Glutamat). Es wird in einer Dosis von 4-10 mg/kg/KG i.m. gegeben. Der Wirkungseintritt erfolgt nach 2-4 Minuten und hält 10-20 Minuten an. Ketamin wirkt gut analgetisch und gering muskelrelaxierend.

In diesem Versuch erhielt ein Tier von 3 kg Körpergewicht initial eine Dosis von 8 mg/kg/KG i.m. Nach jeweils 15 Minuten erfolgte eine weitere i.v. Nachinjektion von 3 mg/kg/KG. Empfohlen waren hier 1-5 mg/kg/KG.

2.2 Rhompun

Der Wirkstoff dieses Medikamentes (Xylazinhydrochlorid) führt zur Sedierung, Muskelrelaxierung und geringen Analgesierung. Tiere, die mit Rhompun behandelt wurden, müssen vorsichtig gehandhabt werden, da sie durch äußere Reize erweckbar sind und so gezielte Abwehrbewegungen ausführen können. Rhompun kann gut mit Ketamin kombiniert werden, wobei 0,1 ml Rhompun mit 5-15 mg Ketamin gemischt werden können. In dieser Studie wurde 0,1 ml Rhompun mit 13 mg Ketamin gemischt. Nach i.m.-Injektion war die Wirkung nach 5-15 Minuten voll ausgeprägt.

2.3 T 61

Dieses zur exzitationslosen Tötung benutzte Medikament enthält als Wirkstoffe Embutramid, welches stark narkotisierend und lähmend auf das Atemzentrum wirkt und Mebezoniujodid, welches die quergestreifte Muskulatur und die Atemmuskulatur lähmt und zu einem schnellen Kreislaufkollaps führt, sowie das Anästhetikum Tetracainhydrochlorid.

In diesem Versuch wurden zur Einschläferung 0,60 mg/kg/KG i.v. injiziert.

3. Implantation

3.1 Operationsvorbereitung

3.1.1 Narkose

Zur Narkotisierung der Kaninchen wurde eine Mischung aus Ketamin und Rhompun im Verhältnis von 1 : 2,3 verwendet. Nach Injektion von 1,5 ml dieses Gemisches in den Musculus biceps femoris des Tieres dauerte es bis zu fünf Minuten, ehe die Wirkung der Narkose voll ausgeprägt war. Nun wurde dem Tier zunächst ein Zugang in eine Ohrvene gelegt, um so die Narkose intraoperativ gut steuern zu können.

Im Durchschnitt dauerte es 15 Minuten, ehe die Wirkung der Medikamente nachließ. Zu erkennen war dies an der zunehmenden Atemfrequenz des Tieres, dem Einsetzen des Lidreflexes oder auch an Kaubewegungen. Durch Nachinjektion von 0,5 ml des Gemisches alle 10 bis 15 Minuten konnten die Tiere jedoch in gut sediertem und relaxiertem Zustand operiert werden.

3.1.2 Rasur

Im narkotisierten Zustand wurden beide Knie des zu operierenden Tieres großflächig rasiert. Anschließend wurde dorsal über der mittleren Brustwirbelsäule ein etwa 5 cm² großes Areal von Haaren befreit.

3.1.3 Lagerung und Abdeckung

Nach der Einleitung der Narkose und der Rasur wurde das Kaninchen noch gewogen, bevor es in Rückenlage auf dem Operationstisch fixiert wurde. Da während der Narkose die Augen der Tiere geöffnet waren, wurde zum Schutz vor Austrocknung Bepanthen Augensalbe in den Bindehautsack des narkotisierten Tieres gegeben. Anschließend wurde das Kaninchen unter Aussparung der rasierten Knie steril abgedeckt.

3.1.4 Schneiden und Vermessen der Implantate

Polypins[®] und Bionx-Pins[®] wurden präoperativ mit Hilfe einer Elektroschlinge auf eine Länge von 25 mm gekürzt. Durch die Hitzeentwicklung beim Schneiden dieser Materialien traten an den Schnittstellen kleine Materialverklumpungen auf, die zu einer Vergrößerung des Durchmessers der Pins an diesen Stellen führten. Aus diesem Grund wurden bei der Operation für Bionx-Stifte[®] Bohrer mit einem größeren Durchmesser (3,0 mm) als für CB-Pins benötigt (2,4 mm). Vor Beginn der Operation wurde bei alle Implantaten der Durchmesser und die Länge gemessen und registriert.

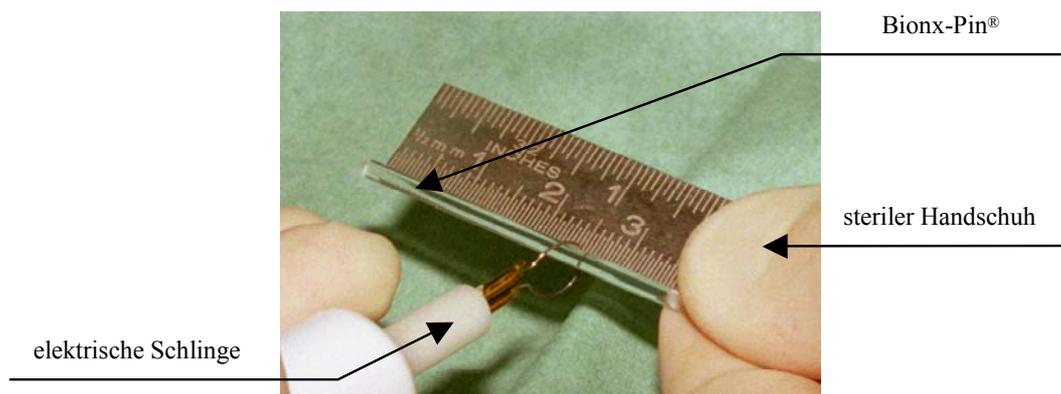


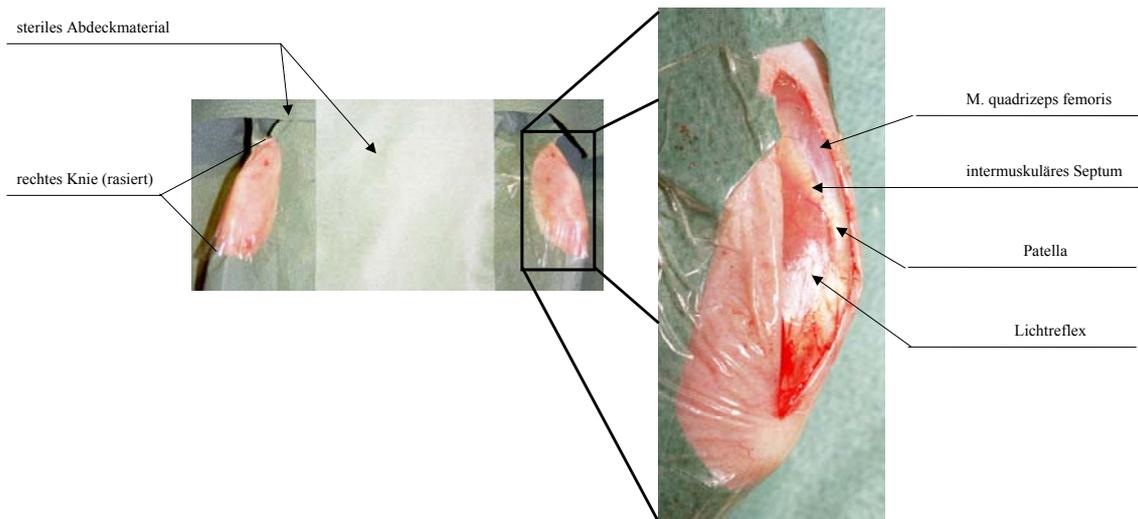
Abbildung V-2 Zuschneiden eines Bionx-Pins[®] mit einer elektrischen Schlinge.

3.2 Durchführung der Operation

3.2.1 Pinimplantation in den Femurmarkraum

In den rechten und den linken Femurmarkraum eines Kaninchens wurde jeweils ein 25 mm langer Pin eingebracht. An einem der beiden Knie war dies ein ethylenoxidbehandelter CB-Pin, an dem anderen Knie war es ein Bionx-Pin[®]. Die Wahl der Seiten geschah nach dem Zufallsprinzip.

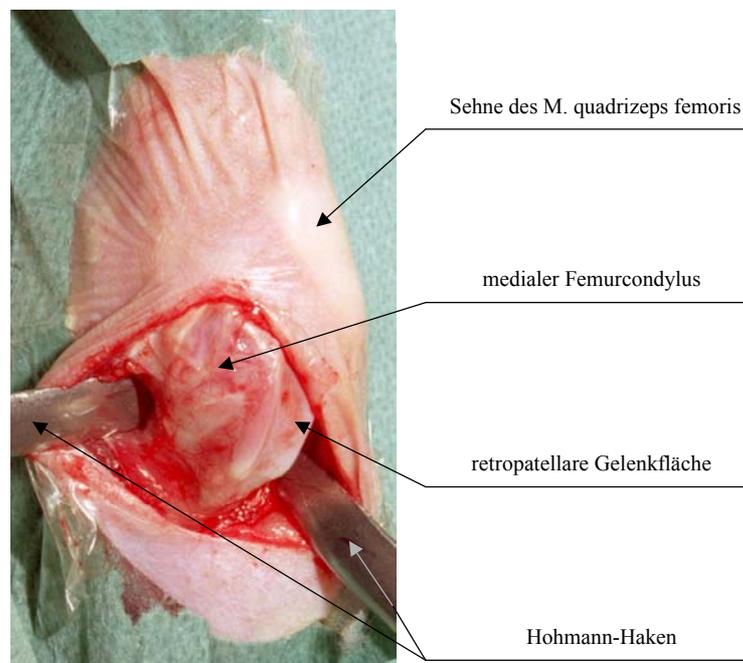
Der entsprechende Pin sollte von distal in den Femurmarkraum eingebracht werden. Dazu musste das Kniegelenk eröffnet werden. Mit einem 15er Skalpell wurde zunächst ein ungefähr 4 cm langer, medial parapatellar verlaufender Hautschnitt gesetzt.

**Abbildung V-3**

linkes Bild: Foto beider Knie mit steriler Abdeckung direkt vor Operationsbeginn.

rechtes Bild: Bildausschnitt des linken Knies nach dem Hautschnitt.

Im Anschluß an den Hautschnitt wurde die Haut von der unter ihr liegenden Faszie abpräpariert und das Kniegelenk über einen medialen parapatellaren Zugang eröffnet. Nach der Präparation des medialen Femurcondylus wurde nun das Bein im Kniegelenk gestreckt, die Patella nach lateral luxiert und anschließend das Knie wieder gebeugt. Nun stellte sich der Operationssitus so dar, wie er für die weiteren Schritte der Operation benötigt wurde (siehe Abbildung V-4).

**Abbildung V-4**

Eröffnetes linkes Kniegelenk mit Blick auf den medialen Femurcondylus und die retropatellare Gelenkfläche nach Luxation der Patella nach lateral.

Die Verbindung zum Femurmarkraum wurde durch eine intercondyläre Bohrung geschaffen. Dazu wurde in maximaler Beugehaltung des Kniegelenkes im nicht belasteten Gelenkbereich der Markraum angebohrt und von distal nach proximal aufgebohrt. Je nach Implantatart wurde ein 2,4 mm dicker Bohrer für die CB-Pins oder ein 3,0 mm dicker Bohrer für die Bionx-Pins[®] verwendet. Knorpelschäden durch ein Abrutschen des Bohrers konnten durch intercondyläres Ankören verhindert werden. Anschließend wurde der jeweilige Pin mit Hilfe eines dünnen Kirschner-Drahtes durch den Bohrkanal in den Femurmarkraum vorgeschoben.

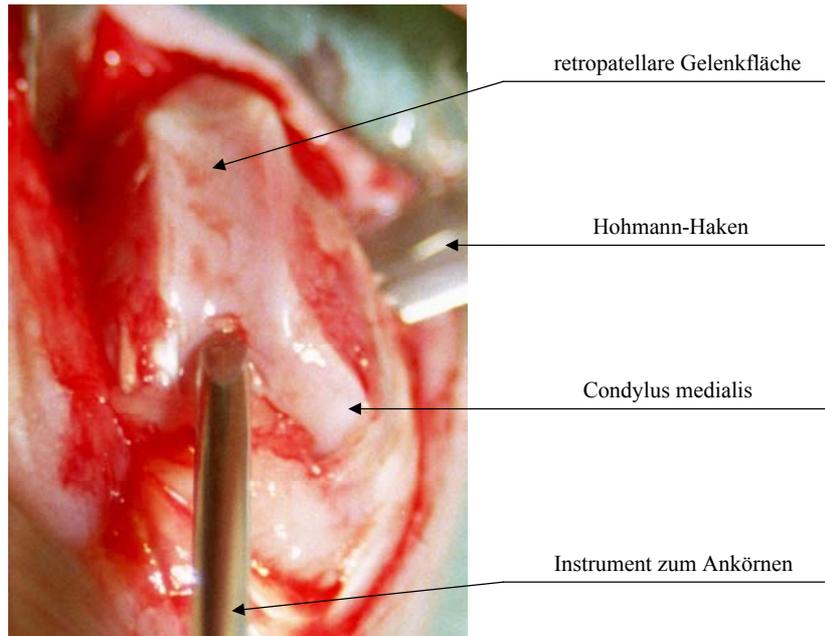


Abbildung V-5 Eröffnetes linkes Kniegelenk in extremer Flexionstellung (Frontalansicht). Die Patella ist nach lateral luxiert und wird mit einem Hohmann-Haken abgehalten. Mit einem spitzen Instrument wird intercondylär angekörnt.

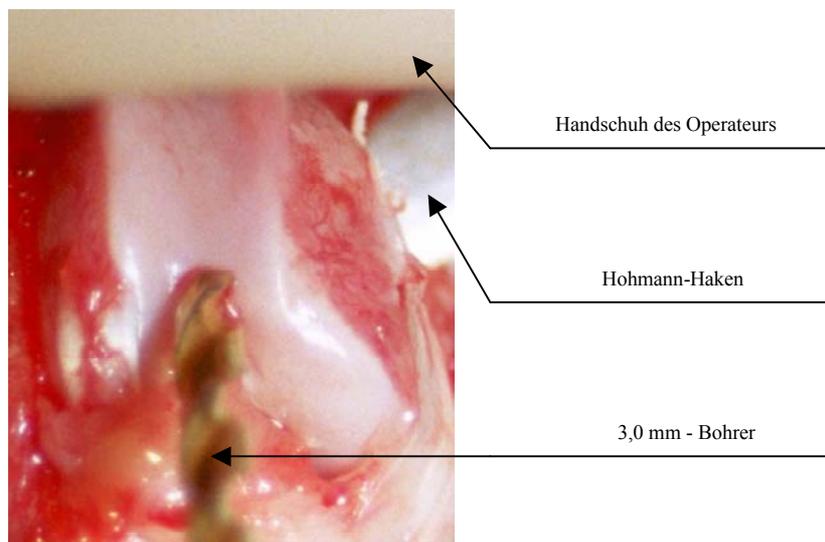


Abbildung V-6 Aufbohren des Markraumes von distal.

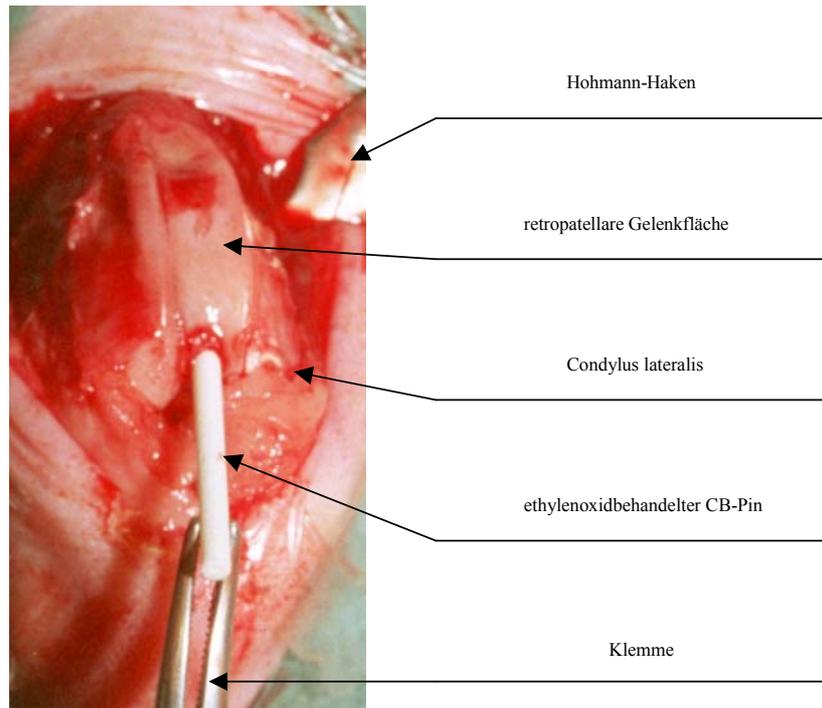


Abbildung V-7 Einschieben eines ethylenoxidbehandelten CB-Pins in den Femurmarkraum.

Durch Streckung im Kniegelenk konnte die luxierte Patella leicht wieder reponiert werden. Der Wundverschluß erfolgte mit einem 4/0 PDS-Faden für die Fasziennaht und einem 4/0 Miralene-Faden für die Hautnaht. In beiden Fällen wurde fortlaufend genäht.

3.2.2 Pinimplantation in der autochtonen Rückenmuskulatur

Für die Operation am Rücken musste das Tier zunächst in Bauchlage gedreht und erneut steril abgedeckt werden. Am Rücken wurden nicht nur Bionx-Pins[®] und ethylenoxidbehandelte CB-Pins implantiert, sondern zusätzlich ein Polypin[®] und ein bestrahlter CB-Pin.

Die Haut wurde auf einer Länge von 3 cm entlang der Processus spinosi der Wirbelsäule eröffnet und anschließend stumpf von der Faszie der autochtonen Rückenmuskulatur abpräpariert. Die autochtonen Rückenmuskeln liegen links und rechts der Wirbelsäule jeweils in einer eigenen Loge. Durch diese natürliche Trennung der Muskelgruppen wurde es möglich, die Implantate sicher räumlich voneinander zu trennen. Die Stifte wurden paarweise in einer Loge untergebracht. Auf einer Seite der Wirbelsäule wurde ein Bionx-Pin[®] mit einem bestrahlten CB-Pin untergebracht, auf der anderen Seite ein ethylenoxidbehandelter CB-Pin mit einem Polypin[®]. Stifte, die gemeinsam in einer Loge untergebracht wurden, waren äußerlich leicht voneinander zu unterscheiden. Die Seitenverteilung der zu implantierenden Paare geschah wiederum nach dem Zufallsprinzip. Durch Inzision der Muskelfaszie mit der Skalpellspitze und Bildung einer kleinen Muskeltasche konnten die Pins leicht in das Muskelgewebe eingebracht werden. Mit einer Einzelknopfnah wurde die Faszie anschließend

mit einem 4/0 PDS-Faden wieder verschlossen. Die Haut wurde abermals fortlaufend mit einem 4/0 Miralene-Faden vernäht.

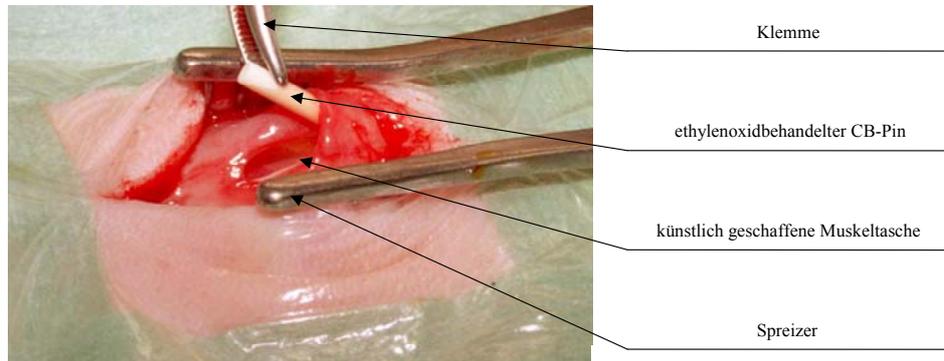


Abbildung V-8 Operation am Rücken:
Die eröffnete Haut wird mit einem Spreizer vom Wundgebiet ferngehalten, während der Pin in eine künstlich geschaffene Muskeltasche in die autochtone Rückenmuskulatur gelegt wird.

4. Explantation

Unter Narkose wurden die Tiere mit 2 ml T 61 eingeschläfert. Die Kniegelenke wurden erneut eröffnet und die Femora vollständig aus dem Gewebeverband getrennt. Mit einer oszillierenden Säge wurde nun der Knochen subtrochantär durchtrennt und der Femurmarkraum vorsichtig von proximal nach distal eröffnet, bis der jeweilige Pin mit einer Pinzette extrahiert werden konnte. Zum Schutz vor Austrocknung wurden die explantierten Pins bis zur biomechanischen Untersuchung in isotonischer Kochsalzlösung aufbewahrt.

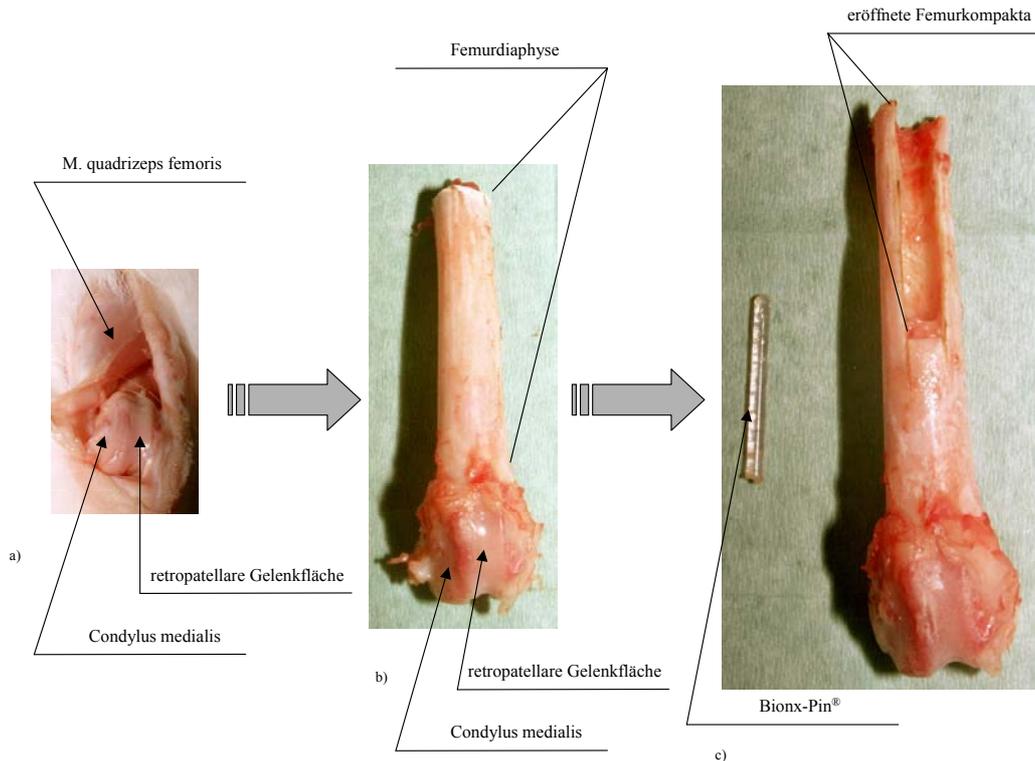


Abbildung V-9 Darstellung des Ablaufs der Explantation aus dem Femurmarkraum.

- a) eröffnetes Kniegelenk
- b) subtrochantär abgesetzter Femurknochen
- c) aufgesägte Femurkompakta mit Explantat

In der autochtonen Rückenmuskulatur konnten die Implantate zumeist durch die Muskelfaszie getastet und somit gezielt aufgesucht und entfernt werden. Die Aufbewahrung erfolgte ebenfalls in isotonischer NaCl-Lösung.

Anschließend wurden alle explantierten Stifte mit einer digitalen Schiebleere vermessen und auf einer Feinwaage der *SARTORIUS GmbH aus Göttingen (Typ 1801)* gewogen.

5. Rehydrationsversuch

Ergänzend zum tierexperimentellen Teil des Versuches war geplant, mit den ethylenoxid-behandelten CB-Pins einen Rehydrationsversuch durchzuführen. Dazu wurden die CB-Pins in fünf Gruppen zu je 14 Pins aufgeteilt und für unterschiedlich lange Zeiträume in menschliches Serum eingelegt. Die erste Gruppe wurde im Trockenzustand biomechanisch untersucht. Die Testung der Implantate aus der zweiten Gruppe erfolgte nach einer Einlegezeit von einer Stunde, die dritte Gruppe wurde für einen Tag in Serum eingelegt, die vierte Gruppe drei und die fünfte Gruppe sieben Tage. Vor der biomechanischen Testung wurden alle Pins vermessen und gewogen.

6. Biomechanische Testung der Probenmaterialien

Die biomechanische Untersuchung der Probenmaterialien erfolgte in Anlehnung an DIN 53457 im Drei-Punkt-Biegeversuch und im Scherversuch. Zunächst wurde der Drei-Punkt-Biegeversuch durchgeführt. Bei diesem Versuch wurde jeder Pin in zwei Hälften gebrochen. Jede dieser Hälften wurde anschließend im Scherversuch getestet, so dass in diesem Versuch der Probenumfang doppelt so groß war, wie im Drei-Punkt-Biegeversuch.

6.1 Drei-Punkt-Biegeversuch

Die explantierten Probenkörper wurden auf zwei runde Auflager gelegt, die in einem Abstand von 20 mm (Prüfstützweite) zueinander standen. Eine Druckfinne (Biegestempel) wurde mit definierter Geschwindigkeit (2 mm/Min) auf die Mitte des Probenkörpers gefahren und übte auf diesen eine Last aus. Die maximale Prüfbeanspruchung lag in diesem Versuch bei 1000 Newton. Die Belastung wurde mit Hilfe eines Kraftaufnehmers (Meßsonde) gemessen.

Zu Beginn eines Drei-Punkt-Biegeversuches verformt sich ein Probenkörper elastisch und erlangt bei Entlastung seine ursprüngliche Form zurück. Bei weiterer Biegung kommt es zur plastischen Verformung ohne Rückbildung der Verformung unter Entlastung. Eine weitere Biegung kann bis zum Bruch des Materials führen. Das elastische und plastische Verformungsverhalten hängt entscheidend von der Art des Materials ab.

Die Prüfparameter des Drei-Punkt-Biegeversuches wurden wie folgt festgelegt:

✓	Prüfstützweite	20 mm
✓	Radius der Druckfinne	5 mm
✓	Radius der Auflager	1,89 mm
✓	Testgeschwindigkeit	2 mm/Min
✓	Maximale Prüfbeanspruchung	1000 N

Schematisch ist der Drei-Punkt Biegeversuch in der folgenden Abbildung dargestellt.

Legende:

- r1 Radius der Druckfinne
- r2 Radius der Auflager
- d Durchmesser des Probenkörpers
- L Prüfstützweite
- Lp Länge des Probenkörpers

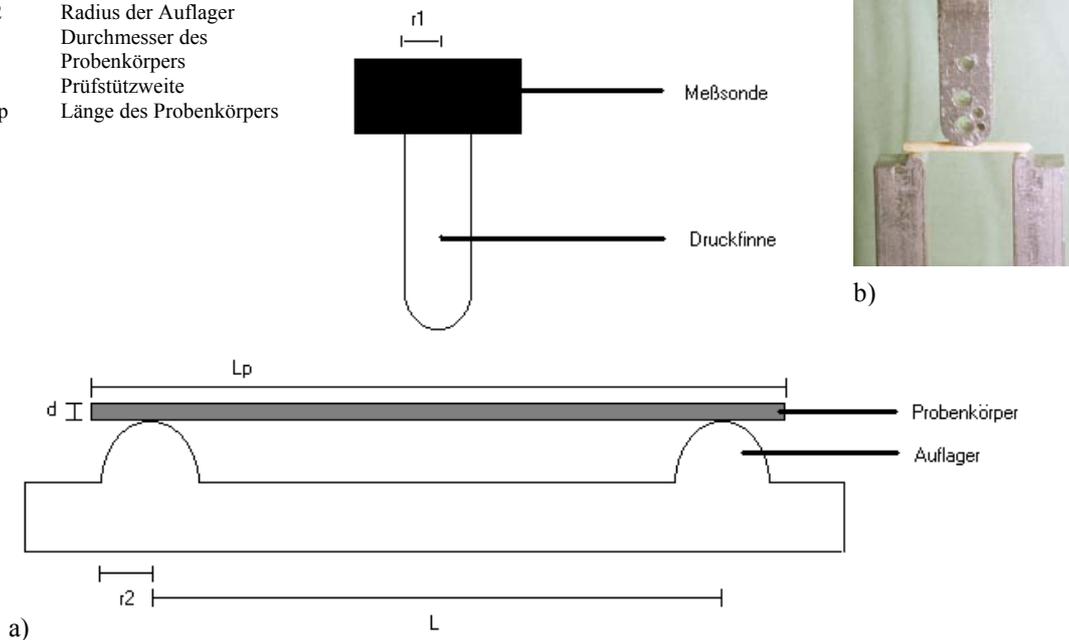


Abbildung V-10

- a) Schematische Darstellung des Drei-Punkt-Biegeversuches.
- b) Drei-Punkt-Biegeversuch an einem ethylenoxidbehandelten CB-Pin.

6.2 Scherversuch

Für den Scherversuch wurden freundlicherweise von der Feinmechanikerwerkstatt des Klinikums der Philipps-Universität Marburg zwei Metallblöcke hergestellt, die sieben untereinander angebrachte Bohrungen mit Durchmessern von 1,6 mm bis 2,2 mm an zueinander korrespondierenden Stellen enthielten. Ein Metallblock wurde fest verankert, der andere an der beweglichen Traverse der Prüfmaschine befestigt, an der auch die Meßsonde angebracht war. Nun wurden diese beiden Blöcke so zueinander justiert, dass sie reibungsfrei in einem minimalen Abstand aneinander vorbeigleiten konnten. In der Ausgangsstellung bildeten die Bohrlöcher eine Flucht, so dass der zu testende Pin in das für seinen Durchmesser optimal passende Loch geschoben werden konnte. So sollte vermieden werden, dass sich der Probenkörper in seinem Bohrloch verkantet und so neben den erwünschten Scherkräften auch unerwünschte Biegekräfte auftreten.

Der Scherversuch ist schematisch in der folgenden Abbildung dargestellt. Beispielhaft ist nur eines der sieben Bohrlöcher abgebildet. Der zu testende Pin liegt im Bohrkanal.

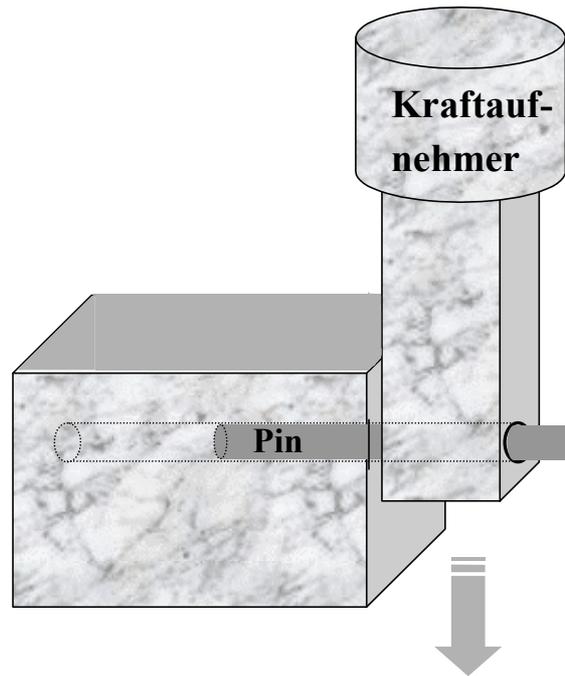


Abbildung V-11

Schematischer Aufbau des Scherversuches. Der Pfeil zeigt die Richtung an, in der die Kraft „ F “ auf den Pin einwirkt.

7. Ermittlung der Testwerte

In diesem Versuch wurden Messgeräte mit Fehlergrenzen von $\pm 0,01$ mm zum Messen der Durchmesser der Probenkörper, von $\pm 0,1$ mm zum Messen der Prüfstützweite und von $0,01$ mm zum Messen der Durchbiegung im Drei-Punkt-Biegeversuch verwendet. Die Messungen der Durchmesser, Längen und Prüfstützweiten vor der Explantation wurden mit einem elektronischen Millimetermessgerät der Firma *MITUTOYO* durchgeführt. Zur Gewichtsbestimmung der explantierten Pins wurde eine Feinwaage der Firma *SARTORIUS* verwendet. Die im biomechanischen Versuch gemessenen Werte wurden von einer Prüfmaschine mit EDC-5-Elektronik (Externet-Digitaler-Controller) der *KARL-FRANK-GmbH aus Weinheim-Birkenau vom Typ 81806* aufgenommen. Die Verbindung über eine serielle Schnittstelle zwischen der EDC-Elektronik und dem Computer ermöglichte die komplett computergesteuerte Bedienung der Maschine über ein Prüfprogramm (*Frank-Prüfsoftware für Windows*).

Nach dem Wiegen und der Vermessung der Probenkörper erfolgte die biomechanische Testung im Drei-Punkt-Biegeversuch und im Scherversuch im unteren Arbeitsraum der Prüfmaschine mit einer Vorkraft bis zum Start der Messung von 1 N. In der Vorkraft bewegte sich die Traverse mit 10 mm/Min abwärts. Beim Meßstart wurde dann automatisch die Geschwindigkeit auf 2 mm/Min reduziert. Während eines Belastungsvorganges erfolgte die synchrone Messwerterfassung von Kraft (F) und Weg (s). Sechs Messgrößen wurden

definierten Messpunkten der Kraft (in Newton pro mm²) zugeordnet. Darüberhinaus wurden als wichtige Größen das Kraftmaximum im Messzyklus (F_{\max} in Newton) und die zurückgelegte Strecke bei Kraftmaximum (S_{\max} in Millimeter) mit Hilfe der *FRANK-Prüfmaschine* erfasst. Da die Bionx-Pins[®] im Drei-Punkt-Biegeversuch nicht zerbrachen, musste der Zeitpunkt des Materialversagens definiert werden, um untereinander vergleichbare Werte für das Kraftmaximum im Messzyklus zu erhalten. Das Materialversagen wurde bei einer Durchbiegung von 4 mm definiert. Deshalb wurde auch F_{\max} bei einer Durchbiegung von 4 mm abgelesen.

Die auf diese Weise erhaltenen Messwerte wurden anschließend nach folgenden Formeln in die Biegefestigkeit (N/mm²) und den Elastizitätsmodul (N/mm²) umgerechnet:

$$\text{Biegefestigkeit: } \frac{8 \times F_{\max} \times L}{\pi \times D^3} \qquad \text{Elastizitätsmodul: } \frac{4 \times L^3 \times F}{3 \times \pi \times D^4 \times d}$$

Legende:

F_{\max}	= Maximalkraft beim Bruch	[N]
L	= Prüfstützweite	[mm]
D	= Durchmesser des Probenkörpers	[mm]
d	= Durchbiegung des Testkörpers	[mm]
F/d	= Steigung zu Beginn der als linear angenommenen Kraft-Dehnungs-Kurve	[N/mm]

8. Methodik der Auswertung

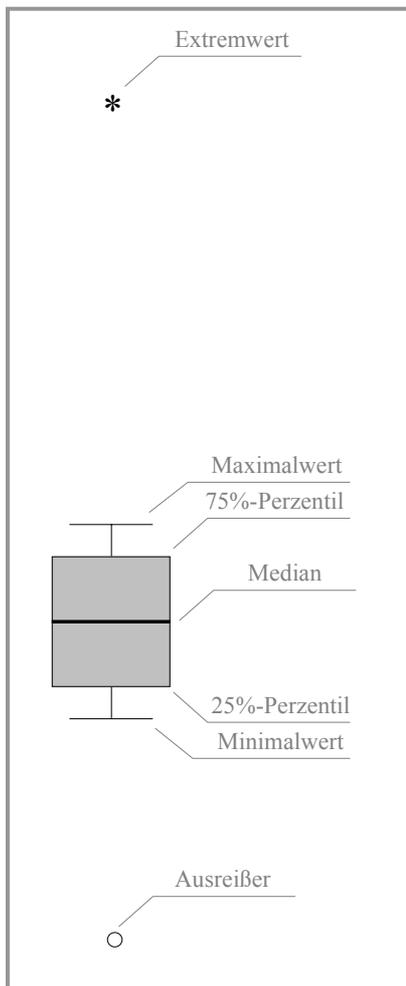
Bei der Auswertung der Testdaten wurde wie folgt vorgegangen:

Zunächst wurden die Testdaten der vier verwendeten Materialien getrennt voneinander betrachtet. Die Testdaten der ethylenoxidbehandelten CB-Pins, der Bionx-Stifte[®], der Polypins[®] und der bestrahlten CB-Pins wurden ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen analysiert und auf signifikante Unterschiede zueinander untersucht, ohne nach dem Implantationsort zu unterscheiden. Anschließend wurden die Bionx-Pins[®] und die ethylenoxidbehandelten CB-Pins auf Unterschiede der Testwerte zwischen verschiedenen Implantatlagern untersucht. Beide Materialien waren sowohl im knöchernen Lager (Femurmarkraum) als auch im Weichteillager (autochtone Rückenmuskulatur) untergebracht. Nun wurden die Ergebnisse der vier verwendeten Materialien (Bionx-Pins[®], Polypins[®], ethylenoxidbehandelte CB-Pins und bestrahlte CB-Pins) untereinander verglichen. Der Auswertung des in vitro Rehydrationsversuches für ethylenoxidbehandelte CB-Pins folgte abschließend ein Vergleich dieser in vitro gewonnenen Testdaten mit den Ergebnissen aus dem Tierversuch.

Neben der Biegefestigkeit [N/mm²], der Scherfestigkeit [N/mm²] und dem Elastizitätsmodul [N/mm²], wurde auch die Durchbiegung beim Bruch [mm] in die Auswertung der Mate-

rialien einbezogen. Zusätzlich wurden verschiedene morphometrischen Parameter analysiert. Dies waren der Durchmesser [mm], die Länge [mm] und das Gewicht [g], sowie die errechneten Werte für die Querschnittsfläche [mm²], das Volumen [ml] und die Dichte [g/cm³] der Probenkörper.

Die Testdaten wurden zunächst einer explorativen Datenanalyse unterzogen. Es erfolgte also eine deskriptive Analyse der Werte mit Darstellung von Lagemaßen (Mittelwert, Median) und Streuungsmaßen (Standardabweichung, Minimum, Maximum). Darüber hinaus wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht. Die übersichtliche graphische Darstellung der Ergebnisse der deskriptiven Statistik erfolgte anhand von sogenannten Boxplot-Diagrammen. Ein solches ist in der folgenden Abbildung dargestellt:



Der Strich innerhalb der Box kennzeichnet den Median, die untere Grenze der Box das 25%-Perzentil und die obere Grenze das 75%-Perzentil, so dass die mittleren 50% der Werte innerhalb der Box liegen. Die ober- und unterhalb der Box stehenden Querstriche geben den größten und kleinsten Wert an, der nicht als Ausreißer oder Extremwert bezeichnet werden kann. Ausreißer sind dadurch charakterisiert, dass sie um mehr als das 1,5-fache der Länge der Box entfernt liegen. Extremwerte liegen mehr als das 3-fache entfernt.

Abbildung V-12 Beispielhafte Darstellung eines Boxplot-Diagrammes mit erklärender Beschriftung.

Bei der statistischen Auswertung der Testdaten wurden nichtparametrische Tests für unverbundene Stichproben verwendet. Beim Einsatz nichtparametrischer Tests müssen die Stichproben nicht normalverteilt sein. In diesem Versuch lag in der Mehrzahl der Fälle keine Normalverteilung der Testdaten vor.

Zunächst wurde der *Kruskal-Wallis-Test* durchgeführt. Dies ist ein Test, der eine gemeinsame Rangordnung der Werte aller untersuchten Stichproben erstellt. Anschließend wird in diesem Test die Nullhypothese getestet, dass die mittleren Rangzahlen der einzelnen Grup-

pen gleich sind. Das bedeutet, dass mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Testes nur eine allgemeine Aussage darüber getroffen werden kann, ob innerhalb der Gesamtheit der untersuchten Stichproben ein signifikanter Unterschied besteht oder nicht. Welche der Stichproben sich im Einzelnen signifikant voneinander unterscheiden, kann nur herausgefunden werden, indem die Proben mit dem *U-Test nach Mann und Whitney* gegeneinander ausgetestet werden. Der U-Test nach Mann und Whitney ist äquivalent zum Kruskal-Wallis-Test für zwei Gruppen und erlaubt direkte Aussagen darüber, ob sich die beiden untersuchten Stichproben signifikant voneinander unterscheiden oder nicht.

VI. Ergebnisse

Neben der Erläuterung von Ergebnissen der praktischen Durchführung des Tierversuches (Narkose, Operation, Explantation), wird im Folgenden besonders auf die Ergebnisse der biomechanischen Testung der Probenmaterialien eingegangen.

Aus der explorativen Datenanalyse der Testwerte ergaben sich eine große Menge deskriptiver Einzeldaten. Es erscheint nicht sinnvoll, alle diese Daten bei der Erläuterung der Ergebnisse zu erwähnen. Aus diesem Grund sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass im Anhang dieser Arbeit eine detaillierte tabellarische Auflistung der Einzeldaten enthalten ist. Im Ergebnisteil nicht erwähnte Werte können dieser Tabelle entnommen werden. Des Weiteren wurden alle Testdaten auf signifikante Unterschiede zueinander untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist ebenfalls im Anhang dargestellt und kann ebenfalls bei Bedarf herangezogen werden.

Aufgrund des häufigen Vorkommens von Ausreißern und Extremwerten unter den Testdaten beziehen sich die angegebenen Prozentangaben zum Teil auf den Median und nicht auf den Mittelwert, da der Median weitaus unempfindlicher gegenüber Ausreißern und Extremwerten ist, als der Mittelwert. Prozentangaben, die sich auf den Median beziehen, sind mit einem „*“ gekennzeichnet.

1. Versuchsdurchführung

Die technische Durchführung der Operation inklusive der Narkose erwies sich als problemlos. Lediglich zwei Tiere verstarben im Rahmen der Narkose. Zwei weitere Kaninchen verstarben einen Monat und drei Monate postoperativ an den Folgen einer Infektion.

In zehn Fällen (20%) kam es postoperativ zu starken Schwellungen im Bereich der Knie ohne Zeichen eines Infektes. Bei den Tieren mit kurzen Überlebenszeiten stellten sich diese Schwellungen als seröse Ergüsse oder Hämatome heraus. Sie wurden bei den langlebigen Kaninchen vollständig resorbiert.

In neun Fällen wiesen Kaninchen Zeichen eines bakteriellen Infektes auf (18,8%). Die operierte Körperregion war geschwollen und es entleerte sich eitriges Sekret. Die Infektionen traten in der ersten postoperativen Woche auf. Eine Ausheilung erfolgte zumeist innerhalb der folgenden zwei Wochen. Außer einer Schonhaltung von betroffenen Extremitäten wurde keinerlei Einschränkung des Allgemeinbefindens der Tiere entdeckt.

Weiterhin kam es in fünf Fällen intraoperativ zur Verletzung von Weichteilen (10%). Die Verletzungen heilten alle folgenlos aus.

Bei der Explantation stellte sich heraus, dass es in drei Fällen zum Implantatversagen gekommen war (6%). Bei zwei Bionx-Schrauben[®] fehlte der Schraubenkopf. Eine weitere Poly-L-Laktid Schraube war komplett zerbrochen.

In drei Fällen wurden nach acht und sechzehn wöchiger Implantation tumorähnliche Knochen- und Knorpelproliferationen an den Kniegelenken entdeckt (6%). Ein maligner Prozeß konnte histologisch ausgeschlossen werden. Teilweise schwierig stellte sich die Explantation der Probenkörper aus der Rückenmuskulatur der Tiere dar. Besonders nach langen Implantationszeiten waren die Pins zum Teil nur sehr schwer aufzufinden. Ansonsten traten auch bei der Explantation keinerlei Probleme auf.

2. Auswertung der Testdaten getrennt nach Implantatarten, ohne Unterscheidung nach dem Implantatlager

2.1 Ethylenoxidbehandelte CB-Pins

2.1.1 Morphometrische Daten

Ausgehend von Trockenzustand kam es innerhalb der ersten Woche nach der Implantation zu einer statistisch signifikanten Zunahme des **Durchmessers** ethylenoxidbehandelter CB-Pins ($p < 0,001$) um 2,6%. Makroskopisch war die Oberfläche der ethylenoxidbehandelten CB-Pins nach einer Implantationszeit von zwei Wochen zunehmend aufgeraut und die Pins waren zum Teil fest in ihrem knöchernen Lager verbacken. Von Beginn der zweiten Woche bis zum Zeitpunkt von vier Wochen konnten allerdings keine signifikanten Veränderungen des Durchmessers ermittelt werden. Erst ab der vierten Woche kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme ($p = 0,005$) bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen nach der Implantation. Es errechnete sich eine Gesamtabnahme des Durchmessers vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen von 8,2%. Absolute Werte für den Mittelwert, die Standardabweichung und den Median können der Tabelle VI-1 entnommen werden. Die große Standardabweichung zu den Beobachtungszeitpunkten von sechzehn und zweiunddreißig Wochen spricht für eine breite Streuung der gemessenen Werte. Zum Zeitpunkt von zwei Wochen ist sie durch zwei Extremwerte bedingt.

	Durchmesser (mm)		Länge (mm)		Gewicht (g)		Volumen (ml)		Querschnittsfläche (mm ²)		Dichte (g/cm ³)						
	MW	STAB	M	MW	STAB	M	MW	STAB	M	MW	STAB	M					
trocken	1,95	0,018	1,95	25,01	0,056	25,00	0,151	0,006	0,152	0,075	0,001	0,075	2,99	0,056	2,99	0,055	2,03
1 Tag	1,98	0,016	1,98	25,05	0,056	25,04	0,156	0,007	0,158	0,077	0,001	0,077	3,08	0,050	3,07	0,083	2,05
3 Tage	1,99	0,045	2,00	25,10	0,095	25,12	0,158	0,004	0,158	0,078	0,004	0,079	3,12	0,139	3,13	2,02	0,123
1 Woche	2,00	0,013	2,00	25,08	0,090	25,08	0,157	0,004	0,158	0,079	0,001	0,079	3,14	0,040	3,15	1,99	0,048
2 Wochen	2,06	0,146	1,99	25,27	0,399	25,12	0,164	0,014	0,159	0,085	0,014	0,078	3,35	0,497	3,12	1,95	0,143
4 Wochen	2,05	0,096	2,00	25,12	0,102	25,11	0,159	0,011	0,155	0,083	0,008	0,079	3,29	0,322	3,15	1,93	0,091
8 Wochen	1,97	0,034	1,97	25,08	0,315	25,08	0,149	0,015	0,153	0,077	0,003	0,077	3,05	0,11	3,05	1,95	0,137
16 Wochen	1,93	0,100	1,96	24,55	1,166	25,01	0,137	0,023	0,140	0,072	0,009	0,073	2,92	0,297	3,03	1,90	0,145
32 Wochen	1,79	0,221	1,88	25,07	0,236	25,04	0,111	0,034	0,114	0,064	0,016	0,070	2,56	0,593	2,79	1,74	0,180

Tabelle VI-1 Tabellarische Darstellung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (STAB) und Median (M) der morphometrischen Daten von ethylenoxidbehandelten CB-Pins zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten.

Vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zwei Wochen nach der Implantation war ein statistisch signifikanter Längenzuwachs von 0,26 mm zu verzeichnen ($p=0,018$). Anschließend kam es bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen zu einer signifikanten Abnahme des Mittelwertes für die **Länge** um 0,2 mm ($p=0,035$). Die Veränderungen der Länge innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes von zweiunddreißig Wochen (ausgehend vom Trockenzustand) erwiesen sich allerdings als statistisch nicht signifikant ($p=0,284$). Große Standardabweichungen, wie sie vor allem zu den Zeitpunkten von acht, sechzehn und zweiunddreißig Wochen zu finden sind (siehe Tabelle VI-1), sind auf Ausreißer und Extremwerte zurückzuführen.

Einer statistisch signifikanten **Gewichtszunahme** ($p=0,003$) um 4,6%* vom Trockenzustand bis zum Beobachtungszeitpunkt von zwei Wochen folgte eine signifikante Gewichtsabnahme ($p<0,001$) um 28,3%* bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen nach der Implantation. Insgesamt nahm das gemessene Gewicht vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche nach der Implantation statistisch signifikant um 25% ab ($p=0,013$). Anhand der in Tabelle VI-1 dargestellten Werte für die Standardabweichung ist zu erkennen, dass mit zunehmender Implantationszeit auch die Streuung der Werte zunahm.

Aus dem gemessenen Durchmesser, dem Gewicht und der Länge, wurden die Querschnittsfläche, das Volumen und die Dichte der Kompaktstifte errechnet. Die entsprechenden Werte können wiederum der Tabelle VI-1 entnommen werden.

Sowohl die **Querschnittsfläche** ($p=0,001$), als auch das **Volumen** ($p<0,001$) nahmen ausgehend vom Trockenzustand innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Implantation statistisch signifikant zu. Es folgte bis zur zweiunddreißigsten Woche eine signifikante Abnahme beider Parameter (Q-Fläche: $p=0,006$; Volumen: $p=0,01$). Dennoch erwiesen sich die Gesamtveränderungen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen als statistisch nicht signifikant.

Die Veränderungen der **Dichte** erwiesen sich nur über den gesamten Versuchszeitraum als statistisch signifikant ($p=0,004$). Ausgehend vom Trockenzustand kam es innerhalb von zweiunddreißig Wochen zu einer Abnahme der Dichte um 14,8%*.

2.1.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens ethylenoxidbehandelter CB-Pins anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch

Anhand des Verlaufs einer Kraft-Dehnungs-Kurve können Aussagen zu den Eigenschaften des getesteten Materials gemacht werden. In der Abbildung VI-1 sind markante Kraft-Dehnungs-Kurven einiger ethylenoxidbehandelter CB-Pins vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen abgebildet. Eine genaue Charakterisierung der Festigkeit wird später gesondert durchgeführt.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

Im trockenen Zustand kam es zunächst zu einem steilen linearen Anstieg der Kurve, ehe diese mit dem Bruch des getesteten ethylenoxidbehandelten CB-Pins steil abfiel. Schon nach einer Implantationszeit von einem Tag änderte sich das Aussehen der Kurve. Die im trockenen Zustand erreichte Kraft wurde auch bei stärkerer Dehnung des Probenkörpers nicht erreicht. Vor allem im oberen Teil flachte die Kurve deutlich ab. Zu den Beobachtungszeitpunkten von drei Tagen, einer, zwei und vier Wochen änderte sich das Aussehen der Kurven kaum. Sie sind deshalb nicht abgebildet. Zum Beobachtungszeitpunkt von acht Wochen war zu erkennen, dass trotz extremer Dehnung kein Kraftanstieg mehr erfolgte. Die Kurve verlief nach einem anfänglichen Anstieg nahezu parallel zur X-Achse. Zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen kam es schon bei geringerer Dehnung als nach einer Zeit von acht Wochen zum Materialversagen und nach zweiunddreißig Wochen war die Kraft-Dehnungs-Kurve wie auch im Trockenzustand durch einen linearen Anstieg ohne eine anschließende Abflachung gekennzeichnet. Allerdings konnte nach zweiunddreißig wöchiger Implantation nicht mehr eine solch große Kraft wie im Trockenzustand erreicht werden. Der Kurvenverlauf im Trockenzustand ist bezeichnend für ein hartes Material, das sich vornehmlich elastisch verformt. Bis zum Beobachtungszeitpunkt von acht Wochen verhielt sich das getestete Material zunehmend zäh, da die plastische Verformung zunahm. Ab der achten Woche nahm die plastische Komponente der Verformung wiederum ab. Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen waren die Pins nur noch sehr spröde und zerbrachen schon bei geringer Krafteinwirkung.

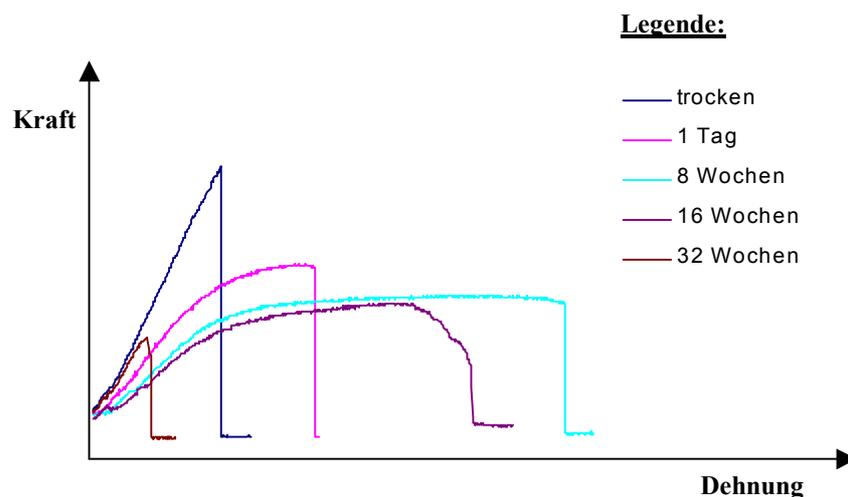


Abbildung VI-1 Graphische Darstellung des Kraft-Dehnungsverhaltens ethylenoxidbehandelter CB-Pins zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

2.1.3 Biegefestigkeit

Ausgehend vom Trockenzustand kam es im Verlauf von zweiunddreißig Wochen zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Biegefestigkeit ($p < 0,001$). Im Trockenzustand wurde ein durchschnittlicher Wert von $322,32 \text{ N/mm}^2$ errechnet, bei einer Standardabweichung von $55,16 \text{ N/mm}^2$ und einem Median von $309,26 \text{ N/mm}^2$. Nach zweiunddreißig Wochen betrug der Mittelwert der Biegefestigkeit noch $108,03 \text{ N/mm}^2 \pm 44,46 \text{ N/mm}^2$ (Median: $105,51 \text{ N/mm}^2$). Dies entspricht einer prozentualen Abnahme von $65,9\%^*$ im gesamten Versuchszeitraum.

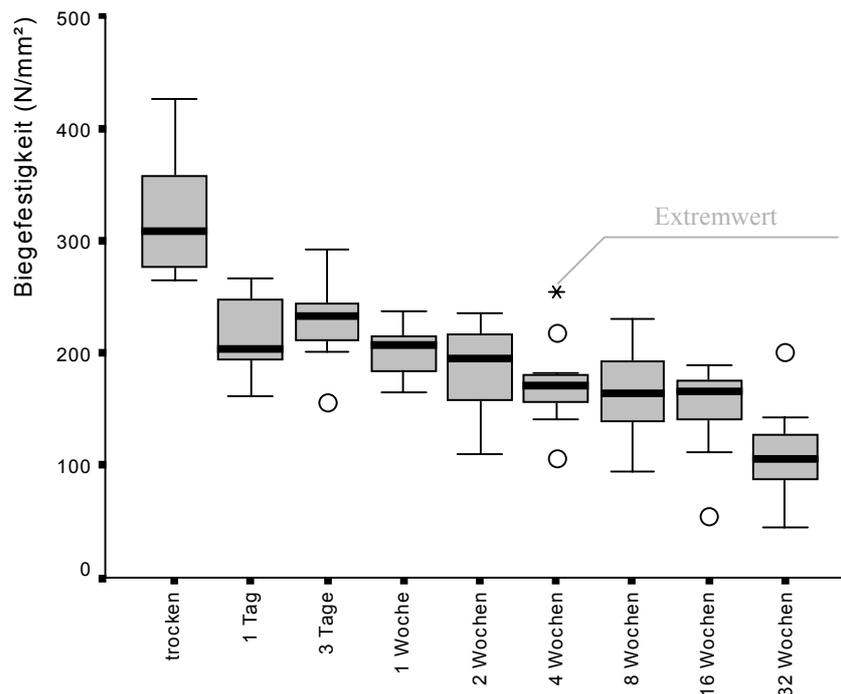


Abbildung VI-2 Boxplot-Diagramm für die Biegefestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins.

In der Abbildung VI-2 ist das Boxplot-Diagramm der Biegefestigkeit dargestellt. Es ist die oben beschriebene Gesamtabnahme der Biegefestigkeit zu erkennen, wobei sich der größte Verlust an Festigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation ereignete. In diesem Zeitraum gingen $34,2\%$ der im Trockenzustand ermittelten Festigkeit verloren ($p < 0,001$), so dass der Mittelwert der Biegefestigkeit nach einem Tag noch $212,03 \text{ N/mm}^2 \pm 34,18 \text{ N/mm}^2$ betrug (Median: $203,34 \text{ N/mm}^2$). Vom ersten Tag nach der Implantation bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen kam es erneut zu einem signifikanten Abfall der Biegefestigkeit ($p < 0,001$). Nach sechzehn Wochen waren noch $48,3\%^*$ der im Trockenzustand gemessenen Biegefestigkeit erhalten. Dies entspricht einem Median von $55,73 \text{ N/mm}^2$ (Mittelwert: $152,85 \text{ N/mm}^2 \pm 37,77 \text{ N/mm}^2$). Nach weiteren sechzehn Wochen Implantationszeit waren zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen noch $34,1\%^*$ der im Trockenzustand gemessenen Ausgangsfestigkeit vorhanden.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

2.1.4 Scherfestigkeit

Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes (vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche) nahm die Scherfestigkeit statistisch signifikant ab ($p < 0,001$). Im Trockenzustand wurde als Mittelwert für die Scherfestigkeit ein Wert von $91,42 \text{ N/mm}^2$ errechnet (Standardabweichung: $23,88 \text{ N/mm}^2$ / Median: $86,47 \text{ N/mm}^2$). Nach zweiunddreißig Wochen Implantationszeit waren noch $54,8\%^*$ der im Trockenzustand gemessenen Scherfestigkeit vorhanden. Dies entspricht einem Mittelwert nach zweiunddreißig Wochen von $48,99 \text{ N/mm}^2 \pm 23,67 \text{ N/mm}^2$ (Median: $47,42 \text{ N/mm}^2$).

Ausgehend vom Trockenzustand kam es schon innerhalb der ersten drei Tage nach der Implantation zu starken Veränderungen der Scherfestigkeit. In den ersten 24 Stunden nach der Implantation kam es zu einer signifikanten Abnahme der Scherfestigkeit um $22,3\%^*$ auf einen Median von $67,20 \text{ N/mm}^2$ (Mittelwert: $68,32 \text{ N/mm}^2 \pm 16,13 \text{ N/mm}^2$). In den folgenden zwei Tagen nahm die Scherfestigkeit allerdings wieder signifikant zu, so dass nach einer Implantationszeit von drei Tagen wieder dieselbe Festigkeit wie im Trockenzustand erreicht wurde. Des Weiteren kam es ab dem dritten Tag nach der Implantation zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Scherfestigkeit um $51,5\%^*$ bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen. Die zwischen der vierten und achten Woche nach Implantation zu verzeichnende Zunahme der Scherfestigkeit erwies sich als nicht signifikant.

Im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-3 sind die beschriebenen Veränderungen graphisch dargestellt und können anhand des Medians nachvollzogen werden. Dieser ist im Gegensatz zum Mittelwert unempfindlicher gegenüber Ausreißern, die zum Zeitpunkt von einem Tag ($128,5 \text{ N/mm}^2$) und zweiunddreißig Wochen ($105,22 \text{ N/mm}^2$) gefunden werden können.

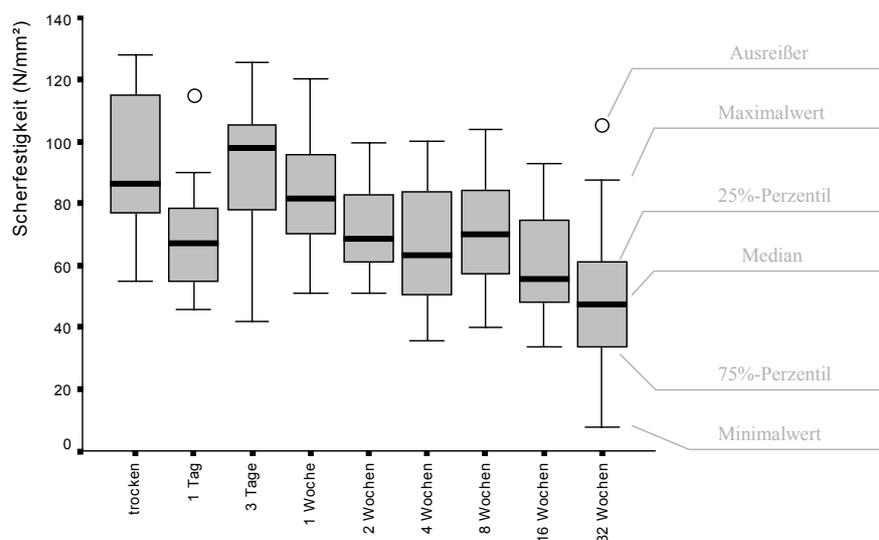


Abbildung VI-3

Boxplot-Diagramm für die Scherfestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

2.1.5 Elastizitätsmodul

Ausgehend vom Trockenzustand nahm der Elastizitätsmodul in den folgenden zweiunddreißig Wochen statistisch signifikant ab ($p < 0,001$). Im Trockenzustand betrug der Mittelwert des gemessenen E-Moduls $14057,68 \text{ N/mm}^2$, bei einer Standardabweichung von $1095,35 \text{ N/mm}^2$. Nach zweiunddreißig Wochen betrug der Mittelwert noch $7227,44 \text{ N/mm}^2 \pm 2739,59 \text{ N/mm}^2$. Dies entspricht einer Abnahme des E-Moduls in zweiunddreißig Wochen um 48,6% (siehe auch Abbildung VI-4). Der prozentual größte Anteil der Gesamtabnahme entfiel auf die ersten 24 Stunden nach der Implantation. In diesem Zeitraum kam es zu einem signifikanten Absinken des Elastizitätsmoduls um 27,3% auf einen Mittelwert von $10217,26 \text{ N/mm}^2 \pm 1401,79 \text{ N/mm}^2$ (Median: $10073,60 \text{ N/mm}^2$). Zwischen den Implantationszeiträumen von einem Tag und zweiunddreißig Wochen nahm der Wert für den E-Modul mit einem $p < 0,01$ ebenfalls signifikant ab. Dabei entfiel der größte Anteil der Abnahme in diesem Beobachtungszeitraum auf die Zeit zwischen dem ersten Tag nach Implantation und der vierten Woche. In dieser Zeit sank der Mittelwert für den E-Modul um 18% (bezogen auf den Trockenzustand) auf einen Mittelwert von $7687,70 \text{ N/mm}^2 \pm 2231,99 \text{ N/mm}^2$ ($p < 0,01$). Ausgehend vom Trockenzustand kam es also innerhalb der Implantationszeit von vier Wochen zu einer Abnahme des Elastizitätsmoduls um 45,3%. Nur 3,3% der Gesamtabnahme im Gesamtbeobachtungszeitraum von zweiunddreißig Wochen entfielen auf die Zeit nach der vierten Woche. Es zeigte sich, dass diese geringe Abnahme des E-Moduls statistisch nicht signifikant war.

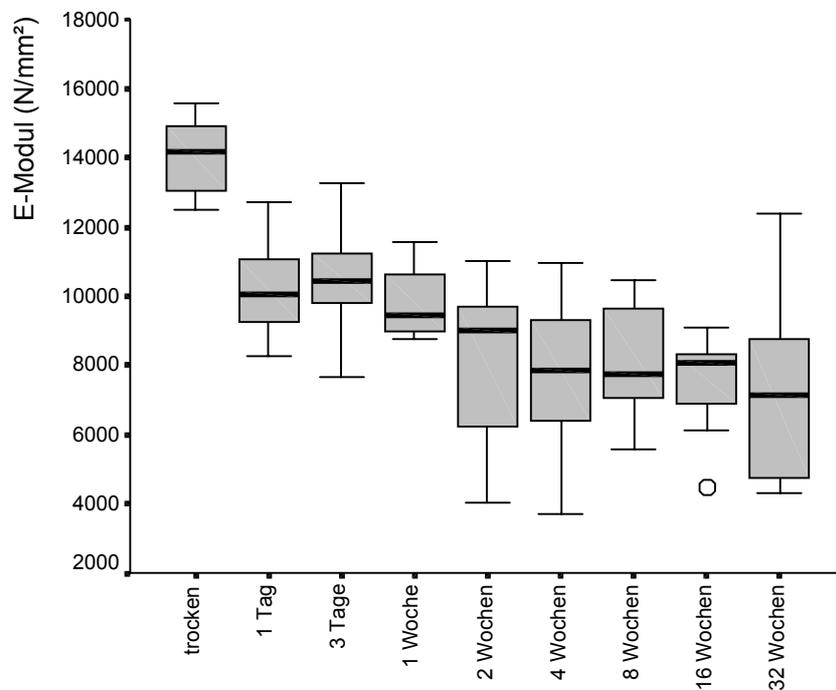


Abbildung VI-4 Boxplot-Diagramm für den Elastizitätsmodul ethylenoxidbehandelter CB-Pins.

Weitere Ergebnisse der deskriptiven Datenanalyse sind graphisch im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-4 dargestellt.

Im Trockenzustand und zu den Beobachtungszeitpunkten von einem Tag, drei und sieben Tagen wurden Standardabweichungen zwischen 997,64 N/mm² und 1458,88 N/mm² ermittelt. Zwei Wochen, vier, acht, und zweiunddreißig Wochen nach der Implantation wurden größere Standardabweichungen errechnet. Sie lagen zwischen 1645,48 N/mm² und 2739,59 N/mm². Dies spricht für eine größere Streuung der Testdaten zu diesen Untersuchungszeitpunkten. Im Boxplot-Diagramm erkennt man die größere Streuung der Werte am Abstand des 25%-Perzentil zum 75%-Perzentil einer Box.

2.1.6 Durchbiegung beim Bruch

Ausgehend vom Trockenzustand kam es im gesamten Versuchszeitraum von zweiunddreißig Wochen zu einer signifikanten Zunahme der Durchbiegung beim Bruch von im Mittel $0,61 \text{ mm} \pm 0,08 \text{ mm}$ im Trockenzustand auf $1,01 \text{ mm} \pm 0,23 \text{ mm}$ nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen ($p=0,001$). Dies entspricht einer Zunahme der Durchbiegung in zweiunddreißig Wochen um 65,5%. Die prozentual größte Zunahme der Durchbiegung beim Bruch ereignete sich wiederum innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation. Es kam in dieser Zeit zu einer signifikanten Zunahme der Durchbiegung beim Bruch um 63,9 % auf $1,0 \text{ mm} \pm 0,19 \text{ mm}$. Diese Zunahme ist auch im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-5 zu erkennen.

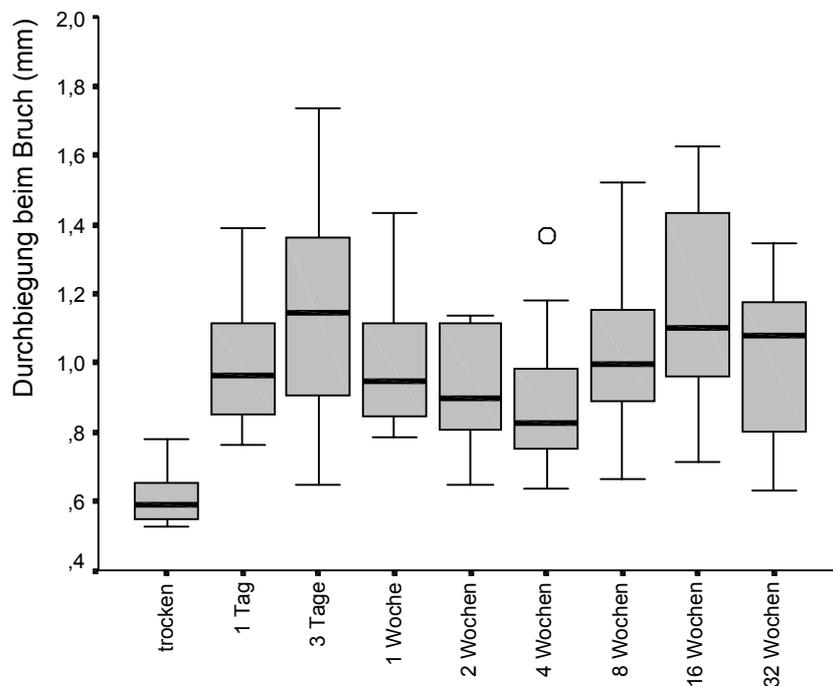


Abbildung VI-5 Boxplot-Diagramm für die Durchbiegung beim Bruch ethylenoxidbehandelter CB-Pins.

Die Veränderung der Durchbiegung beim Bruch ab dem ersten Tag nach der Implantation bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen war statistisch nicht signifikant.

Der maximal erreichte Mittelwert für die Durchbiegung beim Bruch betrug nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen $1,17 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$. Ausgehend vom im Trockenzustand gemessenen Mittelwert ist dies eine Zunahme um 91,8%.

Im Trockenzustand wurde im Vergleich zu allen anderen Beobachtungszeitpunkten eine geringere Streuung der Messwerte ermittelt. Während nämlich die Standardabweichung vom Mittelwert im Trockenzustand nur $0,08 \text{ mm}$ betrug, lag sie zu den anderen Messzeitpunkten nach Implantation zwischen $0,19 \text{ mm}$ und $0,33 \text{ mm}$.

2.2 Bionx-Pins®

2.2.1 Morphometrische Daten

Ausgehend vom Trockenzustand veränderte sich innerhalb des Versuchszeitraumes von zweiunddreißig Wochen weder der Durchmesser ($p = 0,574$), noch das Volumen ($p = 0,692$), das Gewicht ($p = 0,622$), die Querschnittsfläche ($p = 0,574$) oder die Dichte ($p = 0,947$) statistisch signifikant. Lediglich die Länge nahm in diesem Zeitraum signifikant ab ($p = 0,041$).

Der Mittelwert des **Durchmessers** betrug im trockenen Zustand $2,11 \text{ mm}$ bei einer Standardabweichung von $0,05 \text{ mm}$. Der Median betrug $2,1 \text{ mm}$. Vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen nahm der Mittelwert des Durchmessers nur um $0,02 \text{ mm}$ zu. (Standardabweichung: $0,03 \text{ mm}$). Der Median nahm um $0,04 \text{ mm}$ zu. Diese Zunahme des Durchmessers über den gesamten Versuchszeitraum war statistisch nicht signifikant. Allerdings kam es innerhalb der zweiten Woche nach der Implantation zu einem signifikanten Anstieg des Durchmessers um 1,9% ($p = 0,005$), dem anschließend bis zum Zeitpunkt von vier Wochen eine signifikante Abnahme folgte ($p = 0,046$). Zwei Wochen nach der Implantation betrug der Mittelwert des Durchmessers $2,14 \text{ mm} \pm 0,012 \text{ mm}$. Nach einer Implantationszeit von vier Wochen betrug der Mittelwert noch $2,11 \text{ mm} \pm 0,04 \text{ mm}$.

Die Veränderungen der **Länge** waren vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen statistisch nicht signifikant ($p = 0,041$). Im trockenen Zustand betrug der Mittelwert der Länge $25,93 \text{ mm} \pm 0,43 \text{ mm}$ (Median: $25,92 \text{ mm}$). Nach zweiunddreißig Wochen wurde ein Mittelwert von $25,15 \text{ mm} \pm 1,21 \text{ mm}$ (Median: $25,11 \text{ mm}$) gemessen. Dies entspricht einer Längenabnahme um ca. 3%.

Im Trockenzustand hatten die untersuchten Bionx-Pins® ein durchschnittliches **Gewicht** von $0,116 \text{ g}$. Die Standardabweichung betrug $0,002 \text{ g}$, der Median ebenfalls $0,116 \text{ g}$. Maximal wurde im trockenen Zustand ein Gewicht von $0,119 \text{ g}$ gemessen, als Minimum wurden $0,113 \text{ g}$ registriert. Nach zweiunddreißig Wochen konnten keine statistisch

	Durchmesser (mm)		Länge (mm)		Gewicht (g)		Volumen (ml)		Querschnittsfläche (mm ²)		Dichte (g/cm ³)					
	MW	STAB	MW	M	MW	STAB	M	MW	STAB	M	MW	STAB	M			
trocken	2,11	0,048	2,10	25,92	0,116	0,002	0,116	0,091	0,004	0,090	3,49	0,160	3,48	1,28	0,058	1,29
1 Tag	2,10	0,032	2,10	25,05	0,113	0,004	0,113	0,088	0,003	0,087	3,51	0,102	3,49	1,28	0,044	1,28
3 Tage	2,11	0,068	2,12	24,99	0,113	0,011	0,112	0,087	0,005	0,088	3,49	0,227	3,51	1,29	0,129	1,26
1 Woche	2,10	0,037	2,11	25,66	0,116	0,005	0,116	0,089	0,006	0,088	3,47	0,121	3,49	1,30	0,044	1,30
2 Wochen	2,14	0,012	2,14	25,49	0,115	0,003	0,116	0,092	0,002	0,092	3,61	0,040	3,61	1,25	0,020	1,25
4 Wochen	2,11	0,039	2,12	25,32	0,115	0,003	0,115	0,088	0,004	0,089	3,49	0,132	3,47	1,29	0,048	1,31
8 Wochen	2,11	0,036	2,12	25,19	0,116	0,012	0,115	0,088	0,005	0,090	3,50	0,118	3,54	1,32	0,120	1,29
16 Wochen	2,11	0,042	2,11	25,12	0,112	0,004	0,113	0,088	0,004	0,087	3,49	0,139	3,51	1,28	0,054	1,28
32 Wochen	2,13	0,028	2,14	25,15	0,115	0,005	0,114	0,090	0,005	0,090	3,57	0,094	3,59	1,28	0,055	1,26

Tabelle VI-2 Tabellarische Darstellung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (STAB) und Median (M) der morphometrischen Daten der Bionx-Pins® zu den unterschiedlichen Beobachtungzeitpunkten.

signifikanten Abweichungen vom Ausgangsgewicht im trockenen Zustand ermittelt werden ($p = 0,622$).

Der im Trockenzustand ermittelte Durchschnittswert für das **Volumen** betrug $0,091 \text{ ml} \pm 0,004 \text{ ml}$ (Median: $0,090 \text{ ml}$), für die **Querschnittsfläche** betrug er $3,49 \text{ mm}^2 \pm 0,16 \text{ mm}^2$ (Median: $3,48 \text{ mm}^2$). Der Mittelwert der **Dichte** betrug im trockenen Zustand $1,28 \text{ g/cm}^3$ (Standardabweichung: $0,058 \text{ g/cm}^3$; Median: $1,29 \text{ g/cm}^3$). Die Gesamtveränderungen dieser drei Parameter waren ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen statistisch nicht signifikant. Dennoch gab es zwischen einzelnen Beobachtungszeiträumen signifikante Unterschiede, die im Folgenden beschrieben werden:

Die Querschnittsfläche nahm vom ersten Tag nach der Implantation bis zum Zeitpunkt von zwei Wochen um $3,3\%$ zu ($p = 0,024$). Anschließend kam es zu einer signifikanten Abnahme bis zur achten Woche nach der Implantation ($p = 0,006$). Vom ersten Tag nach der Implantation bis zum Zeitpunkt von zwei Wochen nahm auch das Volumen signifikant zu ($p = 0,004$). Der Zuwachs betrug $5,4\%$. Von der zweiten bis zur sechzehnten Woche folgte wiederum eine signifikante Volumenabnahme ($p = 0,013$). Die Dichte nahm in der zweiten Woche nach der Implantation signifikant um 4% ab ($p = 0,007$), gefolgt von einer signifikanten Dichtezunahme ($p = 0,021$) bis zum Zeitpunkt von acht Wochen nach der Implantation.

2.2.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens der Bionx-Pins[®] anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch

Das Verhalten der Bionx-Pins[®] im Drei-Punkt-Biegeversuch kann als sehr zäh bezeichnet werden. Dies wird auch anhand der Kraft-Dehnungskurven deutlich. Im trockenen Zustand, nach einer Implantationszeit von einem und drei Tagen, nach einer, zwei, vier, acht und sechzehn Wochen verliefen die Kraft-Dehnungs-Kurven immer absolut gleichförmig. Aus diesem Grund ist in der Abbildung VI-6 auch nur die Kurve für den Trockenzustand beispielhaft dargestellt. Es ist zu erkennen, dass der Graph dieser Kurve immer ansteigt. Anfangs linear, später flacht die Kurve ab. Der lineare Anstieg der Kurve kennzeichnet den Bereich der elastischen Verformung, die mit dem Beginn der Kurvenabflachung in die plastische Verformung übergeht. Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen ist zu erkennen, dass die Kurve zunächst wieder steil ansteigt, ehe es zu einem kleinen Krafteinbruch kommt. Fortan flacht die Kurve deutlich ab. Man erkennt einen unregelmäßig, gezackten Verlauf mit Kraftverlust. Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen hat die Fähigkeit der Bionx-Pins[®] sich plastisch zu verformen deutlich abgenommen. Das Material ist deutlich spröder geworden. Kleine Brüche innerhalb der Pins führten zu einer abgeflachten und gezackt verlaufenden Kraft-Dehnungs-Kurve.

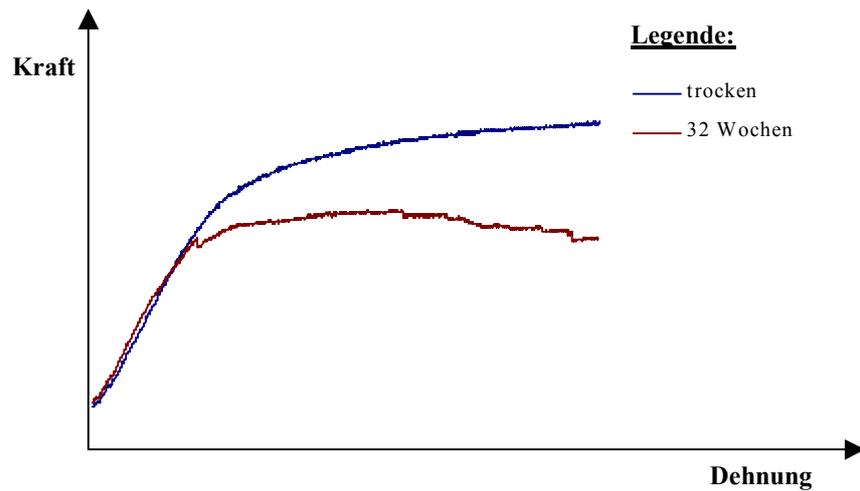


Abbildung VI-6 Graphische Darstellung des Kraft-Dehnungsverhaltens der Bionx-Pins® zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

2.2.3 Biegefestigkeit

Im trockenen Zustand wurde für die Biegefestigkeit ein Mittelwert von 300,93 N/mm² ermittelt. Die Standardabweichung betrug 21,62 N/mm² (Median: 298,47 N/mm²). Maximal wurde ein Wert von 330,68 N/mm² gemessen. Vom Trockenzustand bis zur sechzehnten Woche nach der Implantation kam es zu keinen signifikanten Veränderungen der Biegefestigkeit bei den Bionx-Pins®. Erst zwischen der sechzehnten und zweiunddreißigsten Woche kam es zu einem statistisch signifikanten Festigkeitsverlust von 37,3% ($p < 0,001$).

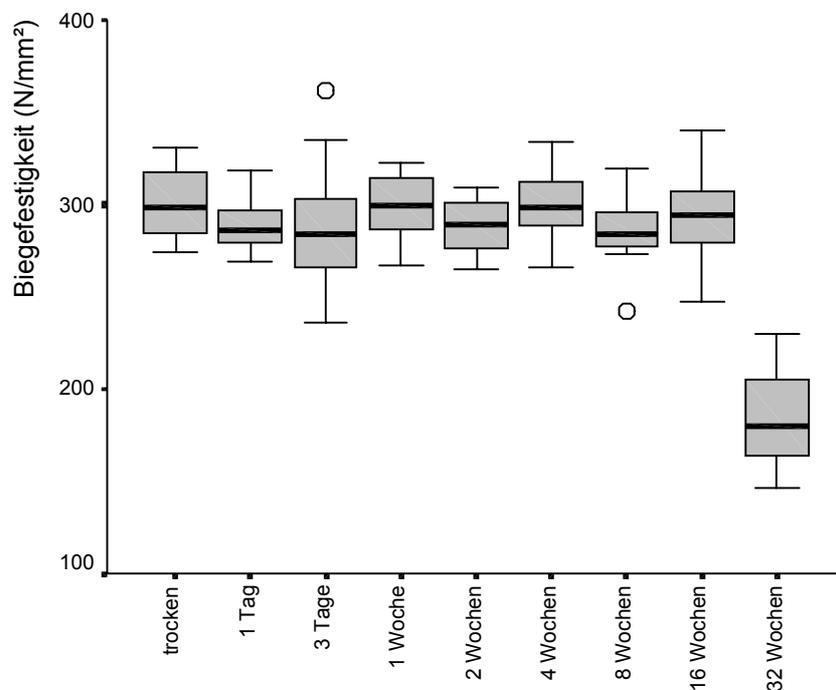


Abbildung VI-7 Boxplot-Diagramm für die Biegefestigkeit der Bionx-Pins®.

Nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen wurde für die Biegefestigkeit ein Mittelwert von $294,59 \text{ N/mm}^2 \pm 25,36 \text{ N/mm}^2$ errechnet. Nach zweiunddreißig Wochen betrug der Mittelwert noch $184,64 \text{ N/mm}^2 \pm 29,29 \text{ N/mm}^2$. Im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-7 sind die Erläuterungen zur Biegefestigkeit graphisch dargestellt. Deutlich ist zu erkennen, dass die Biegefestigkeit erst zum Beobachtungszeitpunkt von zweiunddreißig Wochen eindeutig abgenommen hat.

2.2.4 Scherfestigkeit

Innerhalb des gesamten Versuchszeitraumes kam es, ausgehend vom Trockenzustand, zu einer signifikanten Abnahme der Scherfestigkeit bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen nach der Implantation um insgesamt 41,8% ($p < 0,001$). Im Trockenzustand betrug der Mittelwert der Scherfestigkeit $196,63 \text{ N/mm}^2 \pm 10,15 \text{ N/mm}^2$ (Median: $195,84 \text{ N/mm}^2$). Nach zweiunddreißig wöchiger Implantationszeit betrug der Mittelwert der Scherfestigkeit noch $114,46 \text{ N/mm}^2 \pm 22,14 \text{ N/mm}^2$ (Median: $116,29 \text{ N/mm}^2$). Zunächst kam es allerdings zu einer signifikanten Zunahme der Scherfestigkeit um 9,7% vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche nach der Implantation ($p < 0,001$). Es folgte eine signifikante Abnahme der Scherfestigkeit um 8,6%* bis zur sechzehnten Woche ($p < 0,001$). Die Gesamtveränderung vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen war jedoch statistisch nicht signifikant. Erst ab der sechzehnten Woche kam es zu einem sehr großen Verlust an Scherfestigkeit. In diesem Zeitraum gingen 40,5%* der zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen noch vorhandenen Scherfestigkeit verloren.

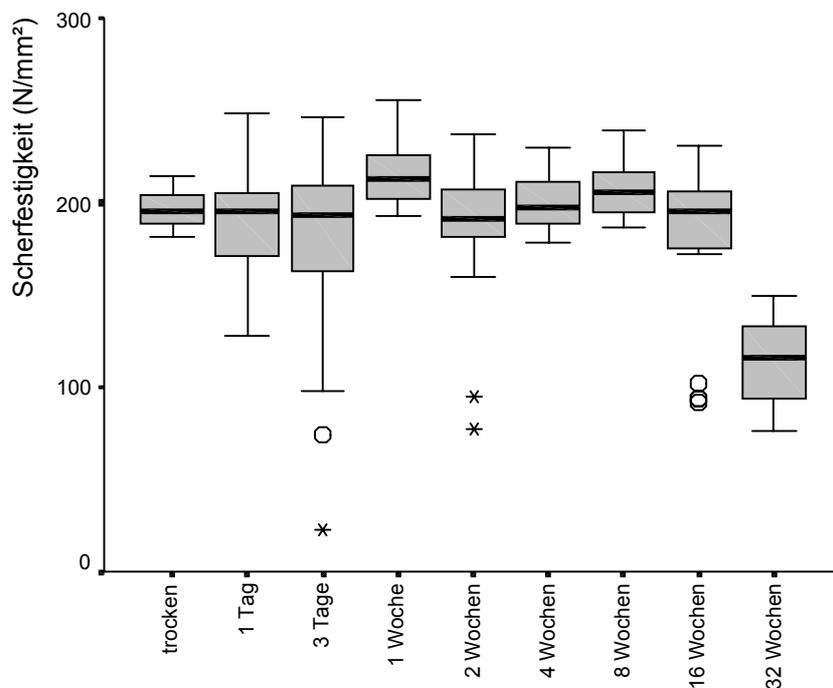


Abbildung VI-8 Boxplot-Diagramm der Scherfestigkeit der Bionx-Pins®.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

Im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-8 sind die Veränderungen der Scherfestigkeit graphisch dargestellt. Da eine große Zahl von Ausreißern und Extremwerten zu erkennen ist, wurde zur Beurteilung der Scherfestigkeit häufig der Median und nicht der Mittelwert herangezogen.

2.2.5 Elastizitätsmodul

Ab dem ersten Tag nach der Implantation bis zum Zeitpunkt von zwei Wochen kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Elastizitätsmoduls um 11,1% ($p = 0,01$). Es folgte eine Zunahme um 16,3% bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen ($p = 0,008$). Der größte Zuwachs entfiel dabei auf den Zeitraum nach der sechzehnten Woche (11,6%*). Die Gesamtveränderung des E-Moduls vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche nach der Implantation war allerdings statistisch nicht signifikant. Im Trockenzustand wurde für den Elastizitätsmodul ein Mittelwert von 6042,29 N/mm² ermittelt. Die Standardabweichung betrug 793,46 N/mm², der Median 5918,97 N/mm². Die Verteilung der Werte für den Elastizitätsmodul ist dem Boxplot-Diagramm in der Abbildung VI-9 zu entnehmen.

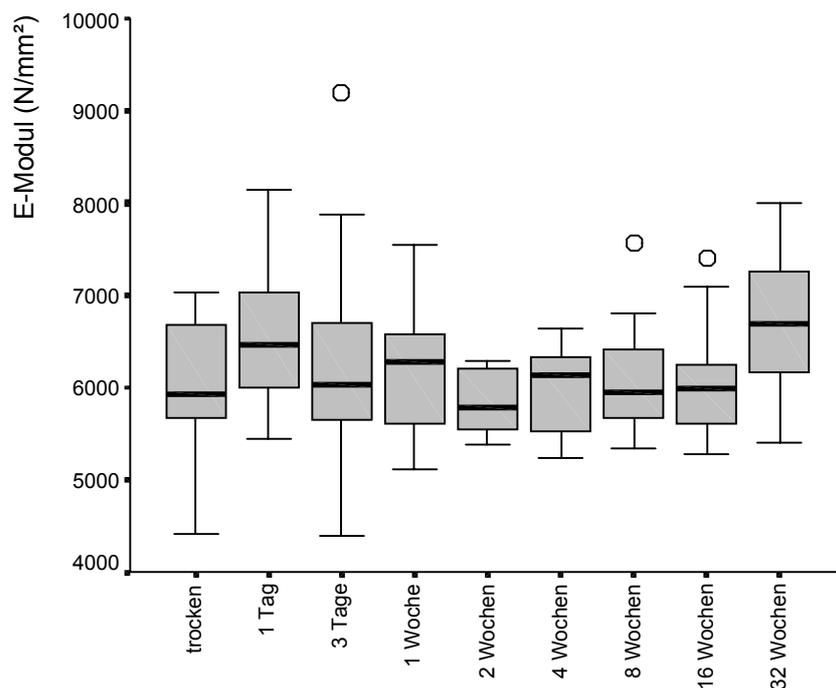


Abbildung VI-9 Boxplot-Diagramm für den Elastizitätsmodul der Bionx-Pins®.

2.2.6 Durchbiegung beim Bruch

Es wurde bereits unter „Material und Methoden“ erläutert, dass für die Bionx-Pins® ein Zeitpunkt des Materialversagens im Drei-Punkt-Biegeversuch definiert werden musste, da sich diese Pins im Drei-Punkt-Biegeversuch lediglich plastisch verformten aber nicht zerbrachen (siehe Abbildung VI-10). Als Zeitpunkt des Materialversagens wurde die Durch-

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

biegung nach einer Strecke von 4 mm definiert. Die Durchbiegung beim Bruch betrug somit bei diesen Implantaten immer 4 mm.



Abbildung VI-10 Darstellung des Drei-Punkt-Biegeversuches an einem Bionx-Pin® bei einer Durchbiegung von 4 mm.

2.3 Gamma-bestrahlte CB-Pins

2.3.1 Morphometrische Daten

Ausgehend vom Trockenzustand kam es bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen nach der Implantation zu einer statistisch signifikanten Zunahme des **Durchmessers** um 2,5%* ($p = 0,029$). Dabei verteilte sich der größte Anteil der signifikanten Zunahme des Durchmessers auf den Zeitraum vom Trockenzustand bis zum dritten Tag nach der Implantation. In dieser Zeit nahm der Durchmesser um 2%* zu. Die zu den Zeitpunkten von drei Tagen und zweiunddreißig Wochen ermittelten Durchmesser unterschieden sich nicht mehr signifikant voneinander. Einzelwerte für den Durchmesser können der Tabelle VI-3 entnommen werden. Bei der Betrachtung der Standardabweichung fällt auf, dass diese vor allem in den Versuchszeiträumen ab der achten Woche bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen größer war, als zu den anderen Beobachtungszeiträumen. Dies spricht für eine Zunahme der Streuung der gemessenen Werte ab der achten Woche. Makroskopisch sichtbare Oberflächenveränderungen der bestrahlten CB-Pins, die mit Durchmesseränderungen einhergingen, konnten zumeist nach sechzehn wöchiger Implantation festgestellt werden.

Die **Länge** der Pins veränderte sich vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche nicht signifikant. Im Trockenzustand betrug der Mittelwert der Länge 25,19 mm, die Standardabweichung betrug 0,105 mm (Median: 25,17 mm). Auffallend sind die starken Schwankungen in der Standardabweichung zu unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten, wie sie auch aus der Tabelle VI-3 entnommen werden können.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

	Durchmesser (mm)		Länge (mm)		Gewicht (g)		Volumen (ml)		Querschnittsfläche (mm ²)		Dichte (g/cm ³)							
	MW	STAB	M	STAB	MW	STAB	M	STAB	MW	STAB	M	STAB						
trocken	1,94	0,012	1,94	25,19	0,105	25,17	0,145	0,008	0,148	0,072	0,001	0,074	2,95	0,036	2,95	1,95	0,093	1,97
1 Tag	1,95	0,018	1,95	25,01	0,094	24,98	0,155	0,002	0,155	0,075	0,002	0,075	2,99	0,055	3,00	2,08	0,049	2,07
3 Tage	1,98	0,015	1,98	25,01	0,237	25,01	0,156	0,002	0,156	0,077	0,001	0,077	3,07	0,048	3,07	2,03	0,030	2,03
1 Woche	1,97	0,016	1,97	25,02	0,051	25,02	0,146	0,021	0,154	0,076	0,001	0,076	3,03	0,049	3,05	1,93	0,281	2,04
2 Wochen	1,96	0,022	1,96	25,00	0,022	25,00	0,154	0,004	0,155	0,076	0,002	0,076	3,03	0,067	3,03	2,05	0,045	2,05
4 Wochen	1,98	0,017	1,98	25,39	0,495	25,09	0,158	0,005	0,158	0,078	0,003	0,077	3,09	5,220	3,08	2,01	0,046	2,02
8 Wochen	1,96	0,030	1,96	25,19	0,217	25,25	0,156	0,007	0,153	0,076	0,002	0,075	3,02	0,093	3,03	2,06	0,093	2,05
16 Wochen	1,97	0,030	1,97	24,98	0,431	25,00	0,150	0,009	0,152	0,076	0,003	0,077	3,04	0,093	3,06	1,97	0,065	1,97
32 Wochen	1,98	0,030	1,99	25,34	0,580	25,17	0,157	0,009	0,161	0,078	0,003	0,078	3,07	0,091	3,10	2,02	0,050	2,02

Tabelle VI-3 Tabellarische Darstellung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (STAB) und Median (M) der morphometrischen Daten bestrahlter CB-Pins zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten.

Die Veränderungen des **Gewichtes** verhielten sich ähnlich wie die Veränderungen des ermittelten Durchmessers. Im Trockenzustand wurde für das Gewicht der bestrahlten CB-Pins ein Mittelwert von 0,145 g gemessen. Die Standardabweichung betrug 0,008 g und der Median 0,148 g. Vom trockenen Ausgangszustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen kam es zu einer statistisch signifikanten Gewichtszunahme um 8,7%*. Nach zweiunddreißig Wochen betrug der Mittelwert für das Gewicht 0,157 g \pm 0,009 g (Median: 0,161 g). 6,8% der gesamten Gewichtszunahme ereigneten sich schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation, so dass es ab dem Beobachtungszeitpunkt von einem Tag zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen des Gewichtes mehr kam. Es traten also nur beim Vergleich mit dem Trockenzustand signifikante Gewichtsunterschiede auf.

Sowohl die **Querschnittsfläche** ($p = 0,029$) als auch das **Volumen** ($p = 0,030$) der bestrahlten CB-Pins nahmen über den gesamten Versuchszeitraum vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche signifikant zu. Die Querschnittsfläche vergrößerte sich um 5,1%* und das Volumen vergrößerte sich um 8,3%. Ausgehend vom Trockenzustand ereignete sich der größte Anteil der Gesamtzunahme beider Parameter innerhalb der ersten drei Tage nach der Implantation. Sowohl die Querschnittsfläche als auch das Volumen nahmen in dieser Zeit um 4,1%* zu.

Die Veränderungen der **Dichte** waren ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen statistisch nicht signifikant. Allerdings kam es in den ersten 24 Stunden nach der Implantation zu einer signifikanten Dichtezunahme um 6,7% ($p = 0,013$), der bis zur achten Woche nach der Implantation eine statistisch signifikante Abnahme der Dichte um 1%* folgte ($p = 0,025$).

2.3.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens bestrahlter CB-Pins anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch

Das Verformungsverhalten der bestrahlten CB-Pins war ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen sehr einheitlich. Diese Pins waren sehr hart, gleichzeitig jedoch auch sehr spröde. An den in Abbildung VI-11 beispielhaft dargestellten Kraft-Dehnungs-Kurven bestrahlter CB-Pins ist zu erkennen, dass jede der Kurven steil ansteigt und plötzlich senkrecht abfällt. Mit zunehmender Implantationszeit musste weniger Kraft aufgewendet werden, um ein Materialversagen herbeizuführen. Dies ist charakteristisch für ein hartes, sprödes Material. Es kommt nahezu ausschließlich zu einer elastischen Verformung der bestrahlten CB-Pins. Mit zunehmender Implantationszeit nimmt lediglich die Dehnbarkeit und die Festigkeit der Pins ab.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

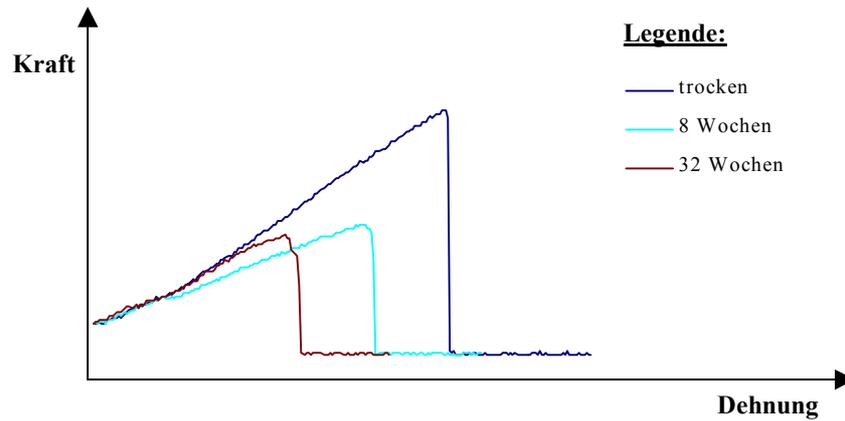


Abbildung VI-11 Graphische Darstellung des Kraft-Dehnungsverhaltens bestrahlter CB-Pins zu drei Beobachtungszeitpunkten.

2.3.3 Biegefestigkeit

Der Mittelwert der Biegefestigkeit betrug bei den bestrahlten CB-Pins im trockenen Zustand $312,63 \text{ N/mm}^2 \pm 44,64 \text{ N/mm}^2$. Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen betrug der errechnete Mittelwert noch $128,11 \text{ N/mm}^2 \pm 20,78 \text{ N/mm}^2$. Dies entspricht einer signifikanten Abnahme der Biegefestigkeit um 60% im gesamten Beobachtungszeitraum ($p = 0,001$).

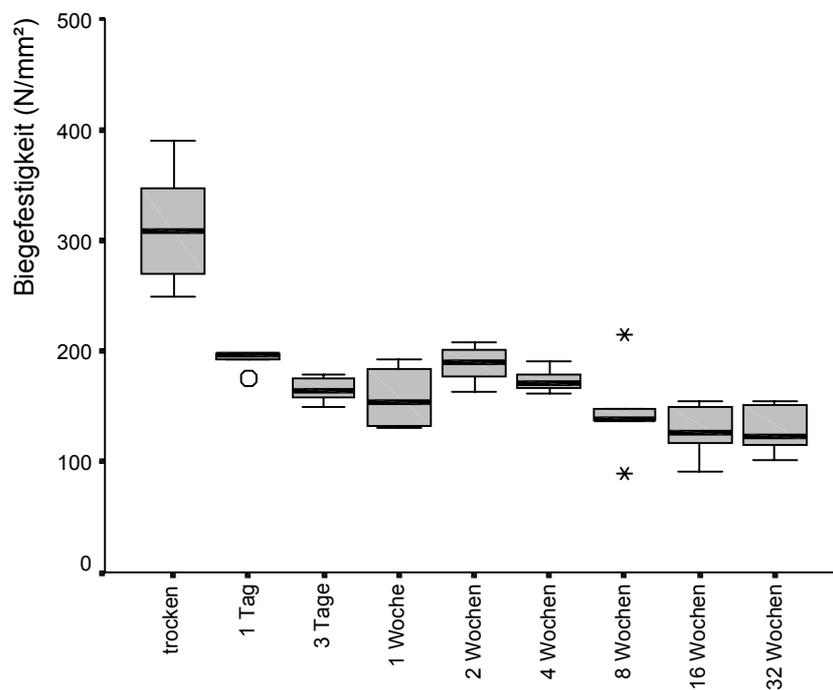


Abbildung VI-12 Boxplot-Diagramm für die Biegefestigkeit bestrahlter CB-Pins.

Wie im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-12 zu erkennen ist, ging der größte Anteil der Biegefestigkeit zwischen dem Trockenzustand und dem ersten Tag nach der

Implantation verloren. In diesem Zeitraum nahm die Biegefestigkeit um 36,4%* signifikant ab ($p = 0,001$). Zwischen dem ersten Tag und der zweiunddreißigsten Woche nach der Implantation kam es zu einem weiteren signifikanten Festigkeitsverlust von 23,6%.

2.3.4 Scherfestigkeit

Im Trockenzustand wurde für die Scherfestigkeit ein Mittelwert von $78,45 \text{ N/mm}^2 \pm 18,38 \text{ N/mm}^2$ errechnet. Der Median betrug $78,25 \text{ N/mm}^2$. Ausgehend vom Trockenzustand kam es innerhalb von zweiunddreißig Wochen zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Scherfestigkeit um 56,8%*, so dass nach zweiunddreißig Wochen der Mittelwert noch $36,41 \text{ N/mm}^2 \pm 17,18 \text{ N/mm}^2$ betrug (Median: $33,77 \text{ N/mm}^2$).

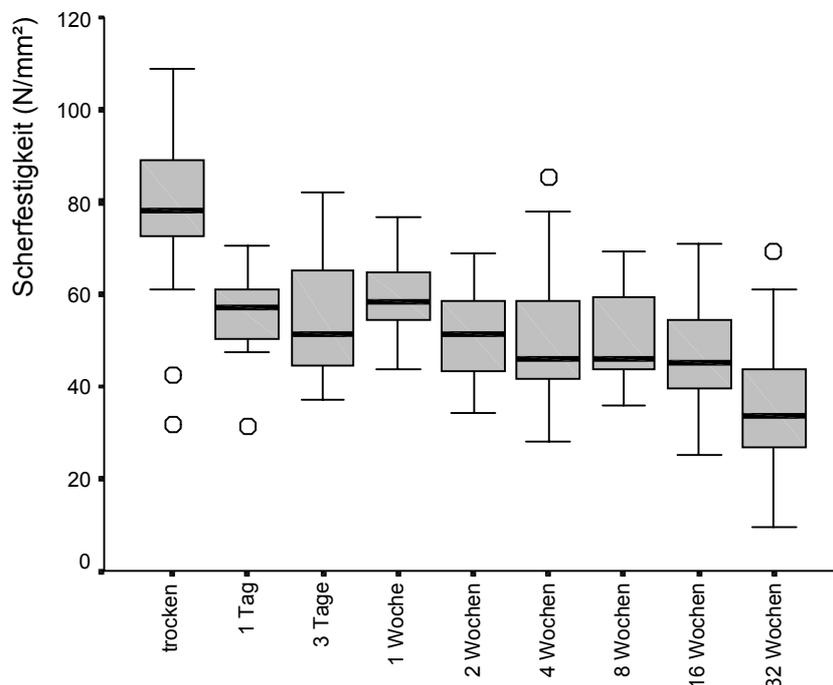


Abbildung VI-13 Boxplot-Diagramm für die Scherfestigkeit bestrahlter CB-Pins.

Wie auch in der Abbildung VI-13 zu erkennen ist, ging der größte Anteil der Scherfestigkeit in den ersten 24 Stunden nach der Implantation der bestrahlten CB-Pins verloren. Nach einem Tag waren noch 72,9%* der im trockenen Zustand gemessenen Scherfestigkeit vorhanden. Dies entspricht einem Mittelwert von $55,10 \text{ N/mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $9,87 \text{ N/mm}^2$ (Median: $57,05 \text{ N/mm}^2$). Vom ersten Tag bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen gingen weitere 29,7%* der Scherfestigkeit verloren. Die Werte eines jeden Beobachtungszeitraumes unterschieden sich signifikant von den nach zweiunddreißig Wochen erhobenen Werten. Lediglich nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen unterschieden sich die Werte für die Scherfestigkeit nicht mehr signifikant von den nach zweiunddreißig Wochen erhobenen Werten.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

2.3.5 Elastizitätsmodul

Vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Elastizitätsmoduls um insgesamt 17,2% ($p = 0,013$). Der im trockenen Zustand errechnete Mittelwert betrug 14092,38 N/mm², die Standardabweichung betrug 1485,96 N/mm² (Median: 14464,43 N/mm²). Nach zweiunddreißig Wochen betrug der Mittelwert noch 11672,01 N/mm² \pm 1677,64 N/mm² (Median: 11723,35 N/mm²).

Ausgehend vom Trockenzustand kam es innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation zu einer Abnahme des Elastizitätsmoduls um 16,5%. Wie auch aus der Abbildung VI-14 zu ersehen ist, folgte eine weitere statistisch signifikante Abnahme des E-Moduls bis zur sechzehnten Woche ($p = 0,004$). Nach sechzehn wöchiger Implantationszeit waren noch 63,7% des im Trockenzustand ermittelten Wertes für den E-Modul vorhanden. Dies entspricht einem Mittelwert von 8972,52 N/mm² \pm 1233,04 N/mm² (Median: 9106,24 N/mm²). Allerdings kam es von der sechzehnten bis zur zweiunddreißigsten Woche wieder zu einem statistisch signifikanten Anstieg des E-Moduls ($p = 0,01$) um 19,1%.

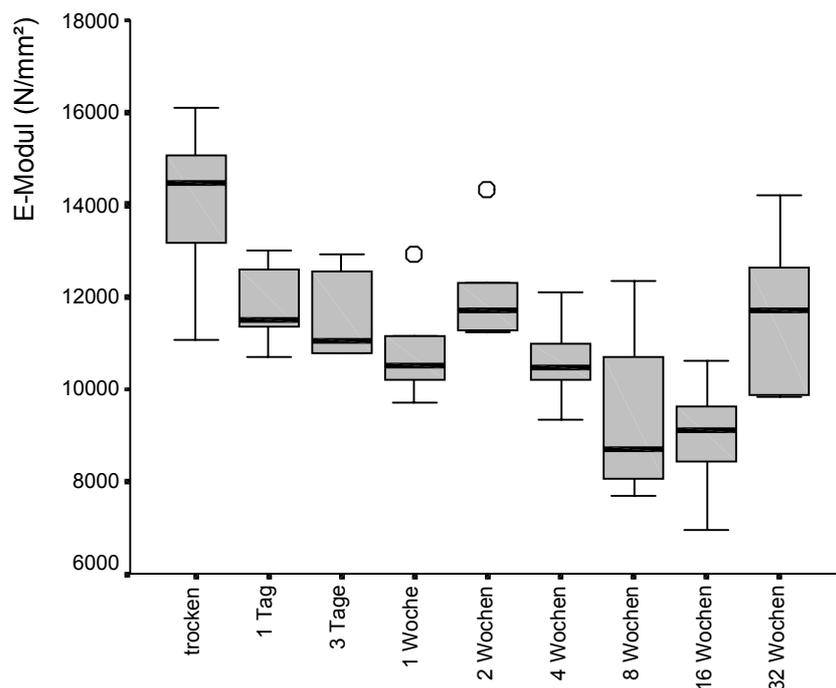


Abbildung VI-14 Boxplot-Diagramm für den Elastizitätsmodul von bestrahlten CB-Pins.

2.3.6 Durchbiegung beim Bruch

Die Durchbiegung beim Bruch nahm über den gesamten Versuchszeitraum, vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche, signifikant ab. Im Trockenzustand betrug der Mittelwert $0,56 \text{ mm} \pm 0,008 \text{ mm}$ (Median: $0,55 \text{ mm}$). Nach zweiunddreißig Wochen wurde ein Mittelwert von $0,37 \text{ mm} \pm 0,11 \text{ mm}$ ermittelt (Median: $0,34 \text{ mm}$). Dies entspricht einer Gesamtabnahme von $38,2\%^*$.

Bis zum Beobachtungszeitpunkt von einer Woche kam es zu einer signifikanten Abnahme der Durchbiegung beim Bruch um $30,4\%$ ausgehend vom Trockenzustand. Es folgte in der zweiten Woche ein signifikanter Anstieg der Durchbiegung beim Bruch um ca. $10\%^*$ ($p = 0,025$), ehe der Wert für die Durchbiegung bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen wiederum signifikant abnahm ($p = 0,037$).

Das Boxplot-Diagramm der Durchbiegung beim Bruch ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

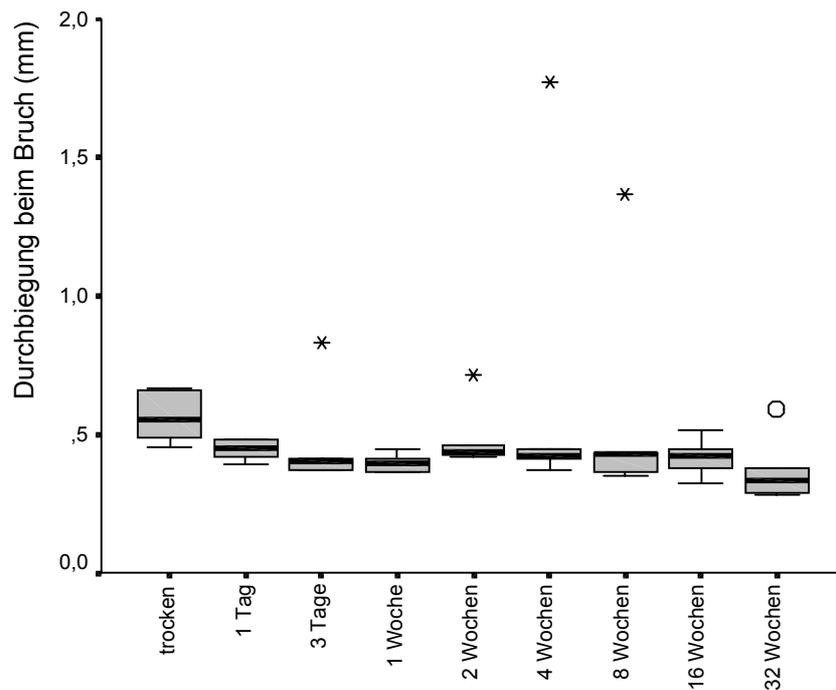


Abbildung VI-15 Boxplot-Diagramm für die Durchbiegung beim Bruch bestrahlter CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta.

2.4 Polypins[®]

2.4.1 Morphometrische Daten

Der **Durchmesser** der Polypins 2.0[®] nahm im Verlauf des Versuches sehr gleichmäßig zu. Vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche nach der Implantation kam es zu einer statistisch signifikanten Zunahme des Durchmessers um 9,7% ($p = 0,002$). Werte für den Mittelwert, die Standardabweichung und den Median können der Tabelle VI-4 entnommen werden.

Die **Länge** der Polypins nahm ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen sehr gleichmäßig um insgesamt 20,9% ab. Diese Verkürzung der Implantate war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Allerdings war diese Längenabnahme nicht auf eine tatsächliche Verkürzung der Pins zurückzuführen. Sie wurde vielmehr dadurch hervorgerufen, dass sich die Implantate in der autochtonen Rückenmuskulatur der Tiere verformten. Der Grad der Verformung wuchs mit zunehmender Implantationszeit.



Abbildung VI-16

Verformter Polypin[®] nach Explantation aus der Rückenmuskulatur.

Das **Gewicht** der Polypins[®] veränderte sich zu keinem Zeitpunkt im gesamten Versuch signifikant vom Ausgangsgewicht im Trockenzustand. Der im trockenen Zustand errechnete Mittelwert betrug 0,102 g bei einer Standardabweichung von 0,002 g.

Im Trockenzustand betrug der Mittelwert der **Querschnittsfläche** $3,71 \text{ mm}^2 \pm 0,031 \text{ mm}^2$. In den folgenden zweiunddreißig Wochen kam es zu einer signifikanten Zunahme der Querschnittsfläche um 21,3% auf einen durchschnittlichen Wert von $4,50 \text{ mm}^2 \pm 0,215 \text{ mm}^2$.

Das **Volumen** der Polypins[®] veränderte ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen statistisch signifikant. In dieser Zeit kam es zu einer Volumenabnahme um 2,1%* ausgehend vom Trockenvolumen. Dennoch erwiesen sich die Gesamtveränderungen des Volumens vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche nach der Implantation als statistisch nicht signifikant.

Die **Dichte** der Polypins[®] nahm ausgehend vom Trockenzustand innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation signifikant zu. Der Zuwachs betrug 3,7%. Ab dem ersten Tag nach der Implantation bis zur zweiunddreißigsten Woche traten keine statistisch signifikanten Veränderungen der Dichte mehr auf, so dass auch die Gesamtzunahme 3,7% betrug.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

	Durchmesser (mm)		Länge (mm)		Gewicht (g)		Volumen (ml)		Querschnittsfläche (mm ²)		Dichte (g/cm ³)									
	MW	STAB	M	STAB	MW	STAB	M	STAB	MW	STAB	M	STAB								
trocken	2,17	0,009	2,17	0,280	25,73	0,280	25,75	0,102	0,002	0,102	0,095	0,001	0,095	3,71	0,031	3,71	0,031	1,07	0,010	1,07
1 Tag	2,17	0,029	2,17	0,833	25,46	0,833	25,31	0,105	0,004	0,104	0,094	0,003	0,094	3,71	0,102	3,77	0,102	1,11	0,033	1,10
3 Tage	2,21	0,022	2,21	1,126	25,11	1,126	25,50	0,106	0,006	0,107	0,097	0,006	0,093	3,85	0,075	3,84	0,075	1,10	0,032	1,08
1 Woche	2,23	0,019	2,23	0,783	24,48	0,783	24,64	0,103	0,003	0,103	0,095	0,002	0,095	3,90	0,065	3,92	0,065	1,08	0,022	1,09
2 Wochen	2,24	0,017	2,24	0,675	23,89	0,675	24,07	0,102	0,001	0,103	0,094	0,002	0,094	3,93	0,058	3,93	0,058	1,09	0,012	1,09
4 Wochen	2,29	0,041	2,30	0,981	23,31	0,981	23,08	0,104	0,002	0,104	0,096	0,002	0,095	4,11	0,145	4,15	0,145	1,09	0,020	1,10
8 Wochen	2,29	0,013	2,29	0,563	23,05	0,563	23,10	0,104	0,003	0,106	0,095	0,003	0,095	4,12	0,048	4,09	0,048	1,10	0,019	1,10
16 Wochen	2,32	0,021	2,32	1,084	21,81	1,084	21,64	0,101	0,004	0,101	0,092	0,005	0,093	4,24	0,076	4,23	0,076	1,10	0,015	1,10
32 Wochen	2,38	0,047	2,38	1,281	20,35	1,281	20,14	0,102	0,005	0,101	0,093	0,005	0,094	4,50	0,215	4,49	0,215	1,11	0,026	1,11

Tabelle VI-4 Tabellarische Darstellung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (STAB) und Median (M) der morphometrischen Daten der Polypins® zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten.

2.4.2 Beurteilung des Verformungsverhaltens der Polypins[®] anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven im Drei-Punkt-Biegeversuch

Im trockenen Zustand kam es nicht zum kompletten Bruch der getesteten Polypins[®]. Das Materialversagen machte sich in ihrem Fall durch eine langsam nachlassende Bruchkraft bemerkbar. Dies ist auch an der in Abbildung VI-17 zu sehenden Kraft-Dehnungs-Kurve für den Polypin[®] im Trockenzustand zu erkennen. Einem linearen Kurvenanstieg folgte eine Abflachung und im Weiteren der Kurvenabfall. Zunächst verformte sich der Polypin[®] im trockenen Zustand also elastisch. Die anschließende plastische Verformung ging langsam in das Materialversagen über. Dies war in allen Beobachtungszeiträumen bis zur achten Woche nach der Implantation der Fall. Nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen kam es zum abrupten Bruch des Polypins[®]. Die entsprechende Kurve fällt steil ab. Der Pin ist also deutlich spröder geworden und die Fähigkeit zur plastischen Verformung hat deutlich abgenommen. Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen war der Pin so spröde, dass er schon bei kleinsten Belastungen zerbrach. Eine plastische Verformung fand nicht mehr statt.

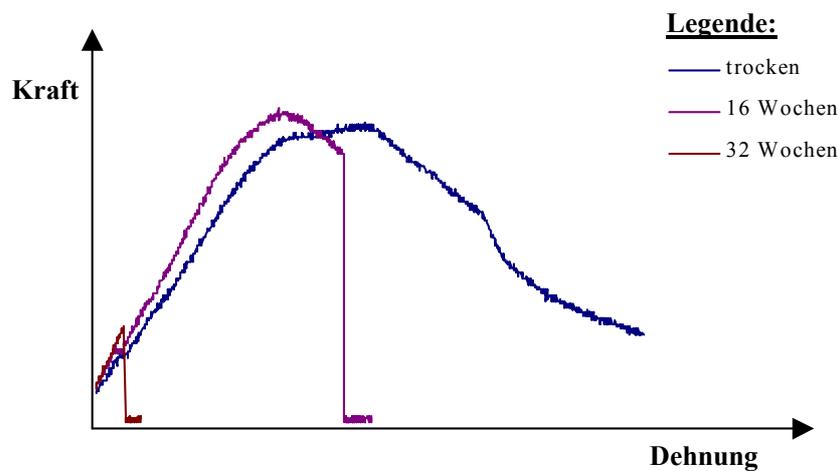


Abbildung VI-17

Graphische Darstellung des Kraft-Dehnungsverhaltens der Polypins[®] zu verschiedenen Beobachtungzeitpunkten.

2.4.3 Biegefestigkeit

Im trockenen Zustand betrug der Mittelwert der Biegefestigkeit 113,55 N/mm². Die Standardabweichung betrug 5,6 N/mm² und der Median 114,57 N/mm². In den folgenden zwei- und drei Wochen des Versuches kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Biegefestigkeit ($p = 0,002$) um insgesamt 78% auf einen Mittelwert von 25,00 N/mm² \pm 9,65 N/mm² (Median: 26,08 N/mm²). Lediglich 21,4% dieser Gesamtabnahme der Biegefestigkeit entfielen auf den Zeitraum vom Trockenzustand bis zur sechzehnten Woche ($p = 0,001$). Weitere 56,6% der Biegefestigkeit gingen ab einer Implantationszeit von sechzehn Wochen verloren ($p = 0,006$).

Vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von acht Wochen unterlagen die Werte für die Biegefestigkeit signifikanten Schwankungen, wie dies auch aus dem Boxplot-Diagramm in der Abbildung VI-18 zu erkennen ist.

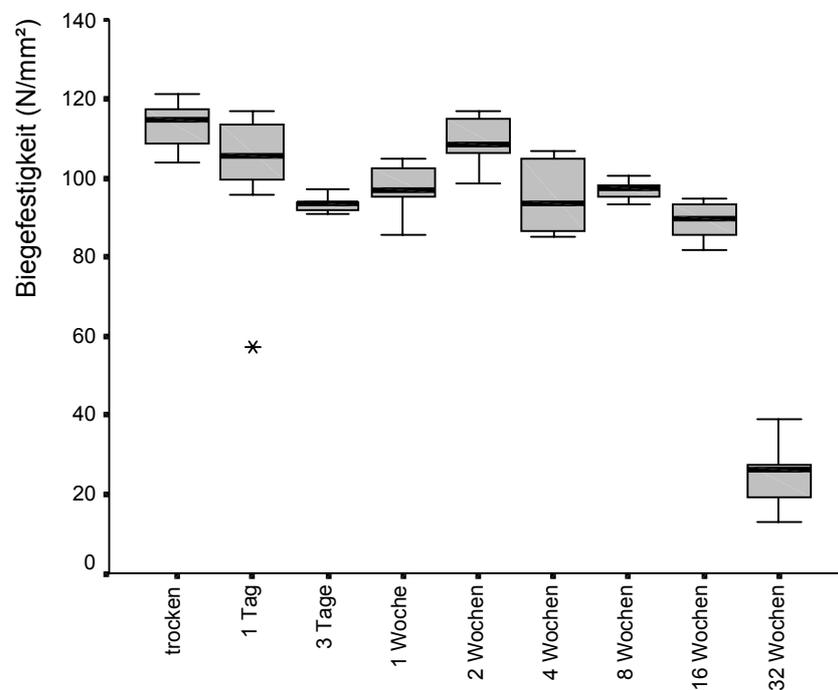


Abbildung VI-18 Boxplot-Diagramm für die Biegefestigkeit der Polypins[®].

Zunächst kam es zu einer signifikanten Abnahme der Biegefestigkeit um 17,7% bis zum Zeitpunkt von drei Tagen nach der Implantation ($p = 0,002$). Ausgehend von dritten Tag nach der Implantation folgte eine signifikante Zunahme um 6,6% bis zum Ende der zweiten Woche ($p = 0,006$). Anschließend nahm die Biegefestigkeit wiederum signifikant ab, so dass nach sechzehn Wochen noch 78,6% der Ausgangsfestigkeit des Trockenzustandes vorhanden waren ($p = 0,004$).

2.4.4 Scherfestigkeit

Im gesamten Versuchszeitraum nahm die Scherfestigkeit vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen signifikant ab ($p < 0,001$). Im Trockenzustand wurde ein Mittelwert von $47,12 \text{ N/mm}^2 \pm 5,25 \text{ N/mm}^2$ ermittelt. Der Median betrug $45,50 \text{ N/mm}^2$. Nach zweiunddreißig Wochen errechnete sich ein Mittelwert von $8,12 \text{ N/mm}^2 \pm 6,61 \text{ N/mm}^2$ (Median: $7,51 \text{ N/mm}^2$). Dies entspricht einer Abnahme von $83,5\%^*$ vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche. Bezogen auf die Gesamtveränderung der Scherfestigkeit vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche kam es bis zum Ende der sechzehnten Woche zu einem Verlust an Scherfestigkeit von $32,2\%^*$ ($p = 0,009$). Die größte Abnahme der Scherfestigkeit war also erst ab der sechzehnten Woche zu verzeichnen. In dieser Zeit nahm die Scherfestigkeit um $51,3\%^*$ ab ($p < 0,001$). Dies ist auch deutlich in der Abbildung VI-19 zu erkennen.

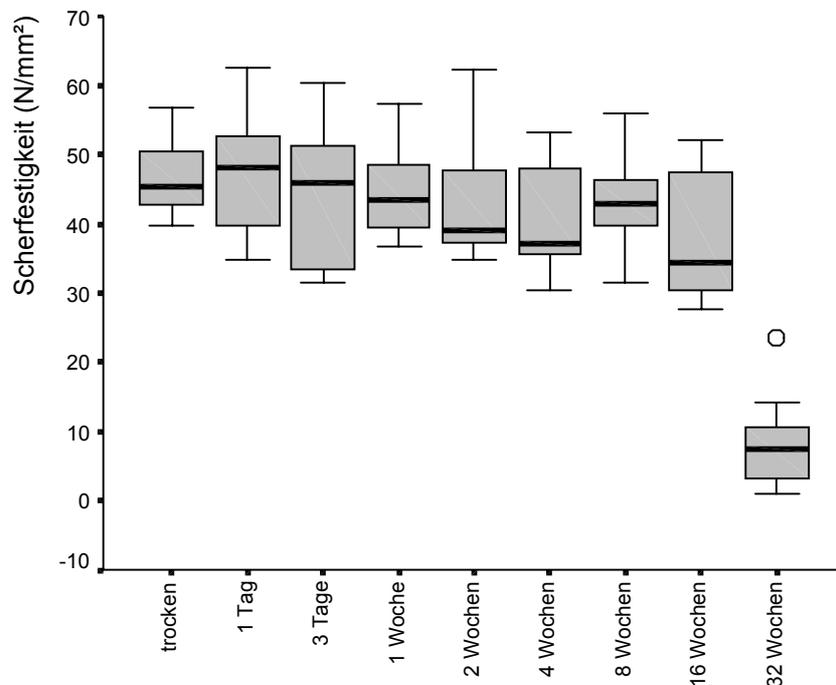


Abbildung VI-19 Boxplot-Diagramm für die Scherfestigkeit der Polypins®.

2.4.5 Elastizitätsmodul

Der Elastizitätsmodul nahm vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen relativ gleichmäßig ab. Diese Abnahme von insgesamt $17,1\%^*$ war statistisch signifikant ($p = 0,02$). Im Trockenzustand wurde für den E-Modul ein Mittelwert von $3094,19 \text{ N/mm}^2 \pm 412,69 \text{ N/mm}^2$ ermittelt (Median: $3259,43 \text{ N/mm}^2$). Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen errechnete sich ein Mittelwert von $2044,13 \text{ N/mm}^2 \pm 1249,41 \text{ N/mm}^2$ (Median: $2702,84 \text{ N/mm}^2$). Die Streuung der Testdaten war in den Beobachtungszeiträumen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von sechzehn

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

Wochen gleichmäßig verteilt. Die Standardabweichung lag überall zwischen 144,64 N/mm² und 526,16 N/mm². Wie auch im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-20 zu sehen ist, war die Streuung der Messwerte für den E-Modul zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen wesentlich größer als zu den vorherigen Beobachtungszeiträumen. Die Standardabweichung betrug nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen 1249,41 N/mm².

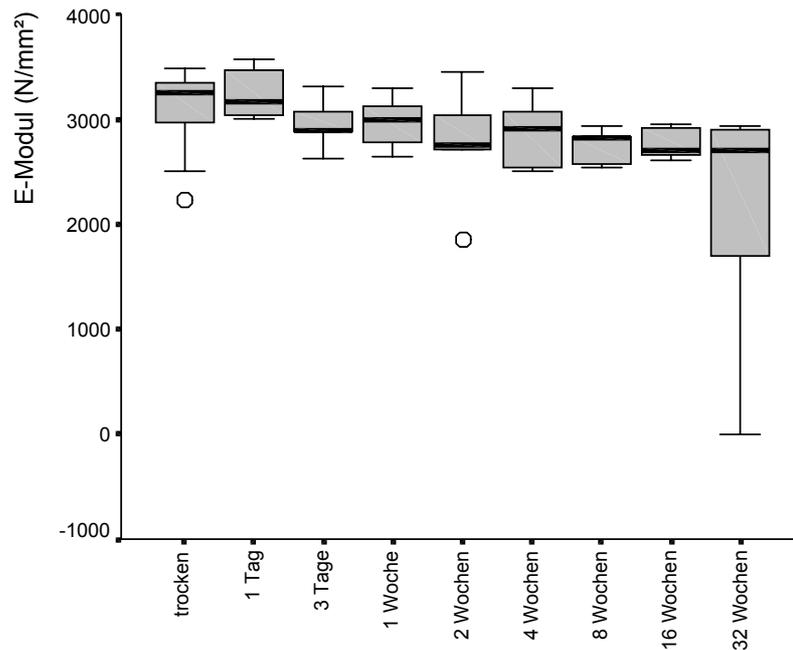


Abbildung VI-20 Boxplot-Diagramm für den Elastizitätsmodul der Polypins®.

2.4.6 Durchbiegung beim Bruch

Im trockenen Zustand kam es bei einer durchschnittlichen Durchbiegung von 1,67 mm ± 0,17 mm zum Materialversagen (Median: 1,67 mm). Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen betrug der Mittelwert der Durchbiegung beim Bruch 0,24 mm ± 0,11 mm (Median: 0,23 mm). Es kam also im gesamten Versuchszeitraum zu einer signifikanten Abnahme der Durchbiegung beim Bruch von 86,2%* ($p = 0,002$). 29,3%* dieser Gesamtabnahme entfielen auf die Zeit vom Trockenzustand bis zur sechzehnten Woche. Weitere 56,9%* entfielen auf die Zeit nach der sechzehnten Woche.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

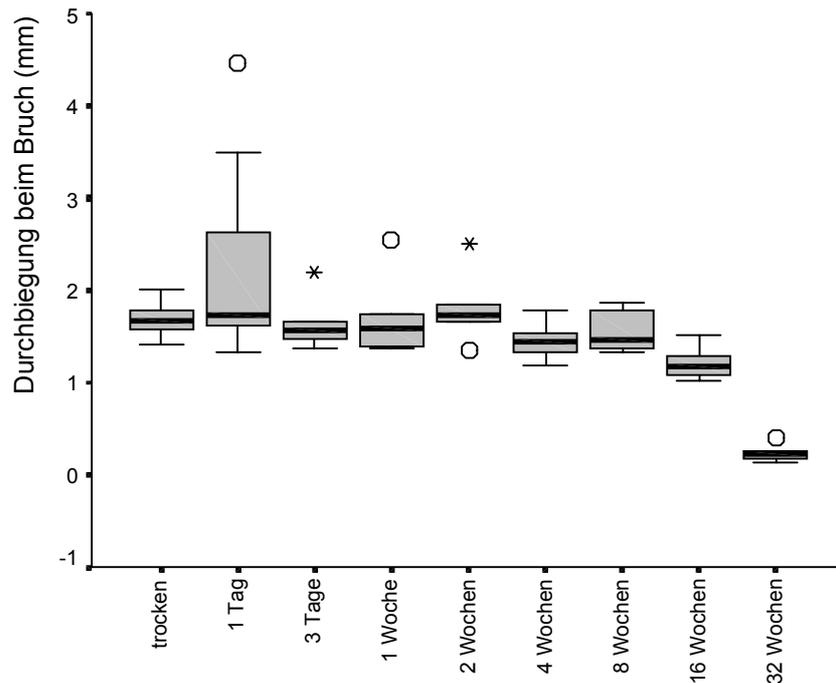


Abbildung VI-21 Boxplot-Diagramm für die Durchbiegung beim Bruch der Polypins®.

3. Auswertung der Testdaten für ethylenoxidbehandelte CB-Pins und Bionx-Pins® mit Unterscheidung nach dem Implantatlager

Sowohl die ethylenoxidbehandelten CB-Pins als auch die Bionx-Pins® wurden jeweils im knöchernen Lager und in der autochtonen Rückenmuskulatur der Kaninchen implantiert. Die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung beider Implantatlager sind für die zwei Implantatarten im Folgenden dargestellt:

3.1 Ethylenoxidbehandelte CB-Pins

Hinsichtlich ihrer **Biegefestigkeit** unterschieden sich ethylenoxidbehandelte CB-Pins aus dem Femurmarkraum zu keinem der Beobachtungszeiträume signifikant von den ethylenoxidbehandelten CB-Pins aus der autochtonen Rückenmuskulatur. Es traten also weder zu den Zeitpunkten von einem oder drei Tagen, noch nach einer, zwei, vier, acht, sechzehn oder zweiunddreißig Wochen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Implantatlager auf.

Nach einer Implantationszeit von 24 Stunden konnte eine signifikant höhere **Scherfestigkeit** der Pins aus dem Femurmarkraum gegenüber denen aus der autochtonen Rückenmuskulatur festgestellt werden ($p = 0,04$). Der Mittelwert der Scherfestigkeit von

ethylenoxidbehandelten CB-Pins aus dem Femurmarkraum betrug nach einem Tag $74,88 \text{ N/mm}^2 \pm 17,19 \text{ N/mm}^2$ (Median: $72,45 \text{ N/mm}^2$). In der Rückenmuskulatur wurde ebenfalls nach einer Implantationszeit von einem Tag eine durchschnittliche Scherfestigkeit von $61,76 \text{ N/mm}^2 \pm 12,43 \text{ N/mm}^2$ (Median: $65,80 \text{ N/mm}^2$) ermittelt. Damit lag die Scherfestigkeit im Femurmarkraum zum Beobachtungszeitpunkt von einem Tag um $10,1\%^*$ höher als in der autochtonen Rückenmuskulatur. Weitere signifikante Unterschiede zwischen beiden Implantatlagern traten hinsichtlich der Scherfestigkeit zu keinem weiteren Beobachtungszeitpunkt mehr auf.

Hinsichtlich des **Elastizitätsmoduls** trat sowohl nach einer Implantationszeit von drei Tagen ($p = 0,037$), als auch nach einer Implantationszeit von vier Wochen ($p = 0,025$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Implantatlägern auf.

Zum Zeitpunkt von drei Tagen wurde bei Pins, die im knöchernen Lager implantiert waren, ein Mittelwert für den E-Modul von $9590,82 \text{ N/mm}^2$ ermittelt. Die Standardabweichung betrug $1096,13 \text{ N/mm}^2$, der Median $9794,10 \text{ N/mm}^2$. Im Weichteillager hingegen errechnete sich für den E-Modul ein Mittelwert von $11442,20 \text{ N/mm}^2 \pm 1193,42 \text{ N/mm}^2$ (Median: $11224,45 \text{ N/mm}^2$). Dies ist ein Unterschied von $19,3\%$ zum Zeitpunkt von drei Tagen.

Nach einer Implantationszeit von vier Wochen betrug der Mittelwert für den E-Modul der ethylenoxidbehandelten CB-Pins aus dem Femurmarkraum $6231,72 \text{ N/mm}^2 \pm 1946,90 \text{ N/mm}^2$ (Median: $6393,90 \text{ N/mm}^2$). Für die entsprechenden Implantate aus der Rückenmuskulatur errechnete sich ein Mittelwert von $9143,68 \text{ N/mm}^2 \pm 1442,79 \text{ N/mm}^2$ (Median: $8685,65 \text{ N/mm}^2$). Wie auch zum Zeitpunkt von drei Tagen nach der Implantation wurde auch nach vier Wochen für das Weichteillager ein signifikant höherer Wert errechnet. Der Unterschied betrug nach vierwöchiger Implantation $46,7\%$.

3.2 Bionx-Pins[®]

Hinsichtlich der **Biegefestigkeit** und der **Scherfestigkeit** traten bei den Bionx-Pins[®] zu keinem der Beobachtungszeiträume signifikante Unterschiede zwischen den Implantatlägern auf.

Lediglich der **Elastizitätsmodul** der Implantate aus dem Femurmarkraum lag zum Beobachtungszeitpunkt von einer Woche um $14,6\%^*$ signifikant höher als der E-Modul für Pins aus dem Weichteillager ($p = 0,004$). Für Bionx-Pins[®] aus dem knöchernen Lager errechnete sich ein Mittelwert für den E-Modul von $6727,23 \text{ N/mm}^2$ mit einer Standardabweichung von $447,62 \text{ N/mm}^2$ und einem Median von $6579,65 \text{ N/mm}^2$. Der Mittelwert des Elastizitätsmoduls von Stiften aus der Rückenmuskulatur betrug $5675,92 \text{ N/mm}^2 \pm 418,21 \text{ N/mm}^2$ (Median: $5617,85 \text{ N/mm}^2$). Weitere signifikante Unterschiede zu anderen Beobachtungszeitpunkten konnten auch für den E-Modul nicht gefunden werden.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

4. Vergleichende Betrachtung der vier verwendeten Implantatarten hinsichtlich ihrer Biegefestigkeit, der Scherfestigkeit, des Elastizitätsmoduls und der Durchbiegung beim Bruch ohne Unterscheidung nach dem Implantatlager

Bisher wurden die ethylenoxidbehandelten CB-Pins, die Bionx-Pins[®], die bestrahlten CB-Pins und die Polypins[®] getrennt voneinander betrachtet. Dabei wurden die Veränderungen der Biegefestigkeit, der Scherfestigkeit, des Elastizitätsmoduls und der Durchbiegung beim Bruch im zeitlichen Verlauf analysiert. Nun sollen die vier verwendeten Implantatarten untereinander verglichen werden. Dazu ist es nicht mehr nötig, im Einzelnen auf die absoluten Testdaten einzugehen. Sie wurden bereits für jede Implantatart separat erläutert und sind tabellarisch im Anhang aufgelistet.

4.1 Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihrer Biegefestigkeit

Von allen verwendeten Implantaten wiesen die Bionx-Pins[®] im gesamten Versuchszeitraum die größte Biegefestigkeit auf, gefolgt von den ethylenoxidbehandelten CB-Pins, deren Biegefestigkeit nur zu einigen Beobachtungszeitpunkten signifikant größer war, als die der bestrahlten CB-Pins. Die Polypins[®] wiesen von allen verwendeten Materialien die geringste Biegefestigkeit auf.

Sowohl die Bionx-Pins[®] und die Polypins[®], als auch die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die bestrahlten CB-Pins wiesen Gemeinsamkeiten hinsichtlich ihrer Biegefestigkeiten auf. Die Bionx-Pins[®] und die Polypins[®] konnten ihre Biegefestigkeit bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen auf hohem Niveau halten, ehe die Biegefestigkeit bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen stark abfiel. Die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die bestrahlten CB-Pins verloren einen Großteil ihrer Biegefestigkeit schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation. Bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen kam es dann bei diesen Materialien zur weiteren Abnahme der Biegefestigkeit.

Außer im Trockenzustand unterschieden sich die Bionx-Pins[®] in ihrer Biegefestigkeit zu jedem weiteren Untersuchungszeitpunkt signifikant von den drei anderen Implantatarten. Im trockenen Zustand konnte zu den ethylenoxidbehandelten Pins und den bestrahlten Pins aus boviner Tibiakompakta kein signifikanter Unterschied in der Biegefestigkeit nachgewiesen werden. Ab einer Implantationszeit von einem Tag war die Biegefestigkeit der Bionx-Pins[®] jedoch signifikant größer als die Biegefestigkeit der ethylenoxidbehandelten CB-Pins, der bestrahlten CB-Pins und der Polypins[®]. Dies ist auch sehr gut in der Abbildung VI-22 zu erkennen, in welcher die Biegefestigkeit aller vier

verwendeten Materialien in einer Graphik dargestellt ist. Angaben zur Signifikanz und zum prozentualen Unterschied zwischen den verschiedenen Implantaten können der Tabelle VI-5 entnommen werden.

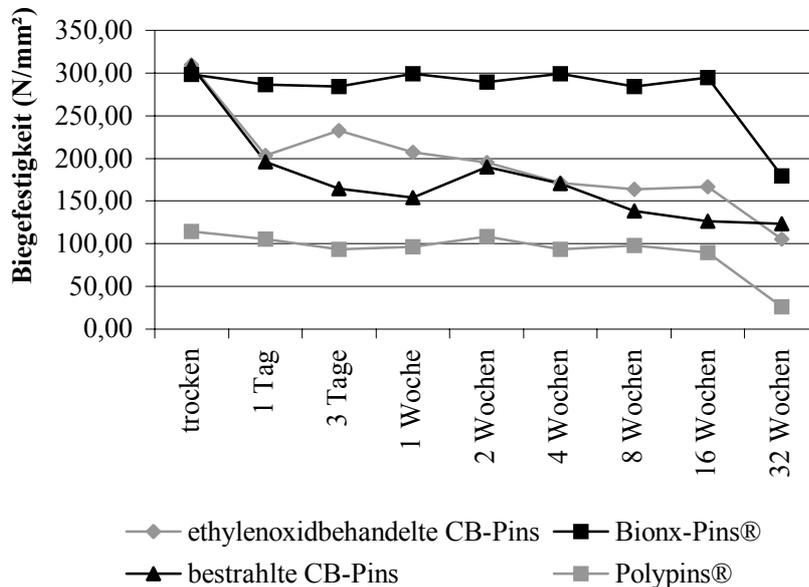


Abbildung VI-22 Graphische Darstellung des Medians der Biegefestigkeiten aller vier verwendeten Implantate zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

In der Abbildung VI-22 ist ebenfalls zu erkennen, dass sich die Polypins® eindeutig von den anderen Materialien unterscheiden. Sie wiesen über den gesamten Versuchszeitraum die geringste Biegefestigkeit auf. Zu jedem der Beobachtungszeitpunkte vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche unterschied sich die Biegefestigkeit der Polypins® signifikant von der Biegefestigkeit aller anderen Materialien.

Die Biegefestigkeit der ethylenoxidbehandelten CB-Pins unterschied sich im Trockenzustand nicht signifikant von der Biegefestigkeit der Bionx-Pins®. Ab einer Implantationszeit von einem Tag war jedoch in jedem Beobachtungszeitraum bis zur zweiunddreißigsten Woche ein signifikanter Unterschied zu den Bionx-Stiften® zu erkennen. Dieser Unterschied wuchs bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen auf 43,4%* an, nahm jedoch bis zur zweiunddreißigsten Woche wieder ab, da die Festigkeit der Bionx-Pins® ab der sechzehnten Woche rapide nachließ.

Die Biegefestigkeiten der ethylenoxidbehandelten CB-Pins und der bestrahlten CB-Pins unterschieden sich größtenteils nicht signifikant voneinander. Lediglich zu den Beobachtungszeitpunkten von drei und sieben Tagen, sowie nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen errechnete sich eine signifikant höhere Biegefestigkeit für ethylenoxidbehandelte CB-Pins. Zu diesen Beobachtungszeitpunkten lag der Unterschied der Biegefestigkeit zwischen diesen beiden Implantaten zwischen 21,6% und 29,2%*.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

	Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - bestrahlte CB- Pins ("γ")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Bionx-Pins® ("B")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p = 0,657		p = 0,657		p < 0,001	64,8% (E > P)
1 Tag	p = 0,190		p < 0,001	26,8% (E < B)	p < 0,001	48%* (E > P)
3 Tage	p = 0,004	29,2%* (E > γ)	p < 0,001	18,1%* (E < B)	p = 0,002	59,8%* (E > P)
1 Woche	p = 0,007	21,6% (E > γ)	p < 0,001	32,5% (E < B)	p = 0,001	51,9% (E > P)
2 Wochen	p = 0,925		p < 0,001	36% (E < B)	p = 0,001	41% (E > P)
4 Wochen	p = 0,851		p < 0,001	42,8% (E < B)	p = 0,001	45,3%* (E > P)
8 Wochen	p = 0,160		p < 0,001	42,4% (E < B)	p = 0,006	40,3%* (E > P)
16 Wochen	p = 0,039	24,2%* (E > γ)	p < 0,001	43,4%* (E < B)	p = 0,005	46,1%* (E > P)
32 Wochen	p = 0,159		p = 0,001	41,3%* (E < B)	p = 0,002	75,3%* (E > P)

	Vergleich Bionx-Pins® ("B") - bestrahlte CB-Pins ("γ")		Vergleich Bionx-Pins® ("B") - Polypins® ("P")		Vergleich bestrahlte CB-Pins ("γ") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p = 0,650		p < 0,001	62,3% (B > P)	p < 0,001	63,7% (γ > P)
1 Tag	p < 0,001	31,6%* (B > γ)	p < 0,001	63,1%* (B > P)	p = 0,002	46,1%* (γ > P)
3 Tage	p < 0,001	42%* (B > γ)	p = 0,001	67,1%* (B > P)	p = 0,006	43,3% (γ > P)
1 Woche	p = 0,001	47,1% (B > γ)	p = 0,001	67,5% (B > P)	p = 0,004	38,6% (γ > P)
2 Wochen	p = 0,001	34,8% (B > γ)	p = 0,001	62,3% (B > P)	p = 0,004	42,1% (γ > P)
4 Wochen	p = 0,001	42,5% (B > γ)	p = 0,001	68,4% (B > P)	p = 0,004	45% (γ > P)
8 Wochen	p < 0,001	40,1%* (B > γ)	p = 0,002	65,6%* (B > P)	p = 0,237	
16 Wochen	p = 0,001	56,8% (B > γ)	p = 0,001	69,7% (B > P)	p = 0,016	30% (γ > P)
32 Wochen	p = 0,003	30,6% (B > γ)	p = 0,002	86,5% (B > P)	p = 0,006	80,5% (γ > P)

Tabelle VI-5 Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Biegefestigkeit von Bionx-Pins®, ethylenoxidbehandelten CB-Pins, bestrahlten CB-Pins und Polypins® mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz.

Legende

„p“
dick gedruckte „p“-Werte
*“
„10% (E > B)“

Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit.
Es besteht ein signifikanter Unterschied.
Die Prozentangabe wurde anhand des Medians und nicht anhand des Mittelwertes berechnet.
Beispiel: Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Biegefestigkeit von ethylenoxidbehandelten CB-Pins und Bionx-Pins® von 10%, wobei ethylenoxidbehandelte CB-Pins die größere Biegefestigkeit aufwiesen.

4.2 Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihrer Scherfestigkeit

Von den verwendeten Materialien wiesen die Bionx-Pins® vom trockenen Zustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen die größte Scherfestigkeit auf, gefolgt von den ethylenoxidbehandelten CB-Pins, deren Scherfestigkeit wiederum größer war, als die der bestrahlten CB-Pins. Die Polypins® wiesen im Scherversuch die geringste Festigkeit auf.

Die Bionx-Pins® zeichneten sich durch eine Scherfestigkeit aus, die sich ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen signifikant von den Scherfestigkeiten aller anderen Materialien unterschied. Die Scherfestigkeit der Bionx-Pins® war nahezu immer mehr als doppelt so groß wie die Scherfestigkeit der ethylenoxidbehandelten CB-Pins. Der Unterschied der Scherfestigkeit der Bionx-Pins® zu

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

den bestrahlten CB-Pins und zu den Polypins[®] war dementsprechend noch größer. Erst ab einem Implantationszeitraum von sechzehn Wochen kam es bedingt durch den starken Verlust an Scherfestigkeit bei den Bionx-Pins[®] zu einer Verkleinerung der Unterschiede zu den anderen Implantatarten. Angaben zur Signifikanz und zum prozentualen Unterschied zwischen den verschiedenen Implantaten können der Tabelle VI-6 entnommen werden. Man erkennt in der Abbildung VI-23, dass sich die Kurve der Bionx-Pins[®] eindeutig von den Kurven der anderen Materialien abhebt.

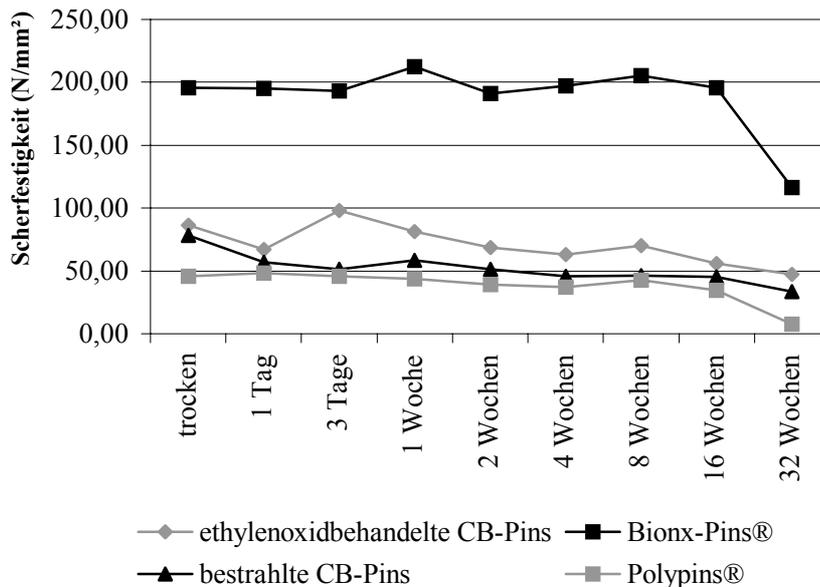


Abbildung VI-23 Graphische Darstellung des Medians der Scherfestigkeiten aller vier verwendeten Implantate zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

Im trockenen Zustand und nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen unterschieden sich die ethylenoxidbehandelten CB-Pins hinsichtlich ihrer Scherfestigkeit nicht signifikant von den bestrahlten CB-Pins. Sowohl zu den Zeitpunkten von einem und drei Tagen, als auch nach einer, zwei, vier, acht und sechzehn Wochen war der Wert für die Scherfestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins signifikant höher, als der entsprechende Wert für die bestrahlten CB-Pins. Der Unterschied betrug je nach Beobachtungszeitpunkt zwischen 15,1%* und 39,9% (siehe auch Tabelle VI-6). Die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die Polypins[®] unterschieden sich zu jedem der Beobachtungszeitpunkte signifikant voneinander. Da die Polypins[®] noch schwächer als die bestrahlten CB-Pins waren, waren auch die Unterschiede zu den ethylenoxidbehandelten Pins noch eindeutiger.

Die bestrahlten CB-Pins unterschieden sich nur im trockenen Zustand und zu den Zeitpunkten von einem Tag, einer und zwei Wochen, sowie nach zweiunddreißig Wochen signifikant von den Polypins[®]. Dabei waren die Unterschiede im Trockenzustand mit 41,9%* und nach zweiunddreißig Wochen mit 77,8%* besonders eindeutig.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

	Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - bestrahlte CB- Pins ("γ")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Bionx-Pins® ("B")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p = 0,126		p < 0,001	53,5% (E < B)	p < 0,001	48,5% (E > P)
1 Tag	p = 0,019	15,1%* (E > γ)	p < 0,001	65,6%* (E < B)	p < 0,001	28,5%* (E > P)
3 Tage	p < 0,001	39,9% (E > γ)	p < 0,001	49,4%* (E < B)	p < 0,001	51,3% (E > P)
1 Woche	p < 0,001	28% (E > γ)	p < 0,001	61,5% (E < B)	p < 0,001	45,9% (E > P)
2 Wochen	p < 0,001	29,1% (E > γ)	p < 0,001	64,1%* (E < B)	p < 0,001	41,2% (E > P)
4 Wochen	p = 0,019	27,5%* (E > γ)	p < 0,001	66,6% (E < B)	p < 0,001	39,4% (E > P)
8 Wochen	p = 0,002	29,9% (E > γ)	p < 0,001	66,1% (E < B)	p < 0,001	38,3% (E > P)
16 Wochen	p = 0,013	24,3% (E > γ)	p < 0,001	71,5%* (E < B)	p < 0,001	37,1% (E > P)
32 Wochen	p = 0,130		p < 0,001	59,2%* (E < B)	p < 0,001	84,2%* (E > P)

	Vergleich Bionx-Pins® ("B") - bestrahlte CB-Pins ("γ")		Vergleich Bionx-Pins® ("B") - Polypins® ("P")		Vergleich bestrahlte CB-Pins ("γ") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p < 0,001	60%* (B > γ)	p < 0,001	76% (B > P)	p < 0,001	41,9%* (γ > P)
1 Tag	p < 0,001	70,8%* (B > γ)	p < 0,001	75,2% (B > P)	p = 0,016	15,7%* (γ > P)
3 Tage	p < 0,001	73,5%* (B > γ)	p < 0,001	76,2%* (B > P)	p = 0,083	
1 Woche	p < 0,001	72,3% (B > γ)	p < 0,001	79,2% (B > P)	p = 0,001	24,9% (γ > P)
2 Wochen	p < 0,001	73,2%* (B > γ)	p < 0,001	79,5%* (B > P)	p = 0,038	17,1% (γ > P)
4 Wochen	p < 0,001	76,8%* (B > γ)	p < 0,001	79,8% (B > P)	p = 0,106	
8 Wochen	p < 0,001	76,2% (B > γ)	p < 0,001	79% (B > P)	p = 0,086	
16 Wochen	p < 0,001	77%* (B > γ)	p < 0,001	82,4%* (B > P)	p = 0,133	
32 Wochen	p < 0,001	71%* (B > γ)	p < 0,001	93,5%* (B > P)	p < 0,001	77,8%* (γ > P)

Tabelle VI-6 Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Scherfestigkeit von Bionx-Pins®, ethylenoxidbehandelten CB-Pins, bestrahlten CB-Pins und Polypins® mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).

4.3 Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihres Elastizitätsmoduls

Von den vier verwendeten Implantatarten wiesen die bestrahlten CB-Pins vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen den größten Elastizitätsmodul auf, gefolgt von den ethylenoxidbehandelten CB-Pins. Der E-Modul der Bionx-Pins® war im gesamten Beobachtungszeitraum vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche zwar niedriger als der E-Modul der CB-Pins, aber dennoch deutlich größer als der E-Modul der Polypins®.

In der Abbildung VI-24 ist deutlich zu erkennen, dass sowohl die Kurven für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die bestrahlten CB-Pins, als auch die Kurven der Bionx-Pins® und der Polypins® ähnliche Verläufe aufweisen. Die beiden Kurven für die CB-Pins weisen einen deutlichen Abfall des E-Moduls innerhalb der ersten 24 Stunden nach Implantation auf, während die Kurven der biologisch abbaubaren Polymere durch sehr kleine Veränderungen der Werte für den E-Modul vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche auffallen.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

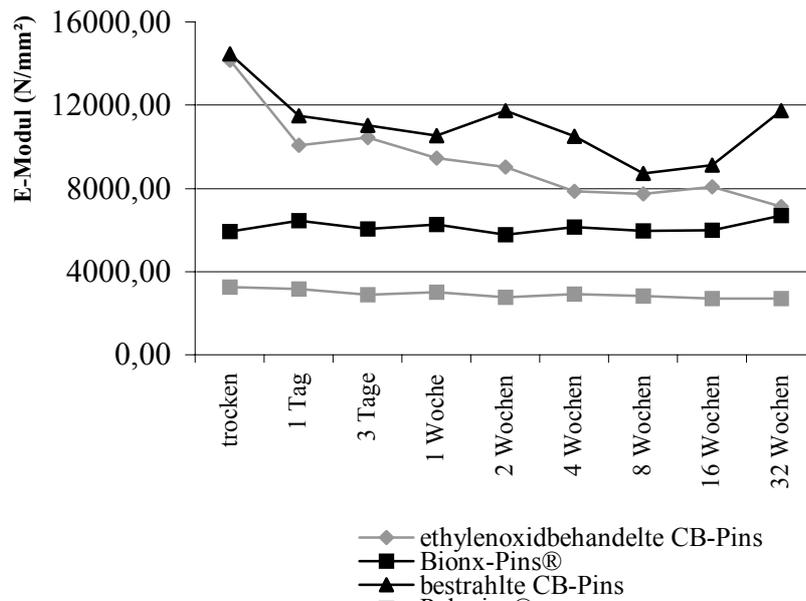


Abbildung VI-24 Graphische Darstellung des Medians des Elastizitätsmoduls aller vier verwendeten Implantate zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

Die Werte für den E-Modul der ethylenoxidbehandelten CB-Pins und der bestrahlten CB-Pins unterschieden sich nur zu den Beobachtungszeitpunkten von einem Tag, zwei, vier, sechzehn und zweiunddreißig Wochen signifikant voneinander, wobei der Elastizitätsmodul der bestrahlten CB-Pins zwischen 11,2%* (sechzehn Wochen) und 38,1% (zweiunddreißig Wochen) größer war, als der E-Modul der ethylenoxidbehandelten Pins. Dies geht auch aus der Tabelle VI-7 hervor.

Mit Ausnahme des Beobachtungszeitpunktes von zweiunddreißig Wochen unterschieden sich die Werte für den E-Modul der Bionx-Pins® immer signifikant von den Werten für den E-Modul der anderen Implantatarten. Nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen konnte für den E-Modul zwischen Bionx-Pins® und den ethylenoxidbehandelten CB-Pins kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die Polypins® wiesen im gesamten Versuch die geringsten Werte für den E-Modul auf. Die Werte unterschieden sich jederzeit signifikant von den Werten für den E-Modul der anderen Implantate. Mit Ausnahme des Trockenzustandes wurde für die Polypins® ein um mehr als 50% geringerer E-Modul als für die Bionx-Pins® ermittelt. Die Unterschiede zu den Implantaten aus boviner Tibiakompakta („CB-Pins“) waren entsprechend noch größer.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

	Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - bestrahlte CB- Pins ("γ")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Bionx-Pins® ("B")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p = 0,657		p < 0,001	57% (E > B)	p < 0,001	77,5%* (E > P)
1 Tag	p = 0,031	13,2% (E < γ)	p < 0,001	35,9% (E > B)	p < 0,001	72,5%* (γ > P)
3 Tage	p = 0,061		p < 0,001	42,2%* (E > B)	p = 0,002	73,7%* (γ > P)
1 Woche	p = 0,160		p < 0,001	37,1% (E > B)	p = 0,001	71,5%* (γ > P)
2 Wochen	p = 0,001	23%* (E < γ)	p = 0,015	28% (E > B)	p = 0,001	76,5%* (γ > P)
4 Wochen	p = 0,011	27,5% (E < γ)	p = 0,016	22,8% (E > B)	p = 0,001	72,9%* (γ > P)
8 Wochen	p = 0,114		p = 0,004	23,1%* (E > B)	p = 0,001	71% (γ > P)
16 Wochen	p = 0,019	11,2%* (E < γ)	p = 0,003	25,9%* (E > B)	p = 0,001	69,2% (γ > P)
32 Wochen	p = 0,009	38,1% (E < γ)	p = 1,000		p = 0,002	82,5% (γ > P)

	Vergleich Bionx-Pins® ("B") - bestrahlte CB-Pins ("γ")		Vergleich Bionx-Pins® ("B") - Polypins® ("P")		Vergleich bestrahlte CB-Pins ("γ") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p < 0,001	57,1% (B < γ)	p < 0,001	44,9%* (B > P)	p < 0,001	77,5%* (γ > P)
1 Tag	p < 0,001	44,4% (B < γ)	p < 0,001	50,5% (B > P)	p = 0,002	72,5%* (γ > P)
3 Tage	p < 0,001	45,3%* (B < γ)	p = 0,001	52%* (B > P)	p = 0,006	73,7%* (γ > P)
1 Woche	p = 0,001	40,3%* (B < γ)	p = 0,001	52% (B > P)	p = 0,004	71,5%* (γ > P)
2 Wochen	p = 0,001	50,6%* (B < γ)	p = 0,001	52,3%* (B > P)	p = 0,004	76,5%* (γ > P)
4 Wochen	p = 0,001	44% (B < γ)	p = 0,001	51,6% (B > P)	p = 0,004	72,9%* (γ > P)
8 Wochen	p = 0,002	31,7%* (B < γ)	p = 0,001	52,6%* (B > P)	p = 0,006	71% (γ > P)
16 Wochen	p = 0,001	34,2%* (B < γ)	p = 0,001	54,8%* (B > P)	p = 0,004	69,2% (γ > P)
	p = 0,001	42% (B < γ)	p = 0,002	69,8% (B > P)	p = 0,006	82,5% (γ > P)

Tabelle VI-7 Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Werte für den Elastizitätsmodul von Bionx-Pins®, ethylenoxidbehandelten CB-Pins, bestrahlten CB-Pins und Polypins® mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).

4.4 Vergleich der vier Implantatarten hinsichtlich ihrer Durchbiegung beim Bruch

Die Bionx-Pins® wiesen zum Zeitpunkt des Materialversagens die weitaus größte Durchbiegung beim Bruch von allen verwendeten Materialien auf. Bei den Bionx-Pins® mußte, wie schon erwähnt, der Punkt des Materialversagens bei einer Durchbiegung von 4 mm definiert werden. Lediglich nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen wurde die Durchbiegung von 4 mm nicht mehr erreicht. Dies ist auch in der Abbildung VI-25 zu erkennen. In dieser Abbildung ist die Durchbiegung beim Bruch aller vier Implantatarten graphisch dargestellt. Die Bionx-Pins® unterschieden sich ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen zu jedem Beobachtungszeitpunkt signifikant von den drei anderen Implantatarten.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

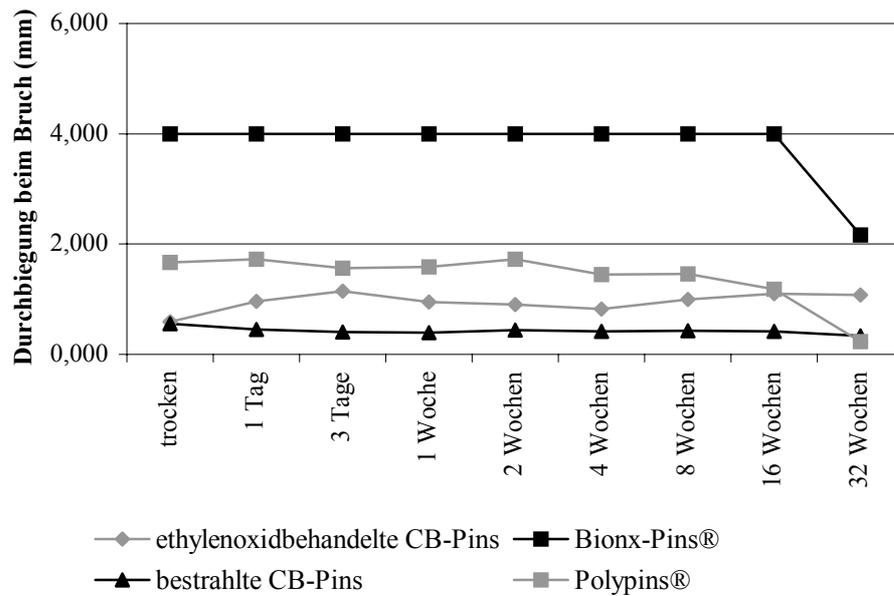


Abbildung VI-25 Graphische Darstellung des Medians der Durchbiegung beim Bruch aller vier verwendeten Implantate zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten.

Die Polypins[®] zeichneten sich vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen durch eine Durchbiegung beim Bruch aus, die zumeist signifikant größer war, als die Durchbiegung ethylenoxidbehandelter und bestrahlter CB-Pins. Lediglich zum Zeitpunkt von vier Wochen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen bestrahlten CB-Pins und den Polypins[®] nachgewiesen werden. Aufgrund der starken Abnahme der Durchbiegung beim Bruch nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen, unterschieden sich die Polypins[®] nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen nicht mehr signifikant von den bestrahlten CB-Pins. Der Wert für die Durchbiegung beim Bruch der Polypins[®] war nach zweiunddreißig wöchiger Implantation sogar signifikant kleiner, als der entsprechende Wert für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins.

Mit Ausnahme des Trockenzustandes zeichneten sich die ethylenoxidbehandelten CB-Pins vom ersten Tag nach der Implantation bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen durch eine signifikant höhere Durchbiegung beim Bruch aus, als die bestrahlten CB-Pins. Der Unterschied betrug zwischen 49%* und 68,9%*. Im trockenen Zustand war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Angaben zur Signifikanz und zu prozentualen Unterschieden zwischen den verwendeten Materialien sind der Tabelle VI-8 zu entnehmen.

„*“: Die Prozentangebe bezieht sich auf den Median

	Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - bestrahlte CB- Pins ("γ")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Bionx-Pins® ("B")		Vergleich ethylenoxidbehandelte CB- Pins ("E") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p = 0,248		p < 0,001	84,7% (E < B)	p < 0,001	72,7% (E < P)
1 Tag	p = 0,001	55,2% (E > γ)	p < 0,001	75,9%* (E < B)	p < 0,001	44,1%* (E < P)
3 Tage	p = 0,001	64,9%* (E > γ)	p < 0,001	71,3%* (E < B)	p = 0,015	26,4%* (E < P)
1 Woche	p = 0,001	60,3% (E > γ)	p < 0,001	75,1% (E < B)	p = 0,001	40,3%* (E < P)
2 Wochen	p = 0,001	51,4%* (E > γ)	p < 0,001	77,5%* (E < B)	p = 0,001	47,8%* (E < P)
4 Wochen	p = 0,025	49%* (E > γ)	p < 0,001	79,4%* (E < B)	p = 0,001	43,2%* (E < P)
8 Wochen	p = 0,035	57%* (E > γ)	p < 0,001	75,1%* (E < B)	p = 0,005	32,7% (E < P)
16 Wochen	p = 0,001	64,2% (E > γ)	p < 0,001	70,8% (E < B)	p = 0,640	
32 Wochen	p = 0,001	68,9%* (E > γ)	p < 0,001	50,3%* (E < B)	p = 0,002	79%* (E > P)

	Vergleich Bionx-Pins® ("B") - bestrahlte CB-Pins ("γ")		Vergleich Bionx-Pins® ("B") - Polypins® ("P")		Vergleich bestrahlte CB-Pins ("γ") - Polypins® ("P")	
	p		p		p	
trocken	p < 0,001	86% (B > γ)	p < 0,001	95,8% (B > P)	p < 0,001	70,2% (γ > P)
1 Tag	p < 0,001	88,7%* (B > γ)	p = 0,002	56,8%* (B > P)	p = 0,002	73,9%* (γ < P)
3 Tage	p < 0,001	89,9%* (B > γ)	p < 0,001	61%* (B > P)	p = 0,006	74,2%* (γ < P)
1 Woche	p < 0,001	90,1% (B > γ)	p < 0,001	60,4%* (B > P)	p = 0,004	75,1%* (γ < P)
2 Wochen	p < 0,001	89,1%* (B > γ)	p < 0,001	56,9%* (B > P)	p = 0,004	74,6%* (γ < P)
4 Wochen	p < 0,001	89,5%* (B > γ)	p < 0,001	63,7%* (B > P)	p = 0,055	
8 Wochen	p < 0,001	89,3%* (B > γ)	p < 0,001	63,4%* (B > P)	p = 0,028	70,8%* (γ < P)
16 Wochen	p < 0,001	89,5% (B > γ)	p < 0,001	69,7% (B > P)	p = 0,004	65,5% (γ < P)
32 Wochen	p = 0,001	84,5%* (B > γ)	p = 0,002	89,6%* (B > P)	p = 0,068	

Tabelle VI-8 Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Werte für die Durchbiegung beim Bruch von Bionx-Pins®, ethylenoxidbehandelten CB-Pins, bestrahlten CB-Pins und Polypins® mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).

5. Rehydrationsversuch

5.1 Darstellung der Ergebnisse des Rehydrationsversuches

5.1.1 Morphometrische Daten

Die Gesamtzunahme des **Durchmessers** der ethylenoxidbehandelten CB-Pins im Rehydrationsversuch betrug ausgehend vom Trockenzustand bis zu einer Einlegezeit von einer Woche 2,5%. Diese Zunahme war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Im Trockenzustand betrug der Mittelwert des Durchmesser 1,97 mm \pm 0,021 mm (Median: 1,97 mm). Nach einer Woche wurde für den Durchmesser ein Mittelwert von 2,02 mm \pm 0,02mm (Median: 2,02 mm) gemessen. Schon innerhalb der ersten Stunde nach dem Einlegen der CB-Pins in humanes Serum kam es zu einer signifikanten Zunahme des Mittelwertes für den Durchmesser um 1% ($p = 0,005$). Die Veränderungen zwischen den Beobachtungszeiträumen von einer Stunde und einem Tag waren statistisch nicht signifikant. Vom ersten Tag bis zum dritten Tag hingegen kam es wiederum zu einer statistisch signifikanten Durchmesserzunahme um ca. 1%* ($p < 0,001$). Ab einer

„*“: Die Prozentangebe bezieht sich auf den Median

	Durchmesser (mm)		Länge (mm)		Gewicht (g)		Volumen (ml)		Querschnittsfläche (mm ²)		Dichte (g/cm ³)							
	MW	M	MW	M	MW	M	MW	M	MW	M	MW	M						
trocken	1,97	0,021	1,97	24,99	0,027	24,98	0,154	0,005	0,155	0,076	0,002	0,076	3,04	0,066	3,04	2,03	0,041	2,02
1 Stunde	1,99	0,015	2,00	25,08	0,027	25,07	0,161	0,004	0,159	0,078	0,001	0,078	3,12	0,047	3,13	2,06	0,050	2,06
1 Tag	2,00	0,014	2,00	25,10	0,047	25,10	0,162	0,003	0,162	0,079	0,001	0,079	3,13	0,044	3,14	2,07	0,028	2,07
3 Tage	2,03	0,024	2,02	25,14	0,049	25,14	0,165	0,004	0,164	0,081	0,002	0,081	3,23	0,076	3,20	2,03	0,039	2,03
7 Tage	2,02	0,020	2,02	25,13	0,035	25,14	0,163	0,006	0,163	0,080	0,002	0,080	3,19	0,064	3,20	2,03	0,060	2,04

Tabelle VI-9 Tabellarische Darstellung von Mittelwert (MW), Standardabweichung (STAB) und Median (M) der morphometrischen Daten von ethylenoxidbehandelten CB-Pins zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten.

Einlegezeit von drei Tagen traten bis zum siebten Tag keine signifikanten Veränderungen mehr auf. Einzelwerte für den Durchmesser sind der Tabelle VI-9 zu entnehmen.

Die Gesamtzunahme der **Länge** war ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$). Sie betrug ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche 0,6%. Der im trockenen Zustand für die Länge gemessene Mittelwert betrug 24,99 mm, die Standardabweichung 0,027 mm (Median: 24,98 mm). Der größte Anteil dieses Gesamtwachses entfiel mit 0,4% auf die erste Stunde nach dem Einlegen der Pins ($p < 0,001$). Während es zwischen den Beobachtungszeiträumen von einer Stunde und einem Tag, sowie drei Tagen und einer Woche zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der Länge kam, nahm sie zwischen dem ersten und dem dritten Tag signifikant zu ($p = 0,042$), so dass der Mittelwert der Länge nach einer Einlegezeit von einer Woche $25,13 \text{ mm} \pm 0,035 \text{ mm}$ betrug (Median: 25,14 mm).

Im trockenen Zustand wurde im Rehydratationsversuch für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins ein durchschnittliches **Gewicht** von $0,154 \text{ g} \pm 0,005 \text{ g}$ (Median: 0,155 g) ermittelt. Bis zum Zeitpunkt von einer Woche kam es zu einer statistisch signifikanten Gewichtszunahme um 4,9%* ($p = 0,001$). Schon innerhalb der ersten Stunde nach dem Einlegen der Pins in humanes Serum nahm das Gewicht um 2,5%* zu. Ab einer Einlegezeit von drei Tagen traten keine statistisch signifikanten Gewichtsveränderungen mehr auf.

Sowohl die **Querschnittsfläche** ($p < 0,001$), als auch das **Volumen** ($p < 0,001$) der ethylenoxidbehandelten CB-Pins nahmen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche statistisch signifikant zu. Die Gesamtzunahme der Querschnittsfläche vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche betrug 4,7%. 2,6% dieser Gesamtzunahme entfielen dabei auf die erste Stunde nach der Implantation. Die Gesamtzunahme des Volumens betrug 5%. Auf die erste Stunde nach dem Einlegen der Pins entfielen ebenfalls 2,6% der Gesamtzunahme.

Die **Dichte** der ethylenoxidbehandelten CB-Pins nahm im Rehydratationsversuch vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einem Tag statistisch signifikant um 2,4%* zu ($p = 0,014$), ehe es in der Folge bis zum Zeitpunkt von einer Woche zu einer signifikanten Dichteabnahme von 1,4%* kam ($p = 0,043$).

5.1.2 Biegefestigkeit

Im trockenen Zustand wurde für die Biegefestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins ein Mittelwert von 240,12 N/mm² errechnet. Die Standardabweichung betrug 58,96 N/mm², der Median 224,20 N/mm². Während des Rehydratationsversuches kam es ausgehend vom Trockenzustand zu keiner statistisch signifikanten Gesamtveränderung der Biegefestigkeit bis zum Zeitpunkt von einer Woche. Allerdings kam es ab einer Einlegezeit von einer Stunde bis zum Zeitpunkt von sieben Tagen zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Biegefestigkeit um 17,7% ($p = 0,002$). Dies entspricht einer Abnahme der Biegefestigkeit um 51,31 N/mm². Die Veränderungen der Werte für die Biegefestigkeit sind graphisch in der Abbildung VI-26 dargestellt. Einzelwerte können dem Anhang entnommen werden.

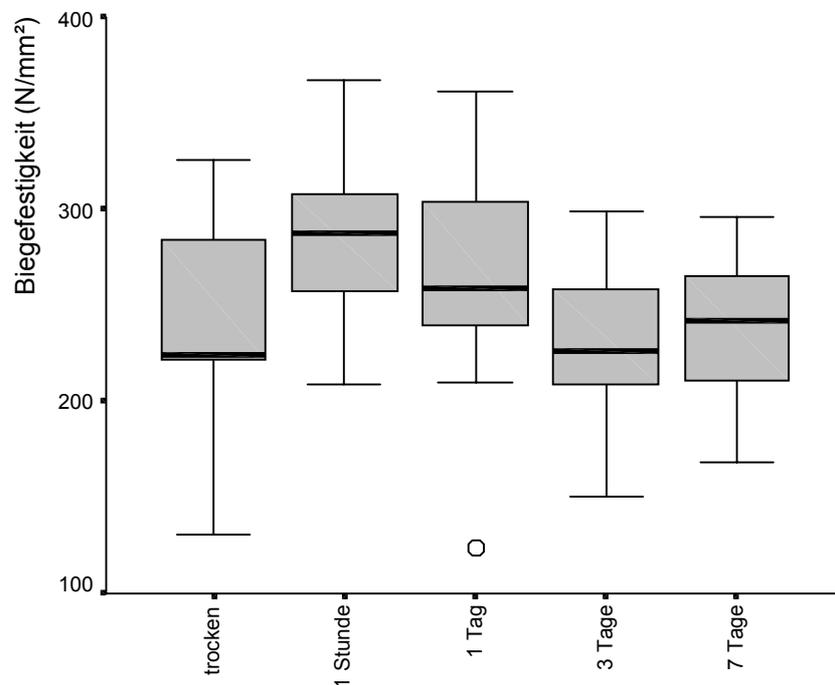


Abbildung VI-26 Boxplot-Diagramm für die Biegefestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta im Rehydratationsversuch.

5.1.3 Scherfestigkeit

Im Trockenzustand wurde für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins eine Scherfestigkeit von 93,09 N/mm² ± 17,30 N/mm² (Median: 92,99 N/mm²) ermittelt. Nach Einlegen der CB-Pins in humanes Serum für eine Zeit von sieben Tagen, betrug der gemessene Mittelwert für die Scherfestigkeit noch 64,43 N/mm² ± 13,65 N/mm² (Median: 64,53 N/mm²). Dies entspricht einer signifikanten Gesamtabnahme um 30,6%* im Rehydratationsversuch ($p < 0,001$).

„*“: Die Prozentangebe bezieht sich auf den Median

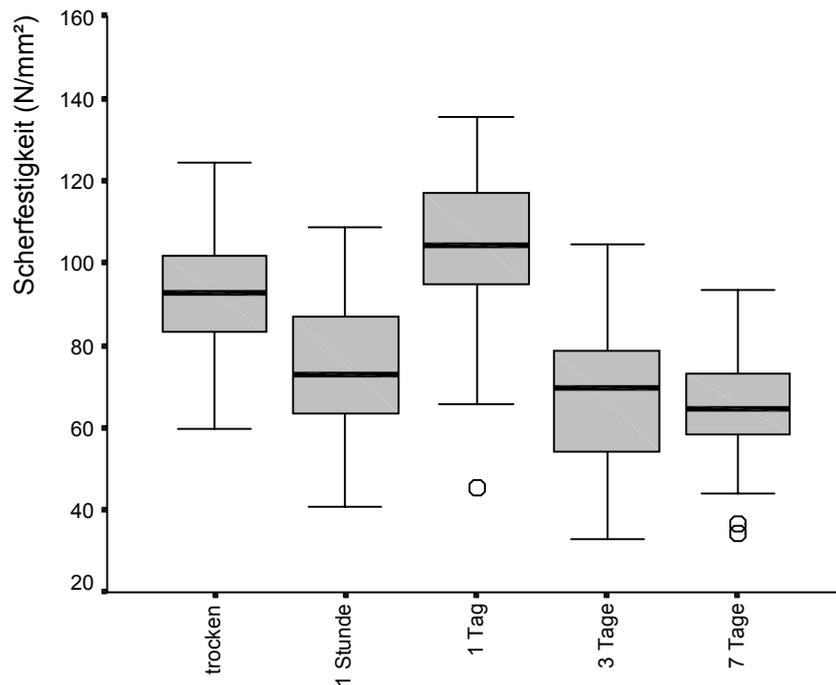


Abbildung VI-27 Boxplot-Diagramm für die Scherfestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta im Rehydratationsversuch.

Im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-27 ist zu erkennen, dass es ausgehend vom Trockenzustand zunächst zu einer Abnahme der Scherfestigkeit bis zum Zeitpunkt von einer Stunde nach dem Einlegen der Pins kam. Diese Abnahme von 19,1% war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Es folgte eine signifikante Zunahme der Scherfestigkeit um 30%* bis zum Zeitpunkt von einem Tag ($p < 0,001$). Ab der Einlegezeit von einem Tag bis zum Zeitpunkt von drei Tagen kam es erneut zu einem signifikanten Verlust an Scherfestigkeit von 12,7%* ($p < 0,001$). Nach einer Einlegezeit von drei Tagen traten keine statistisch signifikanten Veränderungen der Scherfestigkeit mehr auf. Insgesamt kam es jedoch vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von 7 Tagen zu dem eingangs erwähnten signifikanten Verlust an Scherfestigkeit.

„*“: Die Prozentangebe bezieht sich auf den Median

5.1.4 Elastizitätsmodul

Der Mittelwert des Elastizitätsmoduls ethylenoxidbehandelter CB-Pins betrug im trockenen Zustand $12658,69 \text{ N/mm}^2 \pm 961,27 \text{ N/mm}^2$ (Median: $12619,76 \text{ N/mm}^2$). Nach einer Einlegezeit von drei Tagen wurde ein Mittelwert von $9373,06 \text{ N/mm}^2 \pm 957,22 \text{ N/mm}^2$ ermittelt (Median: $9203,50 \text{ N/mm}^2$). Dies entspricht einer signifikanten Abnahme des E-Moduls vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von drei Tagen von $27,1\%^*$ ($p < 0,001$). Vom dritten Tag bis zum Zeitpunkt von einer Woche kam es zu einem signifikanten Wiederanstieg des Elastizitätsmoduls um $11,7\%^*$ auf einen Mittelwert von $10421,58 \text{ N/mm}^2$. Nach sieben Tagen betrug die Standardabweichung $1151,90 \text{ N/mm}^2$ und der Median $10426,04 \text{ N/mm}^2$. Im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-28 können diese Veränderungen gut nachvollzogen werden.

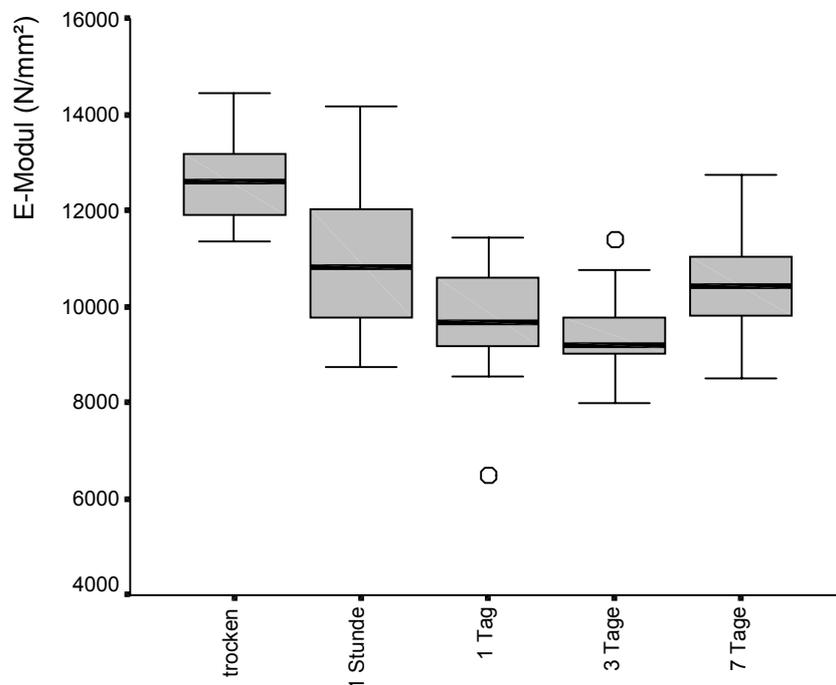


Abbildung VI-28 Boxplot-Diagramm für den Elastizitätsmodul ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta im Rehydratationsversuch.

5.1.5 Durchbiegung beim Bruch

Ausgehend vom Trockenzustand kam es innerhalb der ersten Stunde nach dem Einlegen der ethylenoxidbehandelten CB-Pins in humanes Serum zu einer signifikanten Zunahme der Durchbiegung beim Bruch um $62,1\%$ ($p < 0,001$). Im Trockenzustand wurde eine Durchbiegung beim Bruch von $0,44 \text{ mm} \pm 0,09 \text{ mm}$ (Median: $0,45 \text{ mm}$) ermittelt. Es kam also in der ersten Stunde nach dem Einlegen der Pins zu einer durchschnittlichen Zunahme

„*“: Die Prozentangebe bezieht sich auf den Median

der Durchbiegung beim Bruch um 0,72 mm. Dies ist auch deutlich im Boxplot-Diagramm der Abbildung VI-29 zu erkennen.

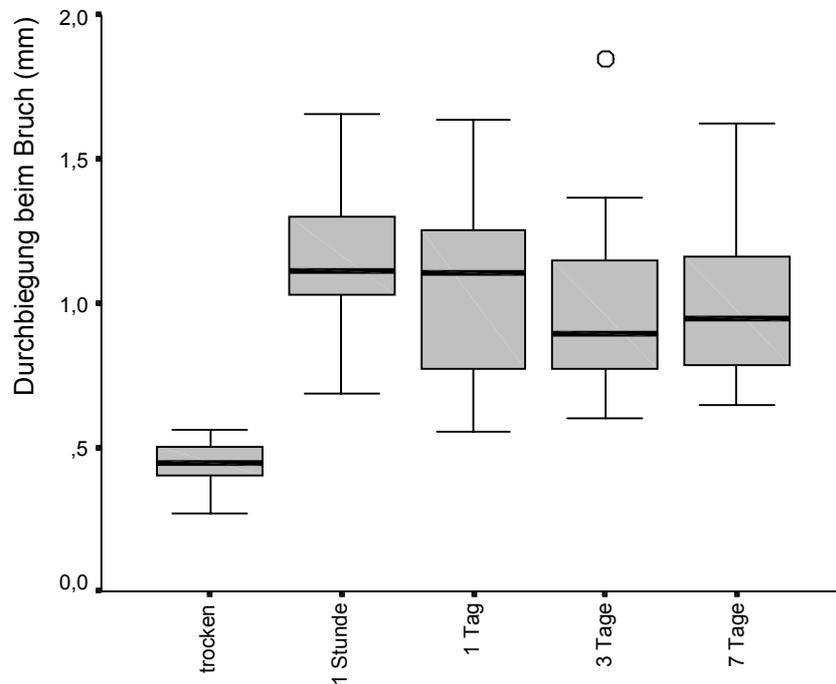


Abbildung VI-29 Boxplot-Diagramm für die Durchbiegung beim Bruch ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus boviner Tibiakompakta im Rehydratationsversuch.

Die Veränderungen der Durchbiegung beim Bruch zwischen den Zeitpunkten von einer Stunde und einer Woche waren statistisch nicht signifikant. Es war allerdings eine signifikante Abnahme der Durchbiegung beim Bruch um 18,9% zwischen den Einlegezeiten von einer Stunde und drei Tagen zu verzeichnen ($p = 0,041$). Vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von sieben Tagen nach dem Einlegen der Pins in humanes Serum kam es somit zu einer signifikanten Gesamtzunahme der Durchbiegung beim Bruch um 56,4% ($p < 0,001$).

5.2 Vergleich der In-vitro-Ergebnisse des Rehydrationsversuches mit den In-vivo-Ergebnissen für ethylenoxidbehandelte CB-Pins aus dem Tierversuch.

5.2.1 Vergleich hinsichtlich der Biegefestigkeit

Die Biegefestigkeit trockener ethylenoxidbehandelter CB-Pins war im Rehydrationsversuch signifikant kleiner als im Tierversuch ($p = 0,021$). Der Unterschied betrug 25,5%. Nach einer Einlegezeit von einem Tag wiesen die CB-Pins aus dem Rehydrationsversuch eine um 21,6%* signifikant höhere Biegefestigkeit auf, als die Pins aus der In-vivo-Testung ($p = 0,005$). Zum Beobachtungszeitpunkt von drei Tagen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden und nach einer Einlegezeit von einer Woche war die Biegefestigkeit der CB-Pins aus dem Rehydrationsversuch abermals signifikant größer, als die der Pins aus der In-vivo-Testung ($p = 0,005$). Der Unterschied in der errechneten Biegefestigkeit betrug nach einer Woche 15,6%. Graphisch und tabellarisch ist der Vergleich der Biegefestigkeiten in der Abbildung VI-30 dargestellt. Man erkennt sehr gut, dass zunächst in vivo die höheren Biegefestigkeiten ermittelt wurden. Nach einer Woche wurden dann in vitro höhere Werte für die Biegefestigkeit errechnet.

a)

trocken	$p = 0,021$	25,5% (in vitro < in vivo)
1 Tag	$p = 0,005$	21,6%* (in vitro > in vivo)
3 Tage	$p = 0,918$	
7 Tage	$p = 0,005$	15,6% (in vitro > in vivo)

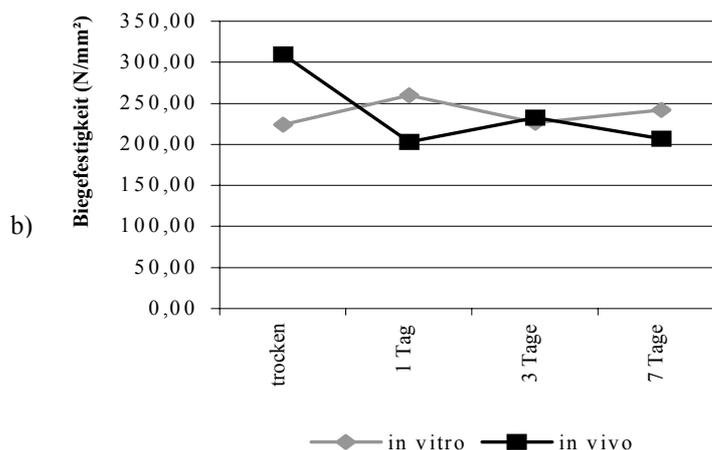


Abbildung VI-30

- a) Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Werte für die Biegefestigkeit von ethylenoxidbehandelten CB-Pins mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).
- b) Vergleich des Medians der Biegefestigkeiten ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus dem Rehydrationsversuch (in vitro) und dem Tierversuch (in vivo).

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

5.2.2 Vergleich hinsichtlich der Scherfestigkeit

Hinsichtlich ihrer Scherfestigkeiten unterschieden sich trockene ethylenoxidbehandelte CB-Pins im Rehydratationsversuch und im Tierversuch nicht signifikant voneinander. Nach einer Einlegezeit von einem Tag wiesen Pins aus dem Tierversuch eine um 35,6%* geringere Scherfestigkeit als Pins aus dem Rehydratationsversuch auf ($p < 0,001$). Nach drei Tagen lag jedoch die in vivo ermittelte Scherfestigkeit um 25,8% höher ($p < 0,001$), als die in vitro ermittelte. Nach sieben Tagen betrug dieser Unterschied noch 20,8%* ($p < 0,001$). In der Abbildung VI-31 sind diese Ergebnisse nochmals graphisch und tabellarisch dargestellt.

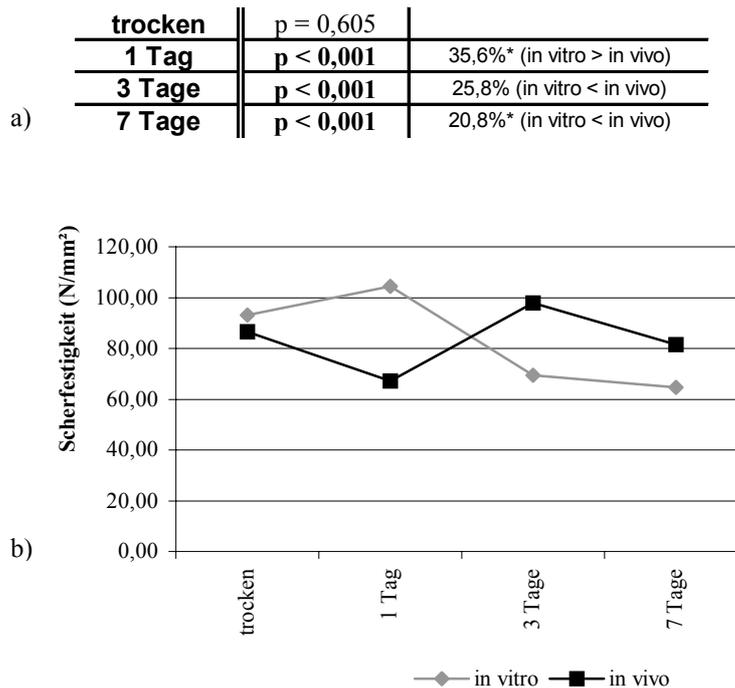


Abbildung VI-31

- a) Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Werte für die Scherfestigkeit von ethylenoxidbehandelten CB-Pins mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).
- b) Vergleich des Medians der Scherfestigkeiten ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus dem Rehydratationsversuch (in vitro) und dem Tierversuch (in vivo).

5.2.3 Vergleich hinsichtlich des Elastizitätsmoduls

Die Werte für den Elastizitätsmodul unterschieden sich zu den Zeitpunkten von einem Tag und einer Woche nicht signifikant voneinander. Dies geht auch aus der Abbildung VI-32 hervor, in welcher die Ergebnisse des In-vitro-in-vivo-Vergleichs für den Elastizitätsmodul graphisch und tabellarisch dargestellt sind. Im Trockenzustand bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ethylenoxidbehandelten CB-Pins, die im Rehydratationsversuch zum Einsatz kamen und solchen, die im Tierversuch eingesetzt wurden ($p = 0,027$). Die Pins aus dem Tierversuch besaßen im trockenen Zustand einen um 10% größeren

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

E-Modul, als die Pins aus dem Rehydratationsversuch. Nach einer Zeit von drei Tagen betrug der Unterschied zwischen Pins aus dem Tierversuch und dem Rehydratationsversuch 11,9%*. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,016$).

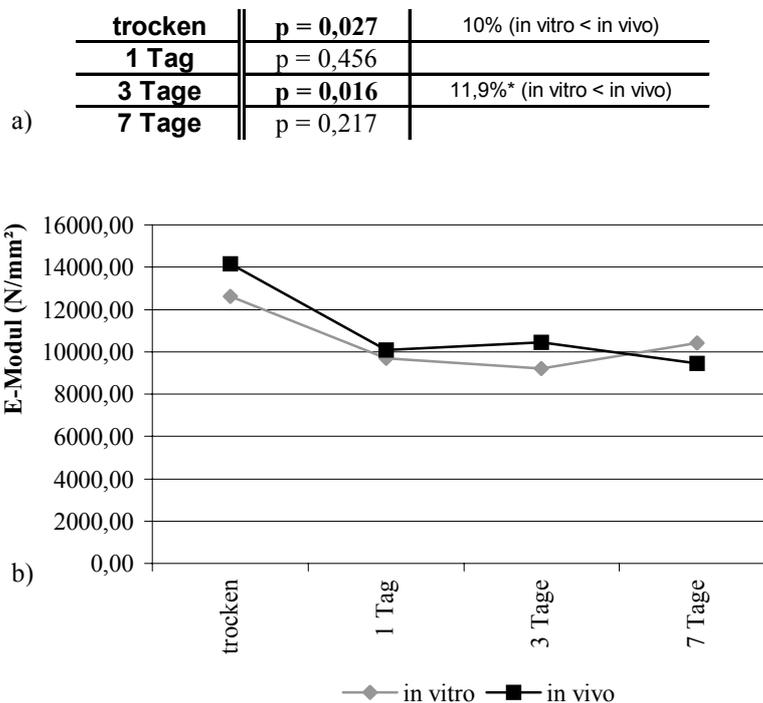


Abbildung VI-32

- a) Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Werte für den Elastizitätsmodul von ethylenoxidbehandelten CB-Pins mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).
- b) Vergleich des Medians für den E-Modul ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus dem Rehydratationsversuch (in vitro) und dem Tierversuch (in vivo).

5.2.4 Vergleich hinsichtlich der Durchbiegung beim Bruch

Für die Durchbiegung beim Bruch konnte nur im trockenen Zustand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen ethylenoxidbehandelten CB-Pins aus dem Rehydratationsversuch und aus dem Tierversuch festgestellt werden ($p = 0,001$). Im Tierversuch wurde im trockenen Zustand eine um 28,1% größere Durchbiegung beim Bruch ermittelt, als im Rehydratationsversuch. Sowohl zu den Beobachtungszeitpunkten von einem und drei Tagen, als auch nach einer Woche, bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem In-vivo-Versuch und der In-vitro-Testung (siehe hierzu auch Abbildung VI-33).

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

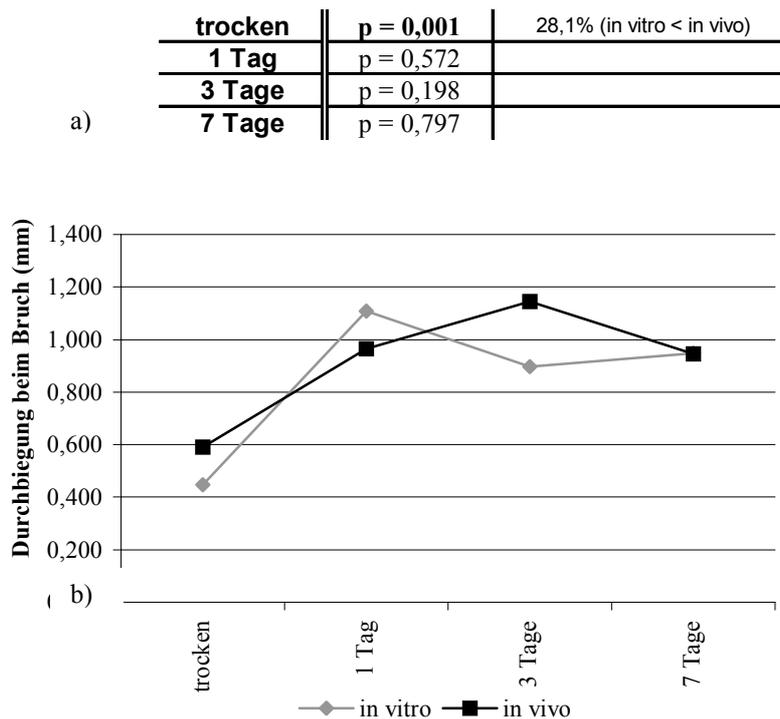


Abbildung VI-33

- a) Tabellarische Darstellung des Vergleichs der Werte für die Durchbiegung beim Bruch von ethylenoxidbehandelten CB-Pins mit Angaben zum prozentualen Unterschied und zur Signifikanz (genaue Legende: siehe Tab. VI-5; Seite 65).
- b) Vergleich des Medians für die Durchbiegung beim Bruch ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus dem Rehydratationsversuch (in vitro) und dem Tierversuch (in vivo).

6. Zusammenfassung

Die Versuchsdurchführung stellte sich insgesamt als problemlos dar. Nur in wenigen Fällen traten intra- oder postoperativ Komplikationen, wie zum Beispiel bakterielle Infekte, auf. Vier Tiere verstarben im Rahmen dieser Studie, in drei Fällen wurden postoperativ tumorähnliche Knochen-Knorpelproliferationen entdeckt.

Die Auswertung der Testdaten getrennt nach den vier verwendeten Implantatarten ohne eine Unterscheidung nach dem Implantatlager ergab folgende Ergebnisse:

Sowohl die Biegefestigkeit, als auch die Scherfestigkeit und der Elastizitätsmodul ethylenoxidbehandelter CB-Pins nahmen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen signifikant ab. Die Durchbiegung beim Bruch nahm in diesem Zeitraum signifikant zu. Der Durchmesser dieser Pins nahm bis zur ersten Woche nach der Implantation signifikant zu, und anschließend bis zur zweiunddreißigsten Woche wieder signifikant ab. Makroskopisch fanden sich ab der zweiten Implantationswoche deutliche Oberflächenveränderungen dieser Implantate. Die ethylenoxidbehandelten CB-Pins verformten sich im

Drei-Punkt-Biegeversuch im trockenen Zustand überwiegend elastisch, nach Implantation am Kaninchen nahm die plastische Verformung im Drei-Punkt-Biegeversuch zu.

Die bestrahlten CB-Pins waren sehr hart und spröde. Ihre Biegefestigkeit, die Scherfestigkeit, der E-Modul und die Durchbiegung beim Bruch nahmen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen signifikant ab. Der Durchmesser nahm in dieser Zeit signifikant zu. Makroskopische Oberflächenveränderungen dieser Implantate fanden sich zumeist erst nach sechzehn wöchiger Implantation.

Sowohl bei den ethylenoxidbehandelten CB-Pins, als auch bei den bestrahlten CB-Pins erfolgten die größten Veränderungen der biomechanischen Parameter immer in den ersten 24 Stunden nach der Implantation.

Bei den Bionx-Pins[®] nahmen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen die Biege- und die Scherfestigkeit signifikant ab. Der E-Modul und der Durchmesser der Bionx-Pins[®] unterlag keinen signifikanten Veränderungen. Der Wert für die Durchbiegung beim Bruch musste definiert werden, da die Pins im Drei-Punkt-Biegeversuch nicht zerbrachen.

Die Biegefestigkeit, die Scherfestigkeit, der E-Modul und die Durchbiegung beim Bruch des Polypins[®] nahmen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen signifikant ab. Der Mittelwert des Durchmessers nahm in der gesamten Versuchszeit signifikant zu.

Das Verformungsverhalten der Bionx-Pins[®] und der Polypins[®] im Drei-Punkt-Biegeversuch kann als überwiegend plastisch und zäh charakterisiert werden. Vor allem der Polypin[®] wurde nach langen Implantationszeiten zunehmend spröde. Die größten Veränderungen der biomechanischen Parameter fanden bei den biologisch abbaubaren Polymeren nach der sechzehnten Woche statt. Makroskopisch sichtbare Veränderungen der Oberfläche der resorbierbaren Polymere wurden zu keinem Zeitpunkt festgestellt. Nach langen Implantationszeiten kam es lediglich zur milchglasartigen Trübung dieser Implantate.

Beim Vergleich der Implantatlager stellten sich sowohl für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins, als auch für die Bionx-Pins[®] nur vereinzelte signifikante Unterschiede zwischen dem knöchernen Lager und dem Weichteillager heraus.

Beim Vergleich der vier verwendeten Implantate untereinander stellte sich heraus, dass die Bionx-Pins[®] insgesamt sowohl die größte Biegefestigkeit, als auch die größte Scherfestigkeit aufwiesen, gefolgt von den ethylenoxidbehandelten CB-Pins und den bestrahlten CB-Pins. Die Polypins[®] wiesen von allen verwendeten Materialien die geringsten Werte für die Biegefestigkeit und die Scherfestigkeit auf. Bei der Untersuchung des Elastizitätsmoduls stellte sich heraus, dass für Stifte, die aus boviner Tibia-Kompakta hergestellt wurden, insgesamt größere Werte für den E-Modul ermittelt wurden, als für die biologisch abbaubaren

Polymere. Der Elastizitätsmodul der bestrahlten CB-Pins war größer, als jener der ethylenoxidbehandelten CB-Pins. Die Bionx-Pins[®] wiesen wiederum größere Werte als die Polypins[®] auf. Für die Durchbiegung beim Bruch wiesen die biologisch abbaubaren Polymere insgesamt höhere Werte auf als die CB-Pins. Bionx-Pins[®] hielten einer größeren Durchbiegung als die Polypins[®] stand, die wiederum biegsamer als die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die bestrahlten CB-Pins waren.

Im Rehydratationsversuch nahmen die Scherfestigkeit und der E-Modul der ethylenoxidbehandelten CB-Pins vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche signifikant ab. Die Durchbiegung beim Bruch und der Mittelwert des Durchmessers nahmen in diesem Zeitraum signifikant zu, die Biegefestigkeit unterlag keinen signifikanten Veränderungen. Ein Vergleich des Rehydratationsversuches mit dem Tierversuch ergab, dass sich die biomechanischen Parameter häufig signifikant voneinander unterschieden. Auf diese regellos erscheinenden Unterschiede wird allerdings in der Diskussion näher eingegangen.

VII. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, einen biomechanischen Vergleich unterschiedlich sterilisierter Implantate aus kompaktem Knochen und verschiedener biologisch abbaubarer Polymere in vivo durchzuführen. Dabei sollte im Besonderen Wert auf die verwendeten Pins aus selbstverstärktem Poly-L-Laktid (Bionx-Pins[®]) und auf die ethylenoxidbehandelten CB-Pins gelegt werden, da sich diese Materialien im Vorfeld dieser Studie hinsichtlich ihrer biomechanischen Eigenschaften als sehr vielversprechend erwiesen. Inwieweit sich Implantate aus selbstverstärktem Poly-L-Laktid (Bionx-Pins[®]), Implantate aus einem Poly-L/Poly-D-Laktid Gemisch (Polypins[®]), ethylenoxidbehandelte und bestrahlte CB-Pins für den Einsatz als Osteosynthesematerial im Rahmen von stressarmen Frakturen eignen, soll im Folgenden diskutiert werden.

1. Vor- und Nachteile biologisch abbaubarer Materialien

Der Einsatz von Metallimplantaten im Rahmen von Osteosynthesen ist zwar derzeit als Goldstandard anzusehen, ist jedoch, wie einführend dargelegt, nicht unproblematisch. Vor allem für die Stabilisierung von Frakturen in wenig belasteten Körperregionen gibt es alternativ einsetzbare Materialien. Ideal wäre es, wenn diese initial die mechanischen Eigenschaften von Metallen hätten, diese für einen gewissen Zeitraum aufrechterhalten könnten und gegen Ende der Frakturheilung funktionell schwächer würden [25].

Der entscheidende Vorteil von biologisch abbaubaren Implantaten zur Frakturstabilisierung liegt auf der Hand. Diese Materialien müssen nicht wieder in einer erneuten Operation entfernt werden. Dies bringt natürlich entscheidende Vorteile für die Patienten mit sich. Die erneute Narkose und die mit einer zweiten Operation verbundenen möglichen Komplikationen stellen vor allem für den alten, polymorbiden Patienten eine erhöhtes Risiko dar. Darüber hinaus ist jede Operation für einen Patienten eine große psychische Belastung. Aber nicht nur der Patient profitiert vom Wegfall einer zweiten Operation zur Metallentfernung. Wie *Juutilainen et al.* hervorhoben, stellen Operationen zur Metallentfernung mit den aus ihnen erwachsenden Komplikationen entscheidende kostenverursachende Quellen unseres Gesundheitswesens dar [64]. Aus der Abbaubarkeit durch den Organismus ergibt sich ein weiterer entscheidender Vorteil biologisch abbaubarer Materialien, der sich vor allem auf den Heilungsprozeß von Frakturen positiv auswirkt. Wichtige Begriffe in diesem Zusammenhang sind „Abbaudynamik“ [103] und „langsamer Belastungstransfer“ [131]. Ein Material, welches über eine günstige Abbaudynamik verfügt, überträgt im Laufe des Heilungsprozesses die Belastung schrittweise auf den frakturierten Knochen. Dies verhindert nicht nur die von *Burns et al. (1998)*, *Böstman (1991)*, *Hoppert et al. (1992)* und *Daniels et al.*

(1990) für Metallimplantate beschriebene „stress-protection“ durch Reizentzug, in deren Rahmen es zur Inaktivitätsatrophie des frakturierten Knochensegmentes kommt [12, 18, 25, 56]. Die langsame Kraftübertragung auf den heilenden Knochen trägt sogar zur besseren Heilung bei, da ein Knochen bei Belastung im Sinne einer funktionellen Anpassung reagiert [112].

Weitere Vorteile, die biologisch abbaubare Implantate mit sich bringen, wurden von *Rehm et al.* und *Van der Elst et al.* zusammengefasst: Biologisch abbaubare Polymere und kompakter Knochen zu Osteosyntheszwecken können intraoperativ wesentlich besser bearbeitet werden als Metalle. So erlauben beispielsweise aus biologisch abbaubaren Polymeren hergestellte Platten das Anbringen zusätzlicher Bohrungen für Verriegelungen. Darüber hinaus sind diese Materialien strahlendurchlässig und können somit auch nicht zu Störungen der Bildqualität im CT oder MRT führen. Außerdem erlauben biologisch abbaubare Implantate eine vielseitige Anwendung, da sie auf Grund ihrer Materialeigenschaften patientenangepasst hergestellt werden können [103, 131].

Limitierend wirkte sich bisher bei der Anwendung biologisch abbaubarer Materialien die im Vergleich zu Metallen geringe Stabilität aus. Aus diesem Grund wurden die Implantate bisher nahezu ausschließlich bei der Versorgung gering belasteter Frakturen eingesetzt [4, 7, 8, 9, 10, 28, 35, 48, 49, 50, 55, 59, 65, 76, 77, 88, 106, 124, 129, 133].

Die Unsichtbarkeit im Röntgen ist allerdings nicht nur positiv zu bewerten. Sie stellt nach *Van der Elst et al.* auch einen der Nachteile bei der Anwendung dieser Materialien dar [131]. Es ist nämlich nicht möglich, biologisch abbaubare Polymere röntgenologisch zu lokalisieren, sofern sie nicht mit Röntgenmarkern versehen sind. Weitere mögliche Nachteile dieser Materialien sind die teils aufwendige Herstellung, Bearbeitung und Lagerung. Muß ein biologisch abbaubares Implantat wieder aus seinem Lager entfernt werden, weil es beispielsweise zu einer Infektion gekommen ist, so stellt sich diese Materialentfernung häufig als schwierig dar, da das Implantat teils schon abgebaut oder zu brüchig geworden ist. Während die Ersparnis einer zweiten Operation den entscheidenden Kosten einsparenden Faktor bei der Verwendung von biologisch abbaubaren Implantaten darstellt, ist die Herstellung derartiger biologisch abbaubarer Materialien zumeist sogar teurer als die Herstellung von Implantaten aus Metall. Kommt es zum Auftreten von Komplikationen bei der Verwendung von biologisch abbaubaren Materialien, so können im Falle einer nötig werdenden zweiten Operation sogar deutlich höhere Kosten entstehen, als bei der Nutzung von Metallen [103].

In dieser Studie kamen zum einen biologisch abbaubare Polymere zum Einsatz (Bionx-Pins[®] und Polypins[®]), zum anderen auf unterschiedliche Art und Weise sterilisierte Implantate aus boviner Tibia-Kompakta (Ethylenoxidbehandlung und Bestrahlung). Beide Implantatarten wurden in der Vergangenheit vielfach auf ihre Eignung für den Einsatz als Osteosynthesematerial bei stressarmen Frakturen untersucht. Neben den allgemein für bio-

logisch abbaubare Materialien geltenden Vor- und Nachteilen sind sowohl die biologisch abbaubaren Polymere, als auch die Implantate aus kompaktem Knochen durch jeweils für sie spezifische Eigenschaften charakterisiert.

2. Eigenschaften biologisch abbaubarer Polymere

Derzeit werden Polydioxanone, Polyglykoxide und Polylaktide gemeinsam mit ihren Polymeren und Kopolymeren im klinischen Alltag verwendet [106]. Diese Materialien sind durch zum Teil sehr unterschiedliche mechanische Eigenschaften gekennzeichnet.

2.1 Biomechanische Eigenschaften

Polydioxanon (PDS) hat eine Biegefestigkeit von 92 N/mm² [20] und eine Scherfestigkeit von 56 N/mm² [79]. Schon innerhalb von drei Wochen lässt die Festigkeit dieser Implantate um 50% nach. Nach sechs Wochen sind Polydioxanone gar nicht mehr in der Lage, eine Last zu tragen [20, 79]. Polydioxanone sind demnach nicht zu Stabilisierung von Frakturen geeignet, da sie einerseits eine zu geringe Ausgangsfestigkeit aufweisen und andererseits viel zu schnell an Festigkeit verlieren.

Mit Hilfe der Technik der „Selbst-Verstärkung“ (self-reinforcement - SR), wurden die mechanischen Eigenschaften der Polyglykoxide und Polylaktide entscheidend verbessert. Mit einer Biegefestigkeit von 195 N/mm² bis 375 N/mm², einer Scherfestigkeit von 150 N/mm² bis 250 N/mm² und einem E-Modul von 10.000 N/mm² weisen die SR-Polyglykoxide die initial höchste Biegefestigkeit aller biologisch abbaubaren Polymere auf [39, 75, 98, 126, 130]. Es kommt allerdings sehr schnell zum Verlust dieser Anfangsstabilität. *Vainionpää et al.*, *Pellinen et al.* und *Laiho et al.* beschrieben einen Festigkeitsverlust zwischen 46% und 95% innerhalb von 6 Wochen [75, 98, 130]. Stabilitätseinbußen von über 90% wurden von *Claes et al.* nach 10 Wochen beschrieben [20]. Nicht selbstverstärkte Polyglykolsäure soll dagegen in nur vier bis acht Wochen bis zu 90% ihrer Festigkeit verlieren [39]. Da die meisten Frakturen zur kompletten Ausheilung zwischen vier und sechs Wochen benötigen, sind auch die reinen Polyglykoxide nicht das ideale Material zur Frakturstabilisierung. Sie besitzen zwar eine hohe Ausgangsfestigkeit, ihr Festigkeitsverlust geht jedoch viel zu schnell vonstatten.

Die SR-Poly-L-Laktide (z.B. Bionx-Pins[®]) haben im Vergleich zu den SR-Polyglykoliden eine initial niedrigere Festigkeit. Von *Vainionpää et al.* und *Törmälä et al.* wurden bezüglich der Biegefestigkeit Werte zwischen 180 und 200 N/mm² ermittelt, die Scherfestigkeit betrug 110 N/mm² und der E-Modul 4000 N/mm² [126, 130]. Langfristig jedoch stellte sich heraus, dass SR-PLLA wesentlich langsamer an Festigkeit verliert als SR-PGA. Nach

22 Wochen sollen Materialien aus SR-PLLA immer noch ihre Anfangsstabilität aufweisen [20]. *Vainionpää et al.* beschrieben innerhalb von 48 Wochen einen Verlust der Biegefestigkeit von nur 57% bei SR-Poly-L-Laktiden [130]. Bei *Majola et al.* gingen innerhalb von 48 Wochen 50% der Ausgangsbiegefestigkeit verloren [81].

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die SR-Polyglykoxide von allen biologisch abbaubaren Polymeren initial die besten mechanischen Eigenschaften aufweisen. Auf lange Zeit gesehen können die SR-Poly-L-Laktide ihre anfangs zwar geringere Ausgangsfestigkeit jedoch länger aufrecht erhalten [26]. Ein Vergleich der Werte für den E-Modul zeigt, dass die Poly-L-Laktide insgesamt weniger steif sind als die SR-Polyglykoxide. PDS-Materialien sind gegenüber SR-PLLA und SR-PGA eindeutig im Nachteil.

2.2 Bisherige Erfahrungen zur Biokompatibilität beim Einsatz biologisch abbaubarer Polymere

Mehrere Autoren machten mit der Verwendung von biologisch abbaubaren Polymeren sehr gute Erfahrungen. So wurden radiologisch und funktionell zwischen Polylaktid- und Metallimplantaten bei der Versorgung malleolarer Frakturen keine Unterschiede festgestellt und intra- und postoperativ keine vermehrten Komplikationen gegenüber Metallimplantaten beobachtet [17, 84, 103]. Darüber hinaus ließen eine geringere Kallusbildung nach 36 Wochen im Vergleich zu Metallen [135], weniger Ödem und eine höhere Knochendichte durch Osteokonduktion [106, 135] sowie die insgesamt weniger stark ausgeprägte Druckempfindlichkeit über dem Implantatlager im Vergleich zu Metallen [17] eine sehr gute Gewebeträgbarkeit der biologisch abbaubaren Polymere vermuten.

Es ist allerdings auch bekannt, dass bei Anwendung dieser Materialien Komplikationen entstehen können. Zu diesen zählen unspezifische entzündliche Fremdkörperreaktionen [11, 13, 14, 18, 26, 33, 38, 52, 53, 106, 107, 140]. Diese Gewebereaktionen treten oftmals zwischen der achten und sechzehnten postoperativen Woche auf [53, 106]. Erstmals wurden sie bei Nähten aus Polyglykolid und Polydioxanon beobachtet [53]. Das Ausmaß dieser Veränderungen reicht von klinisch stummen Osteolysen bis hin zu intensiven entzündlichen Weichteilveränderungen. Fremdkörperreaktionen treten mit einer erheblichen Variation der Inzidenz auf und scheinen auch vom Applikationsort abhängig zu sein [53]. *Böstman et al.* sind der Auffassung, dass es beim Einsatz biologisch abbaubarer Polymere immer zum Auftreten von Fremdkörperreaktionen kommt. Diese werden aber zumeist klinisch nicht manifest [14]. *Springer et al.* beschrieben das Auftreten von Gewebereaktionen vor allem an den Stellen, an denen Teile von Implantaten aus der Kompakta herausragten und Kontakt zum Weichteilgewebe hatten [124]. Beim Menschen wurden Fremdkörperreaktionen bisher hauptsächlich am Sprunggelenk und am distalen Radius beobachtet. Ihr Entste-

hungsmechanismus ist noch nicht ganz bekannt. Anfangs war man der Meinung, dass ein dem PGA beigesetzter Farbstoff Fremdkörperreaktionen auslösen würde. Diese These wurde aber bereits widerlegt [53]. Fakt ist, dass diese Reaktionen zeitgleich mit der Akkumulation niedermolekularer Abbauprodukte der Implantate auftreten. Dieses könnte einerseits den osmotischen Druck im Implantatlager erhöhen und so zur Extrusion des Débris in die Weichteile führen, oder aber die in kurzer Zeit anfallende große Masse von Abbauprodukten überfordert die am Abbau beteiligten Makrophagen und Granulozyten [53]. In beiden Fällen spielt die Degradationskinetik des Implantates die entscheidende Rolle bei der Entstehung von Fremdkörperreaktionen [26, 53, 140]. Diese Hypothese wird in der Praxis bestätigt. Der Großteil aller unspezifisch entzündlichen Reaktionen entstand nach Implantation der schnell abbaubaren Polymere PGA und PDS [11, 18, 52, 140]. Vielfach wurde beobachtet, dass große Materialmengen in aseptischen Seromen abgestoßen wurden und eine sogenannte sterile Sinusformation bildeten [11, 57, 108]. Bei Polylaktiden fanden sich seltener Reaktionen dieser Art [18, 33, 53, 140]. Es wird jedoch vermutet, dass es bei den Polylaktiden bedingt durch den verlangsamten Degradationsprozeß erst nach vier bis fünf Jahren zum Auftreten von Fremdkörperreaktionen kommt [14]. Mit dem schnellen Implantatabbau ändert sich auch der pH-Wert des Gewebes. Ein zu schnelles Anfallen saurer Valenzen scheint einen toxischen Effekt zu haben, der die Entstehung von Fremdkörperreaktionen ebenfalls begünstigt [140]. Denselben Effekt wie eine schnelle Degradation des Materials hat eine schlechte Klärfunktion des Gewebes [53, 106]. Hohe Konzentrationen von Abbauprodukten hatten auch *in vitro* auf die Zellkultur einen toxischen Einfluß [57]. Auch Materialverunreinigungen und die Oberflächenstruktur der Implantate scheinen eine Rolle zu spielen [53, 140].

Polymere Abriebpartikel sind auch für die Entstehung von Synovialitiden verantwortlich [53, 140]. Da *Weiler et al.* 1996 noch nach sehr langer Zeit Fragmente der PGA- und PLA-Implantate in den drainierenden Lymphknoten nachweisen konnten [140], stellte sich die Frage, ob hochkristalline Polymere überhaupt vollständig abgebaut werden [53].

Weitere bisher bekannte Komplikationen in Verbindung mit biologisch abbaubaren Polymeren sind die in der Literatur beschriebenen Osteolysen [12, 106, 140]. Sie entstehen wahrscheinlich durch Aktivierung von Osteoklasten durch Mediatoren, die von Makrophagen im Zuge des Abbauprozesses freigesetzt werden oder durch eine entzündliche Reaktion, die durch den Zelltod von Makrophagen nach dem Resorptionsprozeß entsteht [53, 93]. Osteolysen können zur Bildung steriler Höhlen führen [18, 96] oder auch zur Lockerung von Implantaten [18].

Es konnte gezeigt werden, dass die Abbauprodukte der Polylaktide *in vitro* das Zellwachstum hemmen [57]. Dennoch kam es nach 20 bis 23 Wochen postoperativ bei Cara-Ratten zur Entstehung von Sarkomen [56]. *Nakamura et al.* beobachteten nach Implantation von PLLA-Platten in Wistar-Ratten in nahezu 50% der Fälle die Entstehung von undifferen-

zierten mesenchymalen Tumoren nach einer Implantationszeit von einem Jahr. Es kam zum Auftreten von Fibrosarkomen, malignen fibrösen Histiocyten und Osteosarkomen. [85]. In älteren Arbeiten wurde postuliert, dass die Kanzerogenität dieser Materialien vornehmlich von ihrer Form, Größe, Oberflächenbeschaffenheit und Porosität abhängt [15, 87, 89, 90, 91, 92]. Diese These wurde von *Nakamura et al.* bestätigt [85].

2.3 Zusammenfassung

Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass es zwar eine Vielzahl positiver Berichte nach der Anwendung von biologisch abbaubaren Polymeren in der Literatur gibt, dass der Einsatz dieser Materialien auf Grund zahlreicher Komplikationen jedoch nicht unumstritten ist. Neben Fremdkörperreaktionen, Osteolysen, Synovialitiden und Implantatlockerungen kam es bei der Verwendung von biologisch abbaubaren Polymeren an Tieren auch zur Entstehung maligner Tumoren.

3. Klinische Erfahrungen mit kompaktem Knochen zu Osteosyntheszwecken

3.1 Eignung von kompaktem Knochen für den Einsatz im Rahmen von Osteosynthesen

Die vielfältigen Probleme, die die Verwendung von Metallen und synthetisch hergestellten Materialien in der Chirurgie bisher mit sich brachten, lassen die Frage aufkommen, warum man nicht vermehrt kompakten Knochen zur Osteosynthese von gering belasteten Frakturen einsetzt.

Während sich Metalle und biologisch abbaubare Polymere durch ihre homogene Binnenstruktur auszeichnen, ist der Knochen sehr heterogen aufgebaut. Diese individuelle Struktur entsteht durch die Ausrichtung der knöchernen Lamellen an den auf den jeweiligen Knochenabschnitt wirkenden Zug- und Dehnungskräften [34, 88, 104]. Durch Alterungsprozesse kommt es zu Veränderungen der chemischen Zusammensetzung im Knochen [60, 122, 136]. Der Wasser- und Mineralsalzgehalt nimmt mit zunehmendem Alter ab und es kommt zu vermehrter Depolymerisation der kollagenen Fibrillen. Häufig kann der Körper das Gleichgewicht zwischen An- und Abbau knöchernen Gewebes nicht mehr aufrecht erhalten und es kommt zu einem Überwiegen osteoklastischer Abbauvorgänge. Der Knochen wird osteoporotisch. *Carter und Spengler* stellten 1978 fest, dass es im Laufe des Alterungsprozesses zu einer Verlagerung der Bereiche mit der größten Festigkeit von zentralen Kompaktaanteilen zu den periostalen kommt [19]. Bedingt durch die Veränderungen im Mineralsalz- und Wassergehalt eines Knochens im Alter müsste man von einer Stabilitäts-

einbuße bei der Testung solchen Knochengewebes ausgehen. Zu diesem Ergebnis kam auch *Hazama* 1956 [45]. Andere Autoren konnten jedoch zeigen, dass zwischen Knochen alter und junger Menschen keinerlei Festigkeitsunterschiede bestanden [36]. Osteoporotischer Knochen erwies sich sogar als extrem stabil [139]. Weiterhin ist bekannt, dass auch das Geschlecht Einfluß auf die biophysischen Eigenschaften von Knochen hat [60, 68, 94].

Nach *Reilly et al.* haben die Knochen jeder Spezies charakteristische biophysische Eigenschaften [104]. Diese variieren sogar intraindividuell, wie die Ergebnisse von Festigkeitsuntersuchungen mehrerer Autoren belegen [36, 60, 69, 104, 137, 143]. Die Meinung, dass zwischen verschiedenen Knochen eines Körpers biomechanische Unterschiede bestehen, wird einheitlich vertreten. Beim Vergleich verschiedener Segmente eines Knochens existiert jedoch bezüglich der Festigkeitsunterschiede keine einheitliche Meinung. Nach *Ko* und *Evans et al.* haben in einem Knochensegment der laterale und der mediale Quadrant die höchste Festigkeit [36, 69]. *Sedlin* und *Komender et al.* fanden keine Festigkeitsunterschiede innerhalb eines Segmentes [71, 119]. *Knese* und *Jerosch et al.* fanden eine starke Variation der Biegefestigkeit frischer humaner Femurkompakta in Längsrichtung. Es wurden Werte zwischen 100 und 220 N/mm² ermittelt [60, 68].

Damit kommt der Auswahl des geeigneten knöchernen Materials zur Herstellung von Fixationselementen eine entscheidende Bedeutung zu. Durch präoperative Testungen muß gewährleistet werden, dass das Ausgangsmaterial bestimmten biomechanischen Mindestanforderungen genügt.

3.2 Verwendung autogener, allogener und xenogener Materialien

Bei der Gewinnung von kompaktem Knochen für den klinischen Einsatz ist es wichtig zu unterscheiden, ob dieser im Rahmen einer Knochentransplantation eingesetzt werden soll oder ob er der Stabilisierung von stressarmen Frakturen dienen soll. Im Rahmen von Transplantationen sollte der übertragene Knochen eine möglichst hohe biologische Wertigkeit besitzen, da er in den Empfängerorganismus integriert werden soll. Im Rahmen von Osteosynthesen bei stressarmen Frakturen steht die mechanische Wertigkeit des verwendeten Implantates im Vordergrund, da es lediglich dazu dient, die Fraktur bis zu ihrer Ausheilung zu stabilisieren. Danach wird es funktionslos.

Die hohe biologische Wertigkeit autogenen („körpereigenen“) knöchernen Materials [74, 117] spielt für die Verwendung im Rahmen von Osteosynthesen nur eine untergeordnete Rolle. Darüber hinaus ist autogener Knochen nur begrenzt verfügbar und kann nur an wenigen Stellen des menschlichen Körpers entnommen werden. Bei größerem Materialbedarf kommt es zu einer Ausweitung des operativen Eingriffs und der zu erwartenden Kompli-

kationsrate [74, 117]. Autogener Knochen bietet allerdings den Vorteil der fehlenden Gefahr von Krankheitsübertragungen.

Auch allogene („aus derselben Spezies stammende“) Knochenkompakta ist nicht unbegrenzt verfügbar, da man für ihre Gewinnung auf Organspender angewiesen ist. Dennoch hat allogener Knochen den entscheidenden Vorteil, dass er in Knochenbanken gelagert werden kann und somit bei Bedarf in größerer Menge zur Verfügung steht, als autogene Materialien [74]. Leider besteht bei der Verwendung allogener Knochenkompakta die Gefahr, Erreger bestimmter Erkrankungen wie HIV-Viren oder Prionen auf den Empfänger zu übertragen. Um das Auftreten immunologischer Abwehrreaktionen und die Übertragung infektiöser Partikel zu verhindern, ohne die mechanischen Eigenschaften des Implantates zu verschlechtern, kommt dem geeigneten Sterilisationsprozeß eine große Bedeutung zu.

Ein großer Vorteil xenogener („aus unterschiedlichen Spezies stammender“) Implantate aus kompaktem Knochen gegenüber den autogenen und allogenen Implantaten ist die unbegrenzte Verfügbarkeit. Außerdem sollen xenogene Materialien, wie z.B. bovine Kompakta, über höhere Festigkeitswerte als humane Kompakta verfügen [5, 42]. Nach *Gongalski* erfolgt der Abbau xenogener Implantate im Vergleich zu anderen Implantatarten deutlich verlangsamt [42]. Vor dem Hintergrund der Frakturstabilisierung mit xenogenen Materialien ist dieser verlangsamte Abbau als Vorteil zu werten. Die ohnehin vergleichsweise hohe Stabilität kann durch einen verlangsamteten Abbauprozess länger aufrechterhalten und somit die Fraktur besser stabilisiert werden. Dennoch ist auch der Einsatz xenogener Knochen zu Osteosyntheszwecken limitiert, da ebenfalls hohen Anforderungen an die Sterilisations- und Konservierungsmaßnahmen zur Verhinderung von immunologischen Abwehrreaktionen und zur Vorbeugung übertragbarer Erkrankungen gestellt werden müssen.

3.3 Sterilisationsverfahren

Derzeit kommen mehrere Methoden der Sterilisation kompakter Knochen zur Stabilisierung von Frakturen zum Einsatz. Es werden thermische, physikalische und chemische Sterilisationsmethoden unterschieden. Zur thermischen Sterilisation zählt die Autoklavierung. Die Bestrahlung mit Gamma-Strahlen wird zur physikalischen Sterilisation gerechnet und die Behandlung mit Ethanol, Formaldehyd, Quecksilber- und Silberverbindungen oder Ethylenoxid rechnet man zu den chemischen Sterilisationsmethoden [117].

Die Autoklavierung ist eine in der Handhabung sehr einfache Sterilisationsmethode. Durch Variation der Temperatur und der Dauer des Autoklavierungsvorganges kann der Sterilisationsprozeß unterschiedlich beeinflusst werden. Die thermische Sterilisation durch Autoklavierung führt zu sicherer Keimfreiheit [29, 44]. Selbst Prionen werden bei Autoklavierung für eine Stunde bei 132°C zerstört [29]. Es wurde allerdings mehrfach beschrieben,

dass es durch eine Hitzebehandlung zu einer Minderung der Wertigkeit des Knochens kommt [5, 44, 67, 88, 137]. Die Denaturierung von Proteinen und Kollagen führt zwar zu der erwünschten Abnahme der immunologischen Abwehrreaktionen [88, 117], jedoch kommt es auch zu einer erheblichen Verminderung der Stabilität des knöchernen Materials [5, 67, 117, 137]. Darüber hinaus werden die osteoinduktiven Eigenschaften des knöchernen Gewebes zerstört [44], was allerdings vornehmlich im Rahmen von Knochentransplantationen von Bedeutung ist.

Bei einer Bestrahlung entstehen immer freie Radikale. Sie führen durch ihre gewebezerstörende Wirkung auch zu einer Depolymerisation des Kollagens im bestrahlten Knochen. Dieser Prozeß ist vergleichbar mit einer künstlich induzierten Alterung des Knochens [1, 60, 67, 100, 117, 138]. Bei der Bestrahlung humaner Knochenkompakta in Luftatmosphäre kam es bei *Jerosch et al.* zu einer Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften. Eine Bestrahlung in Argonatmosphäre hingegen führte zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften. *Jerosch et al.* führten dies darauf zurück, dass in der Luftatmosphäre deutlich mehr freie Radikale entstehen können, als in der Argonatmosphäre [60]. Die Wirkung der Bestrahlung zu Sterilisationszwecken hängt natürlich auch von der Dosierung ab. Unterschiedliche Untersuchungen mit Dosen zwischen 5 und 50 kGy haben zu dem Ergebnis geführt, dass mit zunehmender Dosierung zwar eine Sterilität wahrscheinlicher wird, gleichzeitig jedoch die mechanische Qualität des Materials abnimmt [23, 60, 71, 97, 100, 125, 137, 138]. Ergänzend lässt sich noch hinzufügen, dass die Sterilisation durch Bestrahlung ebenso wie der Autoklavierungsprozeß zu einer Verringerung der osteoinduktiven Kapazität führt [31, 100, 145]. Dies ist allerdings wiederum vorrangig für die Knochentransplantation von Bedeutung.

Im Folgenden wird näher auf die Sterilisation mit Ethylenoxid eingegangen. Beispiele aus dem Bereich der Knochentransplantation sind aufgeführt, um die biologische Wirkung und Wirkungsweise von Ethylenoxid zu verdeutlichen. Die Knochentransplantation ist von der Verwendung kompakten Knochens für Osteosynthesen zu trennen. Wie bereits erwähnt, sind zur Frakturstabilisierung lediglich die mechanischen Eigenschaften eines Osteosynthesematerials von Bedeutung. Sein osteoinduktives Potential und die biologische Wertigkeit spielen für ein Osteosynthesematerial keine Rolle.

Die Sterilisation mit Ethylenoxid ist in der Vergangenheit vielfach kritisiert worden. *Munting et al.* fanden nach sechsständiger Behandlung von demineralisiertem Knochen mit Ethylenoxid einen erniedrigten Kalziumgehalt im Vergleich zu unsterilisiertem, demineralisiertem Knochen [83]. Auch *Aspenberg et al.* erkannten 1990 eine dosisabhängige Reduktion des Kalziumgehaltes nach Ethylenoxidsterilisation [3]. *Doherty et al.* beschrieben 1993 einen erniedrigten Kalziumgehalt und eine verminderte osteoinduktive Kapazität nach Ethylenoxidbehandlung [31].

Ethylenoxid ist toxisch [2, 62, 114]. Die Verwendung von Ethylenoxid wird als vertretbar angesehen, wenn ein Rückstands-Grenzwert von 1 mg/kg nicht überschritten wird [2]. *Munting et al.* stellten 1988 fest, dass nach einer effektiven Ethylenoxidbehandlung das osteoinduktive Potential von Knochen zerstört war [83]. *Zhang et al.* stellten fest, dass die Abschwächung des osteoinduktiven Potentials unter Ethylenoxidbehandlung temperaturabhängig war [145]. Nach nur zweitägiger Entlüftungszeit ethylenoxidbehandelter Proben kam es bei *Hofmann et al.* in der Zellkultur zum Absterben der Osteoblasten auf den verwendeten Proben [51]. Aufgrund seiner Toxizität führt Ethylenoxid zu einer raschen und sicheren Keiminaktivierung über die Zerstörung von Enzymsystemen und über die Inaktivierung von Bausteinen der DNA (Purinbasen und Pyrimidinbasen) [44, 67, 117, 123]. Diese hochtoxischen Eigenschaften sind demnach der Grund dafür, dass Ethylenoxid hervorragend zur Sterilisation eingesetzt werden kann. *Johnson et al.* bezeichneten die Sterilisation mit Ethylenoxid als praktisch und erfolgreich [63]. Es gab keinen Anhalt für Infektionen oder immunologische Reaktionen nach der Transplantation ethylenoxidbehandelter Knochen [62, 128]. *Johnson et al.* stuften 1985 das Sterilisationsvermögen von Ethylenoxid so hoch ein, dass es ihrer Meinung nach ausreichend war, vor der Ethylenoxidbehandlung von Transplantaten ein nur minimales Donor-Screening durchzuführen [62]. Nach *Kaku et al.* ist eine Ethylenoxidbehandlung effektiver und hat einen günstigeren Effekt auf das behandelte Gewebe als eine Autoklavierung oder Bestrahlung [66]. Es herrscht keine einheitliche Meinung darüber, wie lange mit Ethylenoxid behandelt werden muß, um eine sichere Sterilität zu erreichen. *Doherty et al.* gaben eine Behandlungszeit von einer Stunde als ausreichend an, *Solheim et al.* befanden eine Behandlungszeit von zwei bis vier Stunden für ausreichend [31, 123].

Trotz der hohen Toxizität wurden vielfach sehr gute Erfahrungen in der Anwendung von Ethylenoxid gemacht. Wie im Folgenden dargestellt ist, gibt es nämlich eine Möglichkeit, toxische Residuen nach der Sterilisation mit Ethylenoxid aus dem Implantat zu entfernen und somit negative Auswirkungen der Ethylenoxidbehandlung im Organismus zu verhindern.

Johnson et al. setzten 1985 mit 12%igem Ethylenoxid sterilisierte Allografts zur Fraktur stabilisierung am Hund ein. Der Sterilisationsprozeß dauerte zwei Stunden und wurde bei 43,3°C durchgeführt. Anschließend wurden die Allografts für ein bis zwei Monate entlüftet. Die Ergebnisse waren hervorragend. Die Transplantate wurden ohne Anzeichen einer Abstoßungsreaktion akzeptiert und heilten problemlos ein. Die zelluläre Aktivität und die beobachteten Gefäßinvasionen waren bei den ethylenoxidbehandelten Allografts in gleichem Ausmaß nachweisbar wie in „Kontroll-Autografts“ [62]. Lediglich die Integration in das knöcherne Lager vollzog sich bei allogenen Transplantaten langsamer als bei den autogenen Transplantaten [63, 128]. Auch *Solheim et al.* erhielten gute Ergebnisse beim Umgang mit ethylenoxidbehandeltem demineralisiertem Knochen. Es konnte keine Reduktion des

osteoinduktiven Potentials erkannt werden. Daraufhin wurde vermutet, dass nicht das Ethylenoxid für die vielfach nachgewiesene Reduktion der Osteoinduktion verantwortlich war, sondern dass das fehlende osteoinduktive Potential unter anderem durch falsche Lagerungsbedingungen und Unterschiede in der Methodik zur Evaluation der Osteoinduktion mitverursacht wurde [123]. Auch *Hallfeldt et al.* und *Tshamala et al.* fanden keine Reduktion der Osteoinduktion nach Ethylenoxidbehandlung [44, 128]. *Hofmann et al.* konnten 2000 anhand der Osteoblastenfunktion zeigen, dass es mit zunehmender Entlüftungszeit zu einer Verringerung der Toxizität von Ethylenoxid kommt. Nach nur zweitägiger Entlüftungszeit starben die Osteoblasten in der Zellkultur ab. Nach zweimonatiger Entlüftung waren hingegen keinerlei toxische Residuen mehr nachweisbar. Der DNA-Gehalt in ethylenoxidbehandelten Proben lag sogar höher als der in der Kontrollgruppe. Somit konnten die Vermutungen anderer Autoren hinsichtlich der Bedeutung einer langen Auslüftungszeit bewiesen werden [44, 66, 128].

Wichtig für die Verwendung ethylenoxidsterilisierter kompakter Knochen zur Frakturstabilisierung ist, dass es möglich zu sein scheint, durch ausreichend lange Entlüftungszeiten toxische Schäden des Ethylenoxids im Organismus zu verhindern.

Ergänzend sei noch darauf hingewiesen, dass Ethylenoxid den Knochen sehr gut durchdringen kann, wenn dieser frei von Wasser ist [44, 63, 66, 67]. Es ist deshalb sinnvoll, die Implantate vor der Ethylenoxidbehandlung zu entwässern [67]. Aceton ist ein für diese Zwecke gut einsetzbares Mittel. Es hat zudem den Vorteil, ebenfalls bakterizid zu wirken und die antigenen Eigenschaften des Fremdknochens zu verringern. Außerdem verbessert es die mechanischen Eigenschaften des Materials [5], was wie schon angesprochen sehr erwünscht ist, da es nach der Implantation zur Schwächung der Implantate kommt.

In dieser tierexperimentellen Studie kamen CB-Pins zum Einsatz, die für sechs Stunden mit Ethylenoxid behandelt wurden und anschließend zwei Monate entlüftet wurden. Nach den oben genannten Ausführungen sollten somit keinerlei toxische Residuen aus dem Sterilisationsprozeß mehr vorhanden gewesen sein. In Vorversuchen konnte gezeigt werden, dass Ethylenoxid zu einer Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der CB-Pins führt. Mit Ethylenoxid behandelte CB-Pins wiesen im Vergleich zu CB-Pins, die mit anderen Sterilisationsverfahren behandelt wurden, die mit Abstand größte mechanische Stabilität auf. Es konnte eine durchschnittliche Biegefestigkeit von 332,4 N/mm² ermittelt werden. Auch *Doherty et al.* verwiesen darauf, dass kompakter Knochen unter Ethylenoxidbehandlung stark aushärtet [31].

Neben den ethylenoxidbehandelten CB-Pins kamen auch bestrahlte CB-Pins zum Einsatz. Zwar ist die Bestrahlung eine oftmals kritisierte Sterilisationsmethode, sie ist aber dennoch eine Alternative in der Behandlung mit Ethylenoxid.

3.4 Zusammenfassung

Der naturgemäß sehr heterogene Charakter von kompaktem Knochen erfordert vor allem aus biomechanischer Sicht einen großen Aufwand bei der Auswahl geeigneter Knochen zu Osteosyntheszwecken. Autologer und auch allogener Knochen sind nur begrenzt verfügbar. Xenogene Kompakta scheint aus mechanischer Sicht besser für den Einsatz im Rahmen von Osteosynthesen geeignet zu sein als allogene Kompakta. Um eine Übertragung von Krankheiten durch allogene- und xenogene Materialien zu verhindern, kommt den Sterilisationsverfahren eine große Bedeutung zu. Eine Sterilisation durch Bestrahlung ist möglich. Die Sterilisation mit Ethylenoxid hat sich als praktikabel erwiesen, da toxische Folgeerscheinungen ethylenoxidbehandelter Knochen offensichtlich sicher durch ausreichend lange Entlüftungszeiten verhütet werden können.

4. Versuchsausführung und Komplikationen

Aufgrund ihrer vielversprechenden biomechanischen Eigenschaften kamen in dieser Studie Bionx-Pins[®] und ethylenoxidbehandelte CB-Pins zum Einsatz. Zusätzlich wurden zu Vergleichszwecken handelsübliche Implantate aus einem Poly-L-Laktid / Poly-D-Laktid-Gemisch (Polypin 2.0[®]) und durch Bestrahlung behandelte CB-Pins eingesetzt. Die biomechanische Untersuchung der Pins erfolgte nach Implantation *in vivo*. Für diese Zwecke wurden Kaninchen der Gattung *Chincilla Bastard* ausgewählt. Diese Tiere sind sehr anspruchslos, sehr robust, einfach in Haltung und Züchtung und nicht zuletzt auch sehr kostengünstig. Die Implantation der Pins erfolgte im Weichteillager und im knöchernen Lager. Vor dem Hintergrund der Durchführung von Osteosynthesen ist der Einsatz im Weichteillager natürlich nicht aussagekräftig. Die biomechanischen Ergebnisse der Pins aus dem Weichteillager können allerdings sehr gut zum Vergleich der entsprechenden Ergebnisse von Pins aus dem knöchernen Lager herangezogen werden.

Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit beschrieben wurde, starben zwei Tiere im Rahmen der Narkose. In beiden Fällen wurde die Narkose nicht höher dosiert als bei den anderen Tieren, so dass eine Überdosierung als Todesursache sicher ausgeschlossen werden konnte. Die beschriebenen Hämatome, serösen Ergüsse und eitrigen Infekte kamen gleichermaßen auf Seiten der biologisch abbaubaren Polymere und auf Seiten der CB-Pins vor. Ein ursächlicher Zusammenhang dieser Komplikationen mit einer der Implantatarten scheint also nicht gegeben zu sein. Vielmehr sind die Hämatome und die serösen Ergüsse als direkte Folgen des Operationstraumas zu verstehen. Die eitrigen Infekte sind als Folge von intraoperativen Keimverschleppungen zu werten.

Hoppert et al. und *Nakamura et al.* beschrieben nach dem Einsatz von Poly-L-Laktiden an Ratten die Entstehung von malignen Tumoren [56, 85]. Bei den in unserer Studie nach acht

und sechzehn Wochen entstandenen tumorösen Kniegelenk-Veränderungen nach Poly-L-Laktid (Bionx-Pin[®])-Implantationen wurde histologisch ein malignes Wachstum ausgeschlossen.

Leider stellte sich die Explantation der Proben aus der Rückenmuskulatur der Tiere besonders nach langen Implantationszeiten sehr schwierig dar. Es war nicht immer möglich, die Implantate durch die Rückenmuskulatur zu tasten und gezielt zu entnehmen. Mit zunehmender Implantationszeit wuchs die Gefahr, die immer instabiler werdenden Implantate schon bei der Suche in ihrem Lager zu zerbrechen.

Von der Verwendung metallischer Implantate ist bekannt, dass es durch Probleme mit der Biokompatibilität zur inadäquaten Reizung des Gewebes mit der Folge einer bindegewebigen Einscheidung kommt [46, 116]. Diese bindegewebigen Einscheidungen wurden in dieser Studie ebenfalls entdeckt. Sie wurden vornehmlich nach Implantation in der autochthonen Rückenmuskulatur an den Bionx-Pins[®], den Polypins[®] und den bestrahlten CB-Pins gefunden. Implantate, die von einer bindegewebigen Hülle umgeben waren, wiesen äußerlich zumeist keinerlei Anzeichen eines Abbaus auf.

Die in dieser Studie verwendeten Implantate waren aufgrund der anatomischen Verhältnisse am Kaninchen sehr klein. Deshalb war es leider auch nicht möglich, die biomechanische Untersuchung nach der DI-Norm (**D**eutsche **I**ndustrie-**N**orm) durchzuführen und als biomechanischen Test den häufig eingesetzten Vier-Punkt-Biegeversuch zu verwenden. Die biomechanische Untersuchung der Probenkörper erfolgte entsprechend im Drei-Punkt-Biegeversuch und in Anlehnung an die DIN 53457.

Bei der Durchführung der biomechanischen Testung traten zum Teil nicht zu vermeidende Probleme auf, die zur Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben oder haben könnten. Im Scherversuch wurde jeder Pin in das für ihn optimale Bohrloch geschoben (siehe hierzu Abbildung V-11; Seite 29). Da jeder Pin in seinem Bohrloch ein wenig Spiel hatte, traten neben den erwünschten Scherkräften auch unerwünschte Biegekräfte im Scherversuch auf, die zu Mehrfachbrüchen vor allem der spröden Pins geführt haben. Dadurch war es manchmal sehr schwierig herauszufinden, welcher der Brüche nun durch Scherkräfte verursacht worden ist und welcher durch Biegekräfte. Eine andere Fehlerquelle ergab sich beim Wiegen der Implantate vor der biomechanischen Testung. Die Gewichtsbestimmung war nicht ganz exakt, da niemals alle Gewebereste von den Pins nach deren Explantation entfernt werden konnten. Desweiteren war die Längenmessung der Bionx-Pins[®] und der Polypins[®] zum Teil recht ungenau, da die von Hand gekürzten Pins an ihren Enden nie ganz glatt abgeschnitten werden konnten oder durch die Hitzeeinwirkung beim Schneidvorgang Materialverklumpungen aufwiesen.

5. Biomechanische Ergebnisse

Aus der Literatur sind eine Vielzahl von Untersuchungen zur Stabilisierung von Frakturen mit biologisch abbaubaren Polymeren unterschiedlichster Zusammensetzung und mit kompaktem Knochen, der auf verschiedenste Weise behandelt wurde, bekannt. Ein direkter biomechanischer Vergleich dieser beiden biologisch abbaubaren Materialien zum Metallerersatz ist bisher allerdings nicht durchgeführt worden. Vor dem Hintergrund der aus der Literatur bekannten Fakten ist ein direkter biomechanischer Vergleich von Materialien aus kompaktem Knochen und biologisch abbaubaren Polymeren von hohem Interesse.

5.1 Bionx-Pin®

Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit erläutert wurde, wiesen die Bionx-Pins® von allen verwendeten Implantaten die größte Biegefestigkeit auf. Lediglich im trockenen Zustand bestand zu den bestrahlten und ethylenoxidbehandelten CB-Pins kein statistisch signifikanter Unterschied. Von der Firma *DePuy* wurde für die Bionx-Pins® eine Ausgangsbiegefestigkeit von 300 N/mm² angegeben. Der in dieser Studie errechnete Mittelwert im trockenen Zustand betrug genau 300,93 N/mm² und stimmte somit exakt mit dem vom Hersteller angegebenen Wert überein. *Vainionpää et al.* und *Törmälä et al.* ermittelten für selbstverstärkte Poly-L-Laktide eine Biegefestigkeit, die nur zwischen 180 N/mm² und 200 N/mm² lag [126, 130].

Vainionpää et al. stellten fest, dass nach einer Implantationszeit von 48 Wochen die Biegefestigkeit der SR-PLLA-Pins um lediglich 43% abgenommen hatte [130]. Die Firma *DePuy* gab für die Bionx-Implantate® an, dass sie nach einer Implantationszeit von 20 bis 50 Wochen ihre komplette Biegefestigkeit verloren haben sollten. In dieser Studie waren nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen noch 61,4% der im trockenen Zustand ermittelten Biegefestigkeit vorhanden. Diese Abnahme der Biegefestigkeit von 38,6% in zweiunddreißig Wochen ist demnach mit den Angaben der Firma *DePuy* und mit den von *Vainionpää et al.* erzielten Ergebnissen vereinbar [27, 130].

Initial sollten Materialien für Osteosyntheszwecke sehr gute mechanische Eigenschaften aufweisen [25]. Mit 300 N/mm² ist die Biegefestigkeit der Bionx-Pins® deutlich größer, als die Biegefestigkeit humaner Femurkompakta. *Currey* und *Butler* [zitiert nach 19] ermittelten an longitudinal ausgerichteter, unbehandelter Kompakta eine Biegefestigkeit zwischen 150 N/mm² und 220 N/mm². Bei *Knese* lagen die Werte für die Biegefestigkeit frischer Kompakta zwischen 78 N/mm² und 234 N/mm² [68]. Eine hohe initiale Biegefestigkeit ist also bei den Bionx-Pins® gegeben. Auch kam es, wie beschrieben, innerhalb der Beobachtungszeit von zweiunddreißig Wochen zu einem signifikanten Festigkeitsverlust.

Wie jedoch ist die Dynamik dieses Festigkeitsverlustes innerhalb des Zeitraumes von zwei- und drei Wochen zu bewerten? Es ist zu bedenken, dass die meisten Frakturen in einer Zeit von vier bis sechs Wochen ausheilen. Ist es bis zur Ausheilung der Fraktur nicht zu einem Festigkeitsverlust des krafttragenden Osteosynthesematerials gekommen, so entsteht dieselbe Problematik, wie sie auch schon bei den Metallimplantaten beschrieben wurde [12, 18, 25, 56]. Der heilende Knochen wird im Frakturgebiet durch das noch zu stabile Osteosynthesematerial funktionell entlastet. Dieser Reizentzug führt zu einer Abnahme der Knochendichte im Sinne einer Inaktivitätsatrophie („stress-protection“). *Claes* beschrieb, dass nach einer Zeit von 22 Wochen bei Poly-L-Laktid-Implantaten noch kein Festigkeitsverlust eingetreten war [22]. In dieser tierexperimentellen Studie stellte sich heraus, dass es zwischen der Biegefestigkeit im trockenen Zustand und nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen keine statistisch signifikanten Unterschiede gab. Erst nach der sechzehnten Woche kam es zum Verlust der Biegefestigkeit. Selbstverstärkte Poly-L-Laktide wie die Bionx-Pins[®] sind also erst viel zu spät in der Lage, die Kraft schrittweise auf den heilenden Knochen zu übertragen. Es dauert damit zu lange, bis der Bionx-Pin[®] durch den körpereigenen Abbau an Festigkeit verliert. Zu demselben Ergebnis kamen auch *Saikkū-Bäckström et al.*, die feststellten, dass die fehlende Kraftübertragung der PLLA-Implantate auf den heilenden Knochen ein Problem darstellt [107]. Auch *Böstman et al.* bemerkten, dass Implantate mit langen Degradationszeiten von mehreren Jahren biomechanisch ähnlich wie Metalle reagieren [14].

Von der Firma *DePuy* wurde für die Bionx-Implantate[®] eine Scherfestigkeit von 220 N/mm² angegeben. Dieser Wert konnte in dieser Studie nicht erreicht werden. Der im trockenen Zustand errechnete Mittelwert für die Scherfestigkeit betrug 196,63 N/mm². *Vainionpää et al.* und *Törmälä et al.* ermittelten für selbstverstärkte Pins aus Poly-L-Laktid eine durchschnittliche Scherfestigkeit von nur 110 N/mm² [126, 130]. Wie im Ergebnisteil dieser Arbeit beschrieben wurde, unterschieden sich die Werte für die Scherfestigkeit vom Trockenzustand und aus der sechzehnten Woche nach der Implantation nicht signifikant voneinander. Ein vorübergehender signifikanter Anstieg der Scherfestigkeit bis zum Zeitpunkt von einer Woche nach der Implantation ist nicht erklärbar. Dass die Scherfestigkeit erst nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen signifikant abfiel, ist wiederum im Hinblick auf die sogenannte „stress-protection“ äußerst ungünstig. Es ist zu bedenken, dass das Auftreten von Biegungskräften im Scherversuch eine Fehlerquelle bei der Ermittlung der Scherfestigkeiten darstellte. Hierauf ist bei der Diskussion der Methoden genauer eingegangen worden.

Der Elastizitätsmodul eines Stoffes ist ein Maß für dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber Formveränderungen. Wenn sich ein Material unter einer Kraft „ F^x “ verformt, so kommt es zunächst zu einer elastischen Verformung. Bei nachlassender Kraft „ F^x “ kehrt das Material aus der elastischen Verformung wieder in seine Ausgangsform zurück. Bei weiterer

Krafteinwirkung auf das schon elastisch verformte Material kommt es entweder zum Materialversagen oder die elastische Verformung geht in die plastische Verformung über. Aus der plastischen Verformung kann das Material bei nachlassender Kraft „ F^x “ nicht wieder in seinen Ausgangszustand zurückkehren. Es ist irreversibel verformt. Eine Belastung über die plastische Verformung hinaus führt zum Materialversagen.

Vainionpää et al. und *Törmälä et al.* ermittelten für die selbstverstärkten Pins aus Poly-L-Laktid einen Elastizitätsmodul von 4000 N/mm² [126, 130]. In dieser tierexperimentellen Studie errechnete sich für die Bionx-Pins[®] ein Mittelwert für den Elastizitätsmodul von 6042,29 N/mm². Dieser Wert war deutlich kleiner als der E-Modul der bestrahlten CB-Pins und der ethylenoxidbehandelten CB-Pins. Die Verformbarkeit der Bionx-Implantate[®] war demnach größer, als die der CB-Pins. Dies war über den gesamten Versuchszeitraum der Fall. Zwischen dem Trockenzustand und der zweiunddreißigsten Woche nach der Implantation kam es zwar zu statistisch signifikanten Veränderungen des E-Moduls, die Gesamtveränderung war allerdings statistisch nicht signifikant.

Die Fähigkeit eines Osteosynthesematerials zur elastischen Verformung hat den Vorteil, dass auf den stabilisierten Knochenabschnitt wirkende Kräfte ohne Achsabweichungen absorbiert werden können. Anhand der Kraft-Dehnungs-Kurven der Bionx-Pins[®] ist allerdings auch zu erkennen, dass die elastische Verformung sehr frühzeitig in eine plastische Verformung übergeht. Im Drei-Punkt-Biegeversuch zeigte sich die Neigung zur plastischen Verformung dadurch, dass sich diese Pins irreversibel verformten und nicht zerbrachen. Auch *Claes* stellte 1992 fest, dass Implantate aus Poly-L-Laktid bei maximaler Belastung nicht zerbrachen [21]. Aus diesem Grund verweist die Firma *DePuy* ausdrücklich darauf, dass es beim Einsatz der Bionx-Implantate[®] zu Verbiegungen kommen kann [27]. Es ist problematisch, für eine Osteosynthese ein Material zu verwenden, welches zwar sehr stabil ist und in gewissem Umfang auf die Frakturstelle wirkende Kräfte durch elastische Verformung absorbieren kann, welches jedoch andererseits sehr früh in die plastische Verformung übergeht und in einem solch großen Ausmaß plastisch verformt werden kann, dass es nicht zum Versagen des Materials durch Bruch kommt. Die Folge von irreversiblen Verbiegungen der Bionx-Implantate[®] durch plastische Verformung könnten Achsabweichungen frakturierter Knochen sein, die später in Fehlstellung verheilen. Erst nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen nahm die Fähigkeit zur plastischen Verformung stark ab. Die Bionx-Pins[®] wurden zunehmend spröde, was sich durch etappenweise Brüche im Drei-Punkt-Biegeversuch nach zweiunddreißig wöchiger Implantation zeigte.

Von der Firma *DePuy* wurde weiterhin darauf aufmerksam gemacht, dass die Bionx-Pins[®] bei frühzeitiger Belastung anfällig sind gegenüber Lockerung und Migration in ihrem Implantatlager. Wie ist dies zu erklären?

Von allen verwendeten Implantaten wiesen die Bionx-Pins[®] die geringsten Durchmesser-schwankungen nach der Implantation auf. Es kam zwar bis zum Zeitpunkt von zwei Wo-

chen zu kleinen Durchmesserzunahmen, diese waren jedoch vergleichsweise gering. Eine starke Durchmesserzunahme, wie sie vor allem für Implantate aus boviner Tibia-Kompakta gemessen wurde, führt natürlich zu einer Verankerung des Implantates in seinem Lager. Dies war bei den Bionx-Pins[®] nur in begrenztem Ausmaß der Fall. Desweiteren schienen die Bionx-Pins[®] makroskopisch keinerlei Wechselwirkungen im Sinne eines Abbaus oder eines Verwachsungsprozesses im Implantatlager mit dem tierischen Organismus einzugehen. Auch nach zweiunddreißig wöchiger Implantation waren die Pins bis auf eine milchglasartige Trübung an ihrer Oberfläche unverändert. In der autochtonen Rückenmuskulatur fiel auf, dass die Bionx-Pins[®] von einer bindegewebigen Hülle umgeben waren. Die fehlende Verankerung der Bionx-Pins[®] durch Quellung oder Verwachsung macht diese Implantate natürlich anfällig für Migration und Lockerung. Zwar kommt es beim Einsatz von Metallen auch nicht zu Durchmesserzunahmen, Metalle können jedoch aufgrund ihrer höheren Stabilität unter wesentlich größerer Spannung in das Implantatlager eingebracht und auf diese Weise verankert werden.

Es ist nach einer Implantationszeit von zweiunddreißig Wochen sicherlich verfrüht, Aussagen darüber zu treffen, ob ein Material vom Körper überhaupt abgebaut wird, ob es lediglich zu einem Festigkeitsverlust kommt oder ob ein Abbau, wenn er denn stattfindet, vollständig ist. Die Zeitspanne für den Abbau von Poly-L-Laktiden wie den Bionx-Pins[®] ist mit zwei bis fünf Jahren angegeben [27, 107]. Die Halbwertszeit soll nach *Claes* 50 Wochen betragen [21]. *Rehm et al.* gaben einen Zeitraum von fünf bis sieben Jahren an, ehe nach Implantation von PLLA-Schrauben das ehemalige Schraubenlager durchbaut war. Erste Resorptionszeichen traten erst nach drei Jahren auf [103]. Dennoch sollte die Frage nach dem kompletten Abbau der Bionx-Implantate[®] nicht aus den Augen verloren werden [53]. Sowohl die nicht angegriffene Oberfläche nach zweiunddreißig wöchiger Implantation, als auch die Tatsache, dass noch nach sehr langer Zeit Fragmente von PLA-Implantaten in drainierenden Lymphknoten nachweisbar waren [121, 140], sind Indizien dafür, dass der Abbau von SR-PLLA-Implantaten wie den Bionx-Pins[®] nicht problemlos vonstatten geht. Ein weiterer Hinweis auf die erschwerte Resorption der SR-Poly-L-Laktide ergibt sich aus den Veränderungen des Gewichtes der Implantate zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten im Versuch. *Reed et al.* [zitiert nach 107] stellten 1981 fest, dass das erste Anzeichen für eine Degradation eine Gewichtsabnahme ist. Da sich allerdings das Gewicht der Bionx-Pins[®] vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Woche nicht signifikant veränderte, ist dies als ein weiterer Hinweis darauf zu werten, dass auch nach zweiunddreißigwöchiger Implantation lediglich ein Festigkeitsverlust, nicht jedoch eine Resorption der Bionx-Pins[®] eingetreten ist.

5.2 Polypin[®]

Neben den Bionx-Pins[®] kam in dieser Studie noch eine zweite Art biologisch abbaubarer Polymere zum Einsatz. Der Polypin[®] setzte sich aus einer Mischung von Poly-L-Laktid und Poly-D-Laktid zusammen. Wie schon im Ergebnisteil dieser Arbeit deutlich wurde, schnitten diese Implantate in der biomechanischen Testung zumeist deutlich schlechter ab, als die reinen SR-Poly-L-Laktide (Bionx-Pins[®]) und die Pins aus boviner Tibia-Kompakta (CB-Pins).

Im trockenen Zustand wurde für den Polypin[®] eine durchschnittliche Biegefestigkeit von 113,55 N/mm² ermittelt. Damit wiesen diese Implantate schon im trockenen Zustand eine deutlich geringere Biegefestigkeit als unbehandelte humane Kompakta auf, für die Werte zwischen 150 N/mm² und 234 N/mm² angegeben wurden [19, 68]. Der Polypin[®] hat somit eine zu geringe Ausgangsbiegefestigkeit für Osteosyntheszwecke. Ursächlich verantwortlich für die schlechten mechanischen Eigenschaften des Polypins[®] scheint der hohe Anteil an Poly-D-Laktid in diesem Pin zu sein. *Saikku-Bäckström et al.* beschrieben, dass die mechanischen Eigenschaften von biologisch abbaubaren Polymeren mit zunehmendem D-Laktid-Anteil nachlassen [107]. Bei einem D-Laktid-Anteil von mehr als 10%, kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften. *Saikku-Bäckström et al.* verwendeten in ihren Untersuchungen selbstverstärkte Poly-L / D-Laktid-Gemische mit einem Poly-D-Laktid-Anteil von 4%. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass diese Implantate gut für Osteosynthesen verwendet werden konnten. *Majola et al.* hingegen beschrieben bei ihren Untersuchungen an Implantaten mit einem PLLA / PDLA-Verhältnis von 60:40 ein Materialversagen in 15 von 45 Fällen [82]. Der Polypin[®] hat einen Poly-D-Laktid-Anteil von 30%. Auch *Ignatius et al.* verwendeten bei ihren Untersuchungen Komposite mit einem PDLA-Anteil von 30%. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich diese Implantate nicht für die klinische Anwendung eignen [58].

Der Polypin[®] verlor innerhalb von zweiunddreißig Wochen 78% seiner im trockenen Zustand gemessenen Ausgangsbiegefestigkeit und 83,5%* seiner anfangs ermittelten Scherfestigkeit. Wie schon bei den Bionx-Pins[®] ging auch beim Polypin[®] der Hauptanteil der Festigkeit erst nach der sechzehnten Woche verloren. Anders als beim Bionx-Pin[®] kam es beim Polypin[®] allerdings auch schon vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen zu statistisch signifikanten Festigkeitsverlusten von über 20%, so dass beim Polypin[®] von einer Kraftübertragung auf den heilenden Knochen ausgegangen werden kann. Leider unterlag die Festigkeitsabnahme bis zur sechzehnten Woche sehr großen Schwankungen, so dass nicht mit einer kontinuierlichen Kraftübertragung auf den heilenden Knochen gerechnet werden kann.

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

In dieser Studie wiesen die Polypins[®] von allen verwendeten Implantaten den kleinsten Elastizitätsmodul und damit die geringste Widerstandsfähigkeit gegenüber Formveränderungen auf. Anhand der Kraft-Dehnungskurven konnte gezeigt werden, dass die anfangs elastische Verformung sehr früh in eine plastische Verformung überging. Dies führte dazu, dass der Polypin[®] ab einer Implantationszeit von einer Woche immer in verformtem Zustand aus seinem Implantatlager extrahiert wurde (siehe Abbildung V-16; Seite 55). Der Polypin[®] scheint also nur in sehr geringem Umfang in der Lage zu sein, die auf ihn wirkenden Kräfte durch elastische Verformung zu absorbieren. Zu demselben Ergebnis bei Proben mit hohem D-Laktidanteil kamen auch *Eitenmüller et al.* in ihren Untersuchungen [32]. Die frühe plastische Verformbarkeit birgt vermehrt die Gefahr einer dauerhaften Gestaltveränderung in sich, die beim Einsatz für Osteosynthesen am heilenden Knochen zu Achsabweichungen führen könnte.

Nach einer Implantationszeit von sechzehn Wochen wurde der Polypin[®] zunehmend spröde. Die plastische Verformbarkeit ließ deutlich nach, und nach zweiunddreißig Wochen kam es direkt nach der elastischen Verformung der Pins zum Materialversagen. Die deutliche Abnahme der Durchbiegung beim Bruch, wie sie im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellt wurde, ist ebenfalls ein Beleg dafür, dass der Polypin[®] nach zweiunddreißig wöchiger Implantationszeit so spröde geworden ist, dass er keine Last mehr tragen kann.

Bei den Bionx-Implantaten[®] wurde darauf hingewiesen, dass eine Durchmesserzunahme des Implantates in seinem Lager zur besseren Verankerung führen könnte. Vor diesem Hintergrund wäre eine Durchmesserzunahme in der Zeit kurz nach der Implantation am vorteilhaftesten, zumal es mit zunehmender Implantationszeit auch zum Verwachsen des Implantates mit seinem Lager kommen sollte. Dieser Verwachsungsprozeß würde zu einer weiteren Verankerung führen. Der Durchmesser der Polypins[®] nahm vom Trockenzustand bis zur zweiunddreißigsten Woche deutlich zu. Allerdings vollzog sich diese Durchmesserzunahme langsam und gleichmäßig. Es ist also fraglich ob der geringe Durchmesserzuwachs kurz nach der Implantation zur Verankerung der Polypins[®] in ihrem Lager beitragen würde. Es ist zu beachten, dass die Messungen des Durchmessers der Polypins[®] nur schwer durchführbar waren, da das Oberflächenprofil dieser Pins sehr unregelmäßig gestaltet war.

Bei der Betrachtung der morphologischen Daten fiel auf, dass sich die Dichte der Polypins[®] nur innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation signifikant veränderte. Dies könnte auf einen Rehydratationseffekt zurückzuführen sein. Weitere Hinweise auf eine abgelaufene Rehydratation, wie zum Beispiel auffallende Veränderungen der biomechanischen Eigenschaften der Polypins[®] zum Zeitpunkt von einem Tag gegenüber dem Trockenzustand konnten allerdings nicht nachgewiesen werden.

Schon bei den Bionx-Pins[®] wurde darauf aufmerksam gemacht, dass es außer einer milchglasartigen Trübung keine makroskopischen Hinweise auf eine Wechselwirkung der Pins mit dem Organismus gab. Dies war auch bei den Polypins[®] der Fall. Es stellt sich also wie-

derum die Frage nach der Abbaubarkeit dieser Implantate durch den Organismus [53, 121, 140].

5.3 Rehydratationsversuch

Neben dem tierexperimentellen Teil dieser Studie wurden ethylenoxidbehandelte Pins aus boviner Tibia-Kompakta auch *in vitro* in einem Rehydratationsversuch biomechanisch untersucht. Es ist sinnvoll, die Ergebnisse dieser *in-vitro*-Testung vor den Ergebnissen aus dem Tierversuch zu diskutieren, da die Effekte der Rehydratation einen entscheidenden Einfluß auf das biomechanische Verhalten der CB-Pins hatten. Viele Ergebnisse aus dem Tierversuch werden erst anhand der Erkenntnisse aus dem Rehydratationsversuch verständlich.

Die Rehydratation knöcherner Implantate für Osteosyntheszwecke ist ein erwünschter Effekt. *Bright et al.* [zitiert nach 61] wiesen darauf hin, dass bei der Verwendung gefriergetrockneter Knochen präoperativ eine Notwendigkeit zur Rehydratation besteht, da Gefrier-trocknung dazu führt, dass das Material brüchig und spröde wird. Durch Wasseraufnahme vor der Implantation soll der Knochen bessere biomechanische Eigenschaften erhalten, die vor allem bei primär stabilen Osteosynthesen vom Operateur verlangt werden. *Jerosch et al.* verwiesen zudem darauf, dass rehydrierte Proben sehr viel einfacher verarbeitet werden können, als Implantate aus kompaktem Knochen im nicht rehydrierten Zustand [61], da der Prozeß der Rehydratation zu einer Wiedererlangung der „normalen“ Materialeigenschaften führt [60]. Durch die Rehydratation wird nach *Jerosch et al.* eine herabgesetzte Kompri-mierbarkeit des Knochens ausgelöst, wobei nicht ganz klar ist, ob sich der Knochen lediglich mit Flüssigkeit vollsaugt oder ob es zur Entstehung von Bindungen mit den Wasser-molekülen kommt. *Bright et al.* [zitiert nach 60] zeigten in ihren Untersuchungen, dass der Prozeß der Rehydratation, d.h. bis zur Wiedererlangung des ursprünglichen Wassergehaltes des Knochens, zwischen 18 und 24 Stunden dauert. Anhand des Gewichtes kann bestimmt werden, inwieweit die Rehydratation vorgeschritten ist. *Jerosch et al.* verwiesen 1994 dar-auf, dass es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Rehydratationszeit und dem Fettgehalt des jeweiligen Knochens gibt. Fett verlangsamt durch seine hydrophoben Eigen-schaften den Rehydratationsprozeß deutlich [61].

An gefriergetrockneten und sterilisierten Proben aus kompaktem Knochen zeigten sich bei *Jerosch et al.* im Rehydratationsversuch weder nach $\frac{1}{2}$ Stunde, noch nach einer, zwei, vier oder acht Stunden signifikante Unterschiede hinsichtlich der Biegefestigkeit [61]. Zu die-sem Ergebnis kam *Komender* schon 1976 [70]. Nach Rehydratationszeiten von zwei bis sechs Stunden gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Biegefes-

tigkeit. Lediglich nach einer 24-stündigen Rehydratationszeit wurde eine leichte Abnahme der Biegefestigkeit beschrieben.

In dem in dieser Studie durchgeführten Rehydratationsversuch an ethylenoxidbehandelten CB-Pins konnte innerhalb der ersten Stunde schon ein Gewichtszuwachs von 2,5%* ermittelt werden. Nach einem Tag betrug der Gesamtzuwachs des Gewichtes ausgehend vom Trockenzustand 4,3%. Die weitere Gewichtszunahme bis zum Zeitpunkt von einer Woche war nur noch unwesentlich. Die Gewichtszunahme innerhalb der ersten 24 Stunden belegt die von *Jerosch et al.* und *Komender* gemachten Aussagen zur Dauer der kompletten Rehydratation. Diese Aussagen können sogar ergänzt werden. Anhand der starken Gewichtszunahme schon innerhalb der ersten Stunde, mußte ein Großteil des 24 Stunden dauernden Rehydratationsprozesses schon in diesem Zeitraum stattgefunden haben [61, 70].

Auch die von *Jerosch et al.* und *Komender* gemachten Aussagen zur Biegefestigkeit im Rehydratationsversuch wurden in dieser Studie bestätigt. Ausgehend vom Trockenzustand gab es weder nach einer Stunde, noch nach einem, drei, oder sieben Tagen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Biegefestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins.

Reilly et al. zeigten 1974, dass das plastische Verformungsverhalten eines Materials sehr von dessen Feuchtigkeitsgehalt abhängt. Nativer Knochen kann durch seinen hohen Flüssigkeitsgehalt viel Energie durch plastische Verformung absorbieren [104]. In dieser Studie nahm die Durchbiegung beim Bruch der ethylenoxidbehandelten CB-Pins in der ersten Stunde nach Rehydratationsbeginn um 62,1% zu. Danach kam es bis zum Ende des Rehydratationsversuches zu keinen statistisch signifikanten Veränderungen der Durchbiegung beim Bruch mehr. Die alleinige signifikante Zunahme der Durchbiegung beim Bruch in der ersten Stunde des Rehydratationsversuches ist ein weiterer Hinweis darauf, dass ein Großteil des gesamten Rehydratationsprozesses in diesem Zeitraum abgelaufen ist. Die Zunahme der Durchbiegung beim Bruch bestätigt die Aussagen von *Reilly et al.*, die ein verändertes Verformungsverhalten knöcherner Materialien mit zunehmendem Feuchtigkeitsgehalt propagierten. Die Kraft-Dehnungskurven für den Rehydratationsversuch (im Ergebnisteil nicht abgebildet) bestätigen eine Zunahme der plastischen Verformbarkeit mit zunehmendem Flüssigkeitsgehalt. Auch anhand des Elastizitätsmoduls zeigte sich eine mit dem Flüssigkeitsgehalt zunehmende Neigung zur Verformung der getesteten Probenkörper.

Jerosch et al. kamen in ihren Untersuchungen zu dem Schluß, dass sich die Stabilität gefriergetrockneter und bestrahlter Implantate aus kompaktem Knochen nach der Rehydratation nicht nachteilig verändert [61]. Nach den bisherigen Ausführungen zum Rehydratationsversuch dieser Studie wird die Aussage von *Jerosch et al.* bezüglich des Erhaltes der Stabilität bestätigt. Dass es im Zuge des Rehydratationsprozesses in dieser Studie zu Verlusten der Scherfestigkeit kam, kann eventuell auf einen systematischen Fehler zurückgeführt werden. Wie bei der Diskussion der Methoden beschrieben wurde, passte kei-

„*“: Die Prozentangabe bezieht sich auf den Median

ner der im Scherversuch getesteten Pins ganz genau in das für ihn vorgesehene Bohrloch der Versuchsapparatur. Dadurch traten im Scherversuch neben den erwünschten Scherkräften auch unerwünschte Biegekräfte auf. Besonders bei den spröden, trockenen Pins kam es dadurch zu mehreren Brüchen der Testkörper während eines Testzyklusses, wobei nie mit Sicherheit festgelegt werden konnte, ob der Bruch auf Scherkräfte oder Biegekräfte zurückzuführen war. Diese Tatsache muß als eine mögliche Fehlerquelle im Rahmen dieser Studie in Betracht gezogen werden.

5.4 Ethylenoxidbehandelte CB-Pins

Ob die Ergebnisse aus dem Rehydratationsversuch mit den Ergebnissen des Tierversuches vereinbar sind, soll im Folgenden diskutiert werden:

Die sechsstündige Behandlung mit Ethylenoxid und die sich anschließende mehrmonatige Auslüftungszeit der so behandelten CB-Pins führten dazu, dass sich diese Pins im trockenen Zustand durch eine sehr hohe Biegefestigkeit auszeichneten, die sich nicht signifikant von der Biegefestigkeit der Bionx-Pins[®] im trockenen Zustand unterschied. *Mary Jo Doherty et al.* beschrieben 1993 ethylenoxidbehandelten Knochen als überaus hart [31]. Sie führten diese Aushärtung des Knochenmaterials unter Ethylenoxidbehandlung auf eine Zunahme der Proteinkopplungen zurück. Die in dieser tierexperimentellen Studie ermittelte durchschnittliche Biegefestigkeit für ethylenoxidbehandelte CB-Pins betrug 322,32 N/mm². Sie lag damit deutlich über der maximalen Biegefestigkeit von 234 N/mm², die für unbehandelte humane Kompakta von *Knese* ermittelt wurde [68].

Innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraumes von zweiunddreißig Wochen kam es ausgehend vom Trockenzustand zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Biegefestigkeit ethylenoxidbehandelter CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta. Der größte Anteil dieser Gesamtabnahme entfiel auf die ersten 24 Stunden nach der Implantation der Pins. Auch die Werte für die Scherfestigkeit, den Elastizitätsmodul und die Durchbiegung beim Bruch wiesen ihre größten Veränderungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation auf. Diese drastischen Veränderungen innerhalb dieses Zeitraumes legen die Vermutung nahe, dass diese Veränderungen auf Effekte der Rehydratation zurückzuführen sind, denn der zum Tierversuch begleitend durchgeführte Rehydratationsversuch und die Aussagen von *Bright et al.* [zitiert nach 60] zeigten deutlich, dass der Prozeß der Rehydratation innerhalb von 24 Stunden abläuft.

Es wurde bereits erläutert, dass es Hinweise darauf gibt, dass Knochen im Zuge des Rehydratationsprozesses seine „normalen“ Materialeigenschaften wieder zurückerlangt, ohne an Stabilität zu verlieren [60, 61]. Auch der begleitend durchgeführte In-vitro-Rehydratationsversuch bestätigte dies. Daher ist es umso erstaunlicher, dass die Biegefestigkeit der

ethylenoxidbehandelten CB-Pins in vivo nach einer Implantationszeit von 24 Stunden zwar mit 212,03 N/mm² im Rahmen der von *Carter* und *Spengler* [19] angegebenen Norm für unbehandelte humane Kompakta lag, dass es jedoch bis zu diesem Zeitpunkt schon zu einem signifikanten Verlust an Biegefestigkeit von 34,2% gekommen war.

Wie kann eine solche Stabilitätseinbuße erklärt werden? Ist der Stabilitätsverlust doch nicht auf Effekte der Rehydratation zurückzuführen?

Es gibt mehrere Hinweise darauf, dass es sich bei den Veränderungen der biomechanischen Parameter in den ersten 24 Stunden nach der Implantation tatsächlich um Effekte der Rehydratation handelte. So kam es zu einer Gewichtszunahme der CB-Pins, die auf eine Flüssigkeitseinlagerung zurückzuführen war. Die Veränderungen des Elastizitätsmoduls und der Durchbiegung beim Bruch korrelieren mit den Ergebnissen aus dem Rehydratationsversuch. Die Zunahme der Durchbiegung beim Bruch ist ein Maß für die vermehrte Verformbarkeit der Pins nach der Rehydratation. Die Kraft-Dehnungs-Kurven aus dem Tierversuch und der abnehmende E-Modul belegen die Zunahme der Materialverformbarkeit durch Rehydratationsprozesse. Dies propagierten *Reilly et al.* schon 1974 [104]. Ab dem ersten Tag nach der Implantation bis zur zweiten Woche veränderten sich die Biegefestigkeit und der E-Modul nicht mehr statistisch signifikant. Es gab in dieser Zeit also keine weiteren Anzeichen, die gegen einen Rehydratationsprozeß und beispielsweise für eine schon ablaufende Verstoffwechselung der Implantate sprechen würden. Erst ab der zweiten Woche kam es zum Gewichtsverlust als frühestes Zeichen eines aktiven Materialabbaus [107]. Makroskopisch waren die CB-Pins ab der zweiten Implantationswoche deutlich angegriffen und aufgeraut. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Resorption der Implantate erst ab der zweiten Woche einsetzte. Warum es bei der Scherfestigkeit zunächst zu einer signifikanten Abnahme in den ersten 24 Stunden nach der Implantation kam, dann jedoch wiederum zu einer Zunahme der Scherfestigkeit bis zum Ausgangsniveau im trockenen Zustand, kann nicht erklärt werden. Eventuell ist dies wiederum auf einen systematischen Fehler bei der Versuchsdurchführung zurückzuführen, wie er schon für den Rehydratationsversuch erläutert wurde.

Es stellt sich allerdings dennoch die Frage, wie eine derartige Stabilitätseinbuße in den ersten 24 Stunden nach der Implantation im Zuge des ablaufenden Rehydratationsprozesses erklärt werden kann.

Zwar entstammten die ethylenoxidbehandelten CB-Pins für den In-vitro-Rehydratationsversuch und für den Tierversuch aus unterschiedlichen Chargen, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass das unterschiedliche Verhalten der Pins innerhalb der ersten 24 Stunden auf Unterschiede in den jeweiligen Chargen zurückzuführen ist, zumal neben den ethylenoxidbehandelten CB-Pins auch die bestrahlten CB-Pins innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation deutlich an Festigkeit verloren. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die Stabilitätseinbußen innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation wäre, dass in

vivo neben den reinen Rehydratationseffekten komplexere Vorgänge ablaufen, die auch zu Stabilitätseinbußen der CB-Pins geführt haben. Natürlich könnten auch Messfehler zu diesem Festigkeitsverlust geführt haben. Fakt ist, dass es im Zuge der Rehydratation zu einer Stabilitätseinbuße der ethylenoxidbehandelten CB-Pins gekommen ist.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit wurde darauf hingewiesen, dass es neben dem eindeutigen Festigkeitsverlust der Implantate in den ersten 24 Stunden nach der Implantation viele regellos erscheinende Unterschiede zwischen den biomechanischen Ergebnissen aus dem Rehydratationsversuch und dem Tierversuch gab. Vermutlich würden sich diese Unterschiede ausgleichen, wenn beide Versuche mit größeren Fallzahlen durchgeführt würden.

Innerhalb der ersten Woche nach der Implantation kam es zu einem Durchmesserzuwachs der ethylenoxidbehandelten CB-Pins, der bis zur vierten Woche erhalten blieb. Im Rehydratationsversuch wurde dieser Durchmesserzuwachs bestätigt. Er ist auf Quellung zurückzuführen. Vor allem die schnelle Zunahme des Durchmessers zu Beginn des Tierversuches könnte zu einer besseren Verankerung der Implantate in ihrem Lager führen und sich somit auf die Stabilisierung von Frakturen sehr günstig auswirken. Die von der Firma *DePuy* für Bionx-Pins[®] beschriebenen Lockerungen und Migrationen der Implantate in ihrem Lager sind aus diesem Grund für ethylenoxidbehandelte CB-Pins nicht zu erwarten.

Ethylenoxidbehandelte CB-Pins werden scheinbar sehr viel besser als die Bionx-Pins[®] in den physiologischen Knochenstoffwechsel einbezogen. Die gleichmäßige Abnahme der Biegefestigkeit ab einer Implantationszeit von einem Tag lässt darauf schließen, dass diese Implantate zu einer schrittweisen Kraftübertragung auf den heilenden Knochen in der Lage sind. Dadurch könnte der von vielen Autoren beschriebenen Inaktivitätsatrophie des heilenden Knochens durch Reizentzug vorgebeugt werden [12, 18, 25, 56]. Durch die langsame Belastung, die auf den heilenden Knochenabschnitt ausgeübt wird, ist sogar eine Verstärkung der Knochenneubildung mit kraftbezogener Ausrichtung der Trajektorien im Sinne einer funktionellen Anpassung möglich [112].

Der Elastizitätsmodul der ethylenoxidbehandelten CB-Pins wurde mit zunehmender Implantationszeit immer kleiner. Das bedeutet, dass es zu einem Steifigkeitsverlust dieser Implantate kam. Gleichzeitig zeigte sich in den Kraft-Dehnungskurven dieser Implantate eine Zunahme der plastischen Verformbarkeit. Die auf das Implantat wirkenden Kräfte konnten durch die zunehmende Materialverformbarkeit besser absorbiert werden, bevor es zum Materialversagen kam. Erst ab der achten Woche nach der Implantation ging das Ausmaß der plastischen Verformbarkeit zunehmend verloren, so dass es immer früher zum Materialversagen kam. Da der weitaus größte Teil aller Frakturen nach acht Wochen ausgeheilt sein sollte, ist auch die nachlassende Fähigkeit, Kräfte zu tragen und zu absorbieren nach der achten Woche nicht mehr von großer Bedeutung. Die ethylenoxidbehandelten CB-Pins haben in den ersten vier bis sechs Wochen, also in der Heilungsphase der meisten

Frakturen, sehr gute Eigenschaften hinsichtlich ihres Abbauverhaltens und ihrer Möglichkeit, auf einwirkende Kräfte zu reagieren.

5.5 Gamma-bestrahlte CB-Pins

Die mit 17,8 Mrad Gamma-Bestrahlung sterilisierten Pins aus boviner Tibia-Kompakta (CB-Pins) unterschieden sich hinsichtlich ihrer Biegefestigkeit im trockenen Zustand nicht signifikant von den ethylenoxidbehandelten CB-Pins und von den Bionx-Pins[®]. Diese hohe Biegefestigkeit bestrahlter CB-Pins ist eigentlich nicht erwartet worden, da sich in Vorversuchen immer wieder gezeigt hat, dass durch eine Bestrahlung nicht eine ebenso große Festigkeit erreicht werden kann, wie durch eine Ethylenoxidbehandlung. Von mehreren Autoren wurde beschrieben, dass es unter Bestrahlung sogar zu einer Stabilitätseinbuße kam [23, 60, 97].

Wie schon die ethylenoxidbehandelten CB-Pins, verloren auch die bestrahlten CB-Pins einen Großteil ihrer Festigkeit innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation. Da zwei aus unterschiedlichen Chargen stammende und mit unterschiedlichen Methoden sterilisierte Implantatarten in vivo ein annähernd gleiches Verhalten zeigten, ist es äußerst unwahrscheinlich, dass dieses von den Ergebnissen des Rehydratationsversuches abweichende Verhalten auf Unterschiede in den Chargen oder auf die Sterilisationsmethode zurückzuführen ist. Der Festigkeitsverlust nach 24 stündiger Implantation widerspricht den bisherigen Aussagen zur Rehydratation. Lediglich *Komender* fand 1976 an Proben menschlicher Femora eine leicht verminderte Biegefestigkeit im Drei-Punkt-Biegeversuch nach 24 stündiger Rehydratation [70]. Wenn *Claes* recht hätte und der Abbau biologischer Materialien in vivo schneller vonstattengeht als in vitro [21], wäre es durchaus denkbar, dass auch der Rehydratationsprozeß in vivo anders beeinflusst wird als in vitro. Natürlich kann eine Fehlerquelle als Ursache für diesen Stabilitätsverlust nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Dieser Festigkeitsverlust innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation der CB-Pins ist vor dem Hintergrund kompakten Knochen zur Frakturstabilisierung einzusetzen, als ungünstig zu bewerten.

Hinsichtlich der Biegefestigkeit und der Scherfestigkeit muß man anhand der Ergebnisse ganz eindeutig feststellen, dass die ethylenoxidbehandelten CB-Pins den bestrahlten CB-Pins überlegen sind. Zwar gab es vor allem hinsichtlich der Biegefestigkeit oftmals keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Implantatarten, wenn jedoch ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, so waren die ethylenoxidbehandelten CB-Pins den bestrahlten CB-Pins immer überlegen.

Der Gewichtszuwachs von 6,8% innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation entstand durch Einlagerung von Flüssigkeit in das Implantat. Daraus resultierte eine meß-

bare Durchmesserzunahme. Ebenso wie dies auch schon für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins beschrieben wurde, könnte dieser Durchmesserzuwachs zur Verankerung des Implantates in seinem Lager beitragen und ist somit als positiv zu werten. Trotz der Einlagerung von Flüssigkeit in den bestrahlten CB-Pin änderte sich das Verformungsverhalten der bestrahlten Pins nicht in dem Maße, wie es von *Reilly et al.* beschrieben wurde [104]. Die bestrahlten CB-Pins behielten auch nach der Implantation ihren spröden Charakter bei. Sie wurden mit zunehmender Implantationszeit vermehrt brüchig, so dass die Durchbiegung beim Bruch kontinuierlich abnahm. Eine Sterilisation durch Bestrahlung scheint also zu einer Zunahme der Brüchigkeit zu führen [1]. Wahrscheinlich sind die strukturellen Veränderungen, die eine Bestrahlung im Knochen auslöst, derart gravierend, dass eine Rehydratation nicht mehr zur Wiedergewinnung der „normalen“ Eigenschaften der bestrahlten kompakten Knochen hinsichtlich des Dehnungs- und Verformungsverhaltens führen kann. Scheinbar werden bestrahlte CB-Pins auch wesentlich schlechter vom Organismus angenommen und abgebaut als die ethylenoxidbehandelten CB-Pins. Zwar können keine histologischen Ergebnisse zum Beweis dieser Behauptung herangezogen werden, es gibt aber dennoch eindeutige Hinweise auf die vergleichsweise schlechte Resorbierbarkeit. Wie schon mehrfach erwähnt wurde, stellten *Reed et al.* [zitiert nach 107] 1981 fest, dass das erste Anzeichen für eine Degradation eine Gewichtsabnahme ist. Eine statistisch signifikante Gewichtsabnahme konnte bei den bestrahlten CB-Pins nicht festgestellt werden. Auch veränderte sich die Dichte im gesamten Versuchszeitraum nicht signifikant. Im Falle einer Resorption sollte sie abnehmen. Desweiteren fiel auf, dass die Oberfläche der bestrahlten CB-Pins im Zuge der Resorption deutlich seltener angegriffen war, als die äußere Oberfläche der ethylenoxidbehandelten CB-Pins.

5.6 Beeinflussung der biomechanischen Parameter durch das Implantatlager

Neben dem Rehydratationsversuch und der vergleichenden Untersuchung der verwendeten Implantate im Tierversuch ohne Unterscheidung nach dem Implantatlager wurde in dieser Studie untersucht, ob die Wahl des Implantatlagers Auswirkungen auf die biomechanischen Eigenschaften eines Materials haben würde. Ethylenoxidbehandelte CB-Pins und Bionx-Pins[®] wurden im knöchernen Lager und im Weichteillager implantiert.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie kann festgehalten werden, dass die Wahl des Implantatlagers keinen Einfluß auf die Biegefestigkeit und die Scherfestigkeit der verwendeten Implantate hatte. Es ist zudem sehr wahrscheinlich, dass auch der Elastizitätsmodul nicht von der Wahl des Implantatlagers beeinflusst wurde. Allerdings wurde für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins nach Implantationszeiten von drei Tagen und vier Wochen ein signi-

fikant kleinerer E-Modul im knöchernen Lager gegenüber dem Weichteillager ermittelt. Das zweimalige Auftreten eines signifikanten Unterschiedes im gesamten Versuchszeitraum ist aber nicht ausreichend, um eine Aussage darüber zu treffen, ob das Verformungsverhalten knöcherner Materialien im Weichteillager anders beeinflusst wird als im knöchernen Lager. Klinisch ist vor dem Hintergrund der Stabilisierung von Frakturen ohnehin nur das knöcherne Lager von Bedeutung. Die Implantation im Weichteillager wurde in dieser Studie lediglich zu Vergleichszwecken durchgeführt.

VIII. Zusammenfassung

Metallische Implantate stellen bisher den Goldstandard zur Stabilisierung von Frakturen dar. Sie weisen aber spezifische Nachteile auf. Durch die gleichbleibende Stabilität metallischer Implantate kann es, bedingt durch die fehlende Kraftübertragung auf den heilenden Knochenabschnitt, zur „stress-protection“, einer reaktiven Knochenatrophie kommen. Außerdem kann es bei der Verwendung metallischer Implantate neben der Entwicklung von allergischen Reaktionen zum Auftreten zahlreicher anderer Komplikationen kommen. Entscheidender Nachteil ist allerdings, dass metallische Implantate in der Regel im Rahmen einer zweiten Operation entfernt werden müssen. Diese zusätzliche Operation belastet das Gesundheitssystem finanziell, ist für den Patienten erneut mit Risiken behaftet und stellt für ihn eine zusätzliche psychische- und physische Belastung dar.

Der Einsatz von biologisch abbaubaren Materialien zur Stabilisierung von Frakturen wäre wünschenswert, da eine zusätzliche Operation zur Entfernung der Implantate mit all ihren Nachteilen entfällt. Durch den körpereigenen Abbau der Implantate kommt es zu einer schrittweisen Kraftübertragung auf den frakturierten Knochen, was sich günstig auf den Heilungsprozeß auswirken soll. Die im Vergleich zu Metallen geringere Stabilität von biologisch abbaubaren Materialien machte eine universelle Anwendung in der Traumatologie bislang jedoch nicht möglich. Sie können allerdings alternativ in der Versorgung gering belasteter, stressarmer Frakturen eingesetzt werden. Sehr vielversprechend sind die klinischen Erfahrungen, die mit künstlich synthetisierten biologisch abbaubaren Polymeren und mit Implantaten aus natürlich vorkommendem kompaktem Knochen gemacht wurden.

Es sind verschiedene Arten von biologisch abbaubaren Polymeren bekannt (Polyglykoxide, Polydioxanone, Polylaktide, u.a.). Auf Grund ihrer biomechanischen Eigenschaften scheinen sich biologisch abbaubare Polymere aus reinem Poly-L-Laktid oder Gemische aus Poly-L- und Poly-D-Laktid für den Einsatz im Rahmen von gering belasteten Osteosynthesen besonders gut zu eignen. Diese Materialien verfügen über eine hinreichende Ausgangsfestigkeit und können diese für eine längere Zeit aufrechterhalten. Allerdings wurde beim klinischen Einsatz von biologisch abbaubaren Polymeren häufig über Probleme hinsichtlich der Biokompatibilität berichtet. So kam es vor allem beim Einsatz von schnell abbaubaren Polymeren wie den Polyglykoliden, zur Entstehung von Fremdkörperreaktionen und sterilen Sinusformationen. Auch über die Entstehung von Synovialitiden und Osteolysen wurde berichtet. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass biologisch abbaubare Polymere kanzerogen wirken. Diese Komplikationen rechtfertigen die Suche nach weiteren mecha-

nisch hochwertigen, aber besser verträglichen biologisch abbaubaren Materialien. Die Eignung kompakten Knochens für diese Zwecke wird derzeit untersucht.

Alterungsprozesse, Geschlechtsunterschiede, inter- und intraindividuelle Unterschiede führen dazu, dass Knochen ein sehr heterogenes Material ist. Vor diesem Hintergrund kommt der Auswahl des geeigneten knöchernen Materials zur Frakturstabilisierung eine große Bedeutung zu. Autogener Knochen steht nicht in unbegrenztem Maße zur Verfügung. Die Verwendung allogener oder xenogener Knochenkompakta bedingt dagegen eine erhöhte Gefahr von Krankheitsübertragungen und immunologischen Abwehrreaktionen. Deshalb sind geeignete Sterilisations- und Konservierungsverfahren allogener und xenogener Knochenimplantate sehr wichtig. Eine Sterilisation durch Autoklavierung führt zwar zur sicheren Keimfreiheit, wirkt sich jedoch auf die Stabilität der knöchernen Implantate sehr ungünstig aus. Bei der Bestrahlung ist der Sterilisationserfolg dosisabhängig. Mit zunehmender Strahlendosis verschlechtern sich allerdings auch die biomechanischen Eigenschaften kompakten Knochens. Eine Ethylenoxidbehandlung führt hingegen sicher zur Sterilität und gleichzeitig zur Aushärtung des knöchernen Materials. Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass ausreichend lange Entlüftungszeiten Schäden durch Ethylenoxid im Empfängerorganismus verhindern können.

In der hier beschriebenen tierexperimentellen Studie am Kaninchen wurden erstmals biologisch abbaubare Polymere und Implantate aus boviner Tibia-Kompakta hinsichtlich ihrer biomechanischen Eigenschaften direkt verglichen. Als biologisch abbaubare Polymere kamen selbstverstärkte Pins aus Poly-L-Laktid (Bionx-Pins[®]) und Pins aus einem Poly-L-/Poly-D-Laktid Gemisch (Polypin 2.0[®]) mit einem Poly-D-Laktidanteil von 30% zum Einsatz. Als Pins aus boviner Tibia-Kompakta (Complete Biological) wurden bestrahlte CB-Pins (Strahlendosis: 17,8 Mrad) und ethylenoxidbehandelte CB-Pins aus boviner Tibia-Kompakta verwendet. Die Behandlungszeit mit 100% Ethylenoxid betrug sechs Stunden, die Auslüftungszeit betrug mehrere Monate. Nach Implantation der Pins für maximal zweiunddreißig Wochen im Weichteillager und im knöchernen Lager am Kaninchen wurde eine biomechanische Untersuchung im Drei-Punkt-Biegeversuch und im Scherverversuch in Anlehnung an DIN 53457 durchgeführt.

Zwar zeichneten sich die Bionx-Pins[®] durch eine hervorragende Stabilität aus, der fehlende Festigkeitsverlust bis zum Zeitpunkt von sechzehn Wochen nach der Implantation könnte jedoch beim klinischen Einsatz eine Kraftübertragung auf den heilenden Knochen in diesem Zeitraum verhindern. Eine fehlende Durchmesserzunahme der Bionx-Pins[®] durch Quellung kurz nach der Implantation und das fehlende Einwachsverhalten verhindern eine Verankerung der Implantate in ihrem Lager. Durch das hohe Maß an plastischer Verform-

barkeit kann der Bionx-Pin[®] nur bedingt die auf ihn wirkenden Kräfte ohne irreversible Verformung absorbieren.

Die ethylenoxidbehandelten CB-Pins zeichneten sich durch eine hervorragende Abbaudynamik aus. Man kann davon ausgehen, dass diese Implantate zu einer schrittweisen Kraftübertragung auf den heilenden Knochen führen würden. Auch die Ausgangsstabilität dieser Pins war sehr hoch. Es kam allerdings in den ersten 24 Stunden nach der Implantation zu großen, nicht erklärbaren Stabilitätsverlusten. Diese Stabilitätseinbußen sind hinsichtlich der Eignung dieser Pins zur Frakturstabilisierung als nachteilig zu bewerten. Die Quellung der ethylenoxidbehandelten CB-Pins in den ersten zwei Wochen nach der Implantation und die anschließend einsetzenden Resorptionsprozesse könnten zur besseren Verankerung der Implantate beim Einsatz im Rahmen von Osteosynthesen beitragen.

Die bestrahlten CB-Pins und die Polypins[®] schnitten aus biomechanischer Sicht nicht so gut ab, wie die ethylenoxidbehandelten CB-Pins und die Bionx-Pins[®].

Die bestrahlten CB-Pins waren äußerst spröde. Dies änderte sich auch nach der Implantation im Rahmen des physiologischerweise ablaufenden Rehydratationsprozesses („Flüssigkeitseinlagerung“) nicht. Wahrscheinlich zerstört der Bestrahlungsprozeß die Binnenstruktur eines CB-Pins derart, dass auch eine Rehydratation keinerlei Einfluß mehr auf die Materialeigenschaften hat. Ebenso wie bei den ethylenoxidbehandelten CB-Pins konnte auch bei den bestrahlten CB-Pins innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Implantation ein sich nachteilig auswirkender großer Festigkeitsverlust nachgewiesen werden, der nicht durch den in dieser Zeit ablaufenden Rehydratationsprozeß erklärbar war. Bestrahlte CB-Pins erreichten zumeist nicht die Stabilität der ethylenoxidbehandelten CB-Pins.

Der Polypin[®] hatte von allen verwendeten Implantatarten die geringste biomechanische Wertigkeit. Geringe Festigkeitswerte im gesamten Versuchszeitraum, eine starke Neigung zu irreversibler Verformung und eine den Bionx-Pins[®] vergleichbar ungünstige Abbaudynamik führten zum schlechten Abschneiden dieser Implantate.

Im begleitend durchgeführten Rehydratationsversuch mit ethylenoxidbehandelten CB-Pins kam es, wie auch im Tierversuch, zur Quellung der Pins und zur gleichförmigen Veränderung der Verformbarkeit. Allerdings wurden, anders als im Tierversuch, keinerlei signifikante Veränderungen der Stabilität der Pins nachgewiesen. Auch andere Autoren konnten in Rehydratationsversuchen keine Stabilitätsveränderungen nachweisen.

Aus biomechanischer Sicht lässt sich abschließend sagen, dass den ethylenoxidbehandelten CB-Pins und den Bionx-Pins[®] in der klinischen Anwendung zur Frakturstabilisierung der Vorzug gegenüber den bestrahlten CB-Pins und dem Polypin[®] zu geben ist. Zwar können Bionx-Pins[®] ihre hohe Ausgangsstabilität länger aufrecht erhalten als die ethylenoxidbehandelten CB-Pins, die Abbaudynamik der ethylenoxidbehandelten Pins, ihr Verformungs-

verhalten und die Veränderungen ihrer morphometrischen Parameter im Implantatlager sind jedoch wesentlich besser als jene der Bionx-Pins[®] einzustufen.

IX. Fazit und Ausblick

Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es, biologisch abbaubare Polymere und Implantate aus boviner Tibia-Kompakta hinsichtlich ihrer biomechanischen Eigenschaften und ihrer Eignung für die Stabilisierung gering belasteter Frakturen direkt zu vergleichen.

Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass sich ethylenoxidbehandelte CB-Pins aus biomechanischer Sicht zur Frakturstabilisierung eignen. Sie verfügen über eine initial sehr hohe Festigkeit und sind auf Grund ihrer Abbaudynamik in der Lage, ihre Festigkeit schrittweise auf den heilenden Knochenabschnitt zu übertragen. Durch ihr Quellungsvermögen und die zeitlich optimal einsetzenden Resorptionsprozesse werden diese Implantate zusätzlich in ihrem Lager verankert. Durch ausreichend lange Entlüftungszeiten können mit großer Wahrscheinlichkeit auch mögliche ethylenoxidbedingte toxische Schäden verhindert werden.

Auch bestrahlte CB-Pins eignen sich nach den Ergebnissen dieser Studie zum Einsatz im Rahmen gering belasteter Osteosynthesen. Allerdings wirkt sich die Bestrahlung auf die biomechanischen Eigenschaften und die Biokompatibilität der Implantate sehr nachteilig aus. Die Behandlung mit Ethylenoxid ist einer Bestrahlung deshalb vorzuziehen.

Auch Bionx-Pins[®] aus Poly-L-Laktid eignen sich für den Einsatz im Rahmen von Osteosynthesen. Ihr großer Vorteil ist die hohe Stabilität. Es muß allerdings vermutet werden, dass Bionx-Pins[®] in der Heilungsphase einer Fraktur keine Vorteile gegenüber der Verwendung von Metallen haben. Ihre ungünstige Abbaudynamik verhindert sehr wahrscheinlich eine kontinuierliche Kraftübertragung auf den heilenden Knochenabschnitt vor der sechzehnten Implantationswoche. Auch kommt es nicht zur Verankerung der Implantate in ihrem Lager durch Quellungsreaktionen oder Abbauprozesse. Probleme mit der Biokompatibilität und eine fragliche Kanzerogenität limitieren den klinischen Einsatz. Die untersuchten Polypins[®] verfügten schon initial über eine zu geringe Festigkeit, eine zu große Neigung sich zu verformen und eine ebenfalls sehr ungünstige Abbaudynamik, so dass ihr Einsatz im Rahmen einer Osteosynthese kritisch zu sehen ist.

Abschließend lässt sich festhalten, dass der klinische Einsatz von xenogener Kompakta für Osteosynthesen in wenig belasteten Körperregionen und als Fixationselemente bei entsprechender Indikationsstellung als sehr vielversprechend erscheint und eine sinnvolle Alternative zu den biologisch abbaubaren Polymeren darstellt.

X. Anhang

Im Anhang sind ergänzend zum Ergebnisteil dieser Arbeit Werte der explorativen Datenanalyse und Untersuchungen zur Signifikanz tabellarisch dargestellt.

Übersicht:

Untersuchungen zur Signifikanz

- Tabelle X-1: Untersuchungen zur Signifikanz im Rehydratationsversuch ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche.
- Tabelle X-2: Untersuchungen zur Signifikanz an ethylenoxidbehandelten CB-Pins im Tierversuch ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen.
- Tabelle X-3: Untersuchungen zur Signifikanz an Bionx-Pins[®] im Tierversuch ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen.
- Tabelle X-4: Untersuchungen zur Signifikanz an bestrahlten CB-Pins im Tierversuch ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen.
- Tabelle X-5: Untersuchungen zur Signifikanz an Polypins[®] im Tierversuch ausgehend vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen.

Ergebnisse der explorativen Datenanalyse

- Tabelle X-6: Tabelle für die ethylenoxidbehandelten CB-Pins
- Tabelle X-7: Tabelle für die Bionx-Pins[®]
- Tabelle X-8: Tabelle für die bestrahlten CB-Pins
- Tabelle X-9: Tabelle für die Polypins[®]

		Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch
trocken	1 Stunde	p = 0,059	p = 0,012	p = 0,002	p = 0,013	p < 0,001
	1 Tag	p = 0,313	p < 0,001	p = 0,038	p = 0,147	p < 0,001
	3 Tage	p = 0,753	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,570	p < 0,001
	7 Tage	p = 0,705	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,529	p < 0,001
1 Stunde	trocken	p = 0,059	p = 0,012	p = 0,002	p = 0,013	p < 0,001
	1 Tag	p = 0,260	p = 0,029	p < 0,001	p = 0,290	p = 0,448
	3 Tage	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,179	p = 0,007	p = 0,041
	7 Tage	p = 0,002	p = 0,251	p = 0,019	p = 0,011	p = 0,118
1 Tag	trocken	p = 0,313	p < 0,001	p = 0,038	p = 0,147	p < 0,001
	1 Stunde	p = 0,260	p < 0,029	p < 0,001	p = 0,290	p = 0,448
	3 Tage	p = 0,043	p = 0,280	p < 0,001	p = 0,198	p = 0,476
	7 Tage	p = 0,103	p = 0,215	p < 0,001	p = 0,223	p = 0,730
3 Tage	trocken	p = 0,753	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,570	p < 0,001
	1 Stunde	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,179	p = 0,007	p = 0,041
	1 Tag	p = 0,043	p = 0,280	p < 0,001	p = 0,198	p = 0,476
	7 Tage	p = 0,550	p = 0,013	p = 0,427	p = 0,783	p = 0,818
7 Tage	trocken	p = 0,705	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,529	p < 0,001
	1 Stunde	p = 0,002	p = 0,251	p = 0,019	p = 0,011	p = 0,118
	1 Tag	p = 0,103	p = 0,215	p < 0,001	p = 0,223	p = 0,730
	3 Tage	p = 0,550	p = 0,013	p = 0,427	p = 0,783	p = 0,818

Tabelle X-1

Test auf signifikante Unterschiede der Testdaten ethylenoxidbehandelter CB-Pins im Rehydratationsversuch zwischen den Beobachtungszeiträumen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von einer Woche. Die Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ ist angegeben. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

		Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch
trocken	1 Tag	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,001	p < 0,001
	3 Tage	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,890	p = 0,002	p = 0,001
	1 Woche	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,307	p < 0,001	p < 0,001
	2 Wochen	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,011	p < 0,001	p = 0,001
	4 Wochen	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,005	p < 0,001	p = 0,002
	8 Wochen	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,010	p < 0,001	p < 0,001
	16 Wochen	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	32 Wochen	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,001
1 Tag	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,001	p < 0,001
	3 Tage	p = 0,236	p = 0,488	p = 0,001	p = 0,126	p = 0,273
	1 Woche	p = 0,862	p = 0,623	p = 0,004	p = 0,885	p = 0,931
	2 Wochen	p = 0,119	p = 0,033	p = 0,303	p = 0,488	p = 0,356
	4 Wochen	p = 0,015	p = 0,006	p = 0,680	p = 0,225	p = 0,083
	8 Wochen	p = 0,013	p = 0,007	p = 0,564	p = 0,012	p = 0,686
	16 Wochen	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,095	p < 0,001	p = 0,166
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,008	p = 0,003	p = 0,001	p = 0,742
3 Tage	trocken	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,890	p = 0,002	p = 0,001
	1 Tag	p = 0,236	p = 0,488	p = 0,001	p = 0,126	p = 0,273
	1 Woche	p = 0,024	p = 0,204	p = 0,112	p = 0,035	p = 0,299
	2 Wochen	p = 0,006	p = 0,011	p = 0,002	p = 0,011	p = 0,100
	4 Wochen	p = 0,003	p = 0,006	p < 0,001	p = 0,007	p = 0,057
	8 Wochen	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,603
	16 Wochen	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,624
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,007	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,356
1 Woche	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,307	p < 0,001	p < 0,001
	1 Tag	p = 0,862	p = 0,623	p = 0,004	p = 0,885	p = 0,931
	3 Tage	p = 0,024	p = 0,204	p = 0,112	p = 0,035	p = 0,299
	2 Wochen	p = 0,299	p = 0,094	p = 0,025	p = 0,664	p = 0,544
	4 Wochen	p = 0,038	p = 0,015	p = 0,004	p = 0,184	p = 0,119
	8 Wochen	p = 0,018	p = 0,009	p = 0,020	p = 0,009	p = 0,544
	16 Wochen	p = 0,002	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,094
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,008	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,742

Tabelle X-2 / Teil A

b.w.

	Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch	
2 Wochen	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,011	p < 0,001	p = 0,001
	1 Tag	p = 0,119	p = 0,033	p = 0,303	p = 0,488	p = 0,356
	3 Tage	p = 0,006	p = 0,011	p = 0,002	p = 0,011	p = 0,100
	1 Woche	p = 0,299	p = 0,094	p = 0,025	p = 0,664	p = 0,544
	4 Wochen	p = 0,299	p = 0,525	p = 0,208	p = 0,418	p = 0,419
	8 Wochen	p = 0,184	p = 0,773	p = 0,773	p = 0,033	p = 0,386
	16 Wochen	p = 0,050	p = 0,248	p = 0,010	p = 0,001	p = 0,057
	32 Wochen	p = 0,002	p = 0,391	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,235
4 Wochen	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,005	p < 0,001	p = 0,002
	1 Tag	p = 0,015	p = 0,006	p = 0,680	p = 0,225	p = 0,083
	3 Tage	p = 0,003	p = 0,006	p < 0,001	p = 0,007	p = 0,057
	1 Woche	p = 0,038	p = 0,015	p = 0,004	p = 0,184	p = 0,119
	2 Wochen	p = 0,299	p = 0,525	p = 0,208	p = 0,418	p = 0,419
	8 Wochen	p = 0,686	p = 0,773	p = 0,523	p = 0,126	p = 0,112
	16 Wochen	p = 0,386	p = 0,954	p = 0,224	p = 0,006	p = 0,024
	32 Wochen	p = 0,003	p = 0,598	p = 0,005	p = 0,001	p = 0,235
8 Wochen	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,010	p < 0,001	p < 0,001
	1 Tag	p = 0,013	p = 0,007	p = 0,564	p = 0,012	p = 0,686
	3 Tage	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,603
	1 Woche	p = 0,018	p = 0,009	p = 0,020	p = 0,009	p = 0,544
	2 Wochen	p = 0,184	p = 0,773	p = 0,773	p = 0,033	p = 0,386
	4 Wochen	p = 0,686	p = 0,773	p = 0,523	p = 0,126	p = 0,112
	16 Wochen	p = 0,751	p = 0,488	p = 0,048	p = 0,355	p = 0,386
	32 Wochen	p = 0,007	p = 0,323	p = 0,002	p = 0,008	p = 1,000
16 Wochen	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	1 Tag	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,095	p < 0,001	p = 0,166
	3 Tage	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,624
	1 Woche	p = 0,002	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,094
	2 Wochen	p = 0,050	p = 0,248	p = 0,010	p = 0,001	p = 0,057
	4 Wochen	p = 0,386	p = 0,954	p = 0,224	p = 0,006	p = 0,024
	8 Wochen	p = 0,751	p = 0,488	p = 0,048	p = 0,355	p = 0,386
	32 Wochen	p = 0,016	p = 0,510	p = 0,235	p = 0,021	p = 0,235
32 Wochen	trocken	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,001
	1 Tag	p < 0,001	p = 0,008	p = 0,003	p = 0,001	p = 0,742
	3 Tage	p < 0,001	p = 0,007	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,356
	1 Woche	p < 0,001	p = 0,008	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,742
	2 Wochen	p = 0,002	p = 0,391	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,235
	4 Wochen	p = 0,003	p = 0,598	p = 0,005	p = 0,001	p = 0,235
	8 Wochen	p = 0,007	p = 0,323	p = 0,002	p = 0,008	p = 1,000
	16 Wochen	p = 0,016	p = 0,510	p = 0,035	p = 0,021	p = 0,235

Tabelle X-2 / Teil B

Test auf signifikante Unterschiede der Testdaten ethylenoxidbehandelter CB-Pins im Tierversuch zwischen den Beobachtungszeiträumen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit „ p “ ist angegeben. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

	Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch	
trocken	1 Tag	p = 0,213	p = 0,231	p = 0,338	p = 0,005	p = 0,164
	3 Tage	p = 0,206	p = 0,895	p = 0,407	p = 0,023	p = 0,154
	1 Woche	p = 0,843	p = 0,792	p < 0,001	p = 0,766	p = 0,129
	2 Wochen	p = 0,187	p = 0,356	p = 0,268	p = 0,355	p = 0,075
	4 Wochen	p = 0,888	p = 0,398	p = 0,588	p = 0,777	p = 0,673
	8 Wochen	p = 0,147	p = 0,895	p = 0,028	p = 0,003	p = 0,843
	16 Wochen	p = 0,553	p = 0,895	p = 0,370	p = 0,766	p = 0,048
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,057	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
1 Tag	trocken	p = 0,213	p = 0,231	p = 0,338	p = 0,005	p = 0,164
	3 Tage	p = 0,558	p = 0,255	p = 0,597	p = 0,691	p = 0,038
	1 Woche	p = 0,128	p = 0,290	p < 0,001	p = 0,132	p = 0,010
	2 Wochen	p = 0,899	p = 0,010	p = 0,988	p = 0,007	p = 0,933
	4 Wochen	p = 0,178	p = 0,051	p = 0,174	p = 0,012	p = 0,418
	8 Wochen	p = 0,611	p = 0,128	p = 0,007	p = 0,865	p = 0,169
	16 Wochen	p = 0,525	p = 0,083	p = 0,892	p = 0,162	p = 0,433
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,500	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
3 Tage	trocken	p = 0,206	p = 0,895	p = 0,407	p = 0,023	p = 0,154
	1 Tag	p = 0,558	p = 0,255	p = 0,597	p = 0,691	p = 0,038
	1 Woche	p = 0,114	p = 0,889	p < 0,001	p = 0,163	p = 0,642
	2 Wochen	p = 0,516	p = 0,178	p = 0,879	p = 0,026	p = 0,012
	4 Wochen	p = 0,139	p = 0,490	p = 0,203	p = 0,026	p = 0,217
	8 Wochen	p = 0,963	p = 0,853	p = 0,021	p = 0,561	p = 0,430
	16 Wochen	p = 0,353	p = 0,642	p = 0,919	p = 0,246	p = 0,018
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,114	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
1 Woche	trocken	p = 0,843	p = 0,792	p < 0,001	p = 0,766	p = 0,129
	1 Tag	p = 0,128	p = 0,290	p < 0,001	p = 0,132	p = 0,010
	3 Tage	p = 0,114	p = 0,889	p < 0,001	p = 0,163	p = 0,642
	2 Wochen	p = 0,166	p = 0,119	p < 0,001	p = 0,166	p = 0,002
	4 Wochen	p = 1,000	p = 0,295	p = 0,002	p = 0,644	p = 0,074
	8 Wochen	p = 0,083	p = 0,729	p = 0,099	p = 0,105	p = 0,149
	16 Wochen	p = 0,644	p = 0,356	p < 0,001	p = 0,931	p = 0,021
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,124	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
2 Wochen	trocken	p = 0,187	p = 0,356	p = 0,268	p = 0,355	p = 0,075
	1 Tag	p = 0,899	p = 0,010	p = 0,988	p = 0,007	p = 0,933
	3 Tage	p = 0,516	p = 0,178	p = 0,879	p = 0,026	p = 0,012
	1 Woche	p = 0,166	p = 0,119	p < 0,001	p = 0,166	p = 0,002
	4 Wochen	p = 0,140	p = 0,498	p = 0,201	p = 0,371	p = 0,176
	8 Wochen	p = 0,644	p = 0,166	p = 0,008	p = 0,009	p = 0,094
	16 Wochen	p = 0,603	p = 0,544	p = 0,934	p = 0,285	p = 0,326
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,008	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
4 Wochen	trocken	p = 0,888	p = 0,398	p = 0,588	p = 0,777	p = 0,673
	1 Tag	p = 0,178	p = 0,051	p = 0,174	p = 0,012	p = 0,418
	3 Tage	p = 0,139	p = 0,490	p = 0,203	p = 0,026	p = 0,217
	1 Woche	p = 1,000	p = 0,295	p = 0,002	p = 0,644	p = 0,074
	2 Wochen	p = 0,140	p = 0,498	p = 0,201	p = 0,371	p = 0,176
	8 Wochen	p = 0,110	p = 0,424	p = 0,149	p = 0,006	p = 0,758
	16 Wochen	p = 0,498	p = 0,902	p = 0,208	p = 0,781	p = 0,667
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,028	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
8 Wochen	trocken	p = 0,147	p = 0,895	p = 0,028	p = 0,003	p = 0,843
	1 Tag	p = 0,611	p = 0,128	p = 0,007	p = 0,865	p = 0,169
	3 Tage	p = 0,963	p = 0,853	p = 0,021	p = 0,561	p = 0,430
	1 Woche	p = 0,083	p = 0,729	p = 0,099	p = 0,105	p = 0,149
	2 Wochen	p = 0,644	p = 0,166	p = 0,008	p = 0,009	p = 0,094
	4 Wochen	p = 0,110	p = 0,424	p = 0,149	p = 0,006	p = 0,758
	16 Wochen	p = 0,356	p = 0,751	p = 0,009	p = 0,133	p = 0,453
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,049	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Tabelle X-3 / Teil A

b.w.

		Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch
16 Wochen	trocken	p = 0,553	p = 0,895	p = 0,370	p = 0,766	p = 0,048
	1 Tag	p = 0,525	p = 0,083	p = 0,892	p = 0,162	p = 0,433
	3 Tage	p = 0,353	p = 0,642	p = 0,919	p = 0,246	p = 0,018
	1 Woche	p = 0,644	p = 0,356	p < 0,001	p = 0,931	p = 0,021
	2 Wochen	p = 0,603	p = 0,544	p = 0,934	p = 0,285	p = 0,326
	4 Wochen	p = 0,498	p = 0,902	p = 0,208	p = 0,781	p = 0,667
	8 Wochen	p = 0,356	p = 0,751	p = 0,009	p = 0,133	p = 0,453
	32 Wochen	p < 0,001	p = 0,042	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	32 Wochen	trocken	p < 0,001	p = 0,057	p < 0,001	p < 0,001
1 Tag		p < 0,001	p = 0,500	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
3 Tage		p < 0,001	p = 0,114	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
1 Woche		p < 0,001	p = 0,124	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
2 Wochen		p < 0,001	p = 0,008	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
4 Wochen		p < 0,001	p = 0,028	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
8 Wochen		p < 0,001	p = 0,049	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
16 Wochen		p < 0,001	p = 0,042	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Tabelle X-3 / Teil B

Test auf signifikante Unterschiede der Testdaten der Bionx-Pins® im Tierversuch zwischen den Beobachtungszeiträumen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ ist angegeben. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

		Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch
trocken	1 Tag	p = 0,001	p = 0,009	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,009
	3 Tage	p = 0,001	p = 0,005	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,030
	1 Woche	p = 0,001	p = 0,003	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,001
	2 Wochen	p = 0,001	p = 0,023	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,039
	4 Wochen	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,030
	8 Wochen	p = 0,002	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,066
	16 Wochen	p = 0,001	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,003
	32 Wochen	p = 0,001	p = 0,013	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,013
1 Tag	trocken	p = 0,001	p = 0,009	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,009
	3 Tage	p = 0,006	p = 0,423	p = 0,488	p = 0,008	p = 0,108
	1 Woche	p = 0,010	p = 0,055	p = 0,273	p = 0,092	p = 0,037
	2 Wochen	p = 0,749	p = 0,749	p = 0,273	p = 0,574	p = 0,748
	4 Wochen	p = 0,010	p = 0,037	p = 0,225	p = 0,037	p = 0,574
	8 Wochen	p = 0,100	p = 0,068	p = 0,114	p = 0,100	p = 0,583
	16 Wochen	p = 0,004	p = 0,004	p = 0,028	p = 0,004	p = 0,423
	32 Wochen	p = 0,004	p = 1,000	p = 0,008	p = 0,004	p = 0,054
3 Tage	trocken	p = 0,001	p = 0,005	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,030
	1 Tag	p = 0,006	p = 0,423	p = 0,488	p = 0,008	p = 0,108
	1 Woche	p = 0,631	p = 0,200	p = 0,204	p = 0,470	p = 0,422
	2 Wochen	p = 0,025	p = 0,200	p = 0,564	p = 0,037	p = 0,054
	4 Wochen	p = 0,337	p = 0,078	p = 0,433	p = 0,200	p = 0,226
	8 Wochen	p = 0,100	p = 0,045	p = 0,323	p = 0,100	p = 0,855
	16 Wochen	p = 0,010	p = 0,004	p = 0,184	p = 0,010	p = 0,748
	32 Wochen	p = 0,010	p = 0,873	p = 0,007	p = 0,013	p = 0,078
1 Woche	trocken	p = 0,001	p = 0,003	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,001
	1 Tag	p = 0,010	p = 0,055	p = 0,273	p = 0,092	p = 0,037
	3 Tage	p = 0,631	p = 0,200	p = 0,204	p = 0,470	p = 0,422
	2 Wochen	p = 0,055	p = 0,037	p = 0,083	p = 0,078	p = 0,025
	4 Wochen	p = 0,337	p = 0,810	p = 0,119	p = 0,200	p = 0,109
	8 Wochen	p = 0,715	p = 0,273	p = 0,065	p = 0,584	p = 0,583
	16 Wochen	p = 0,109	p = 0,025	p = 0,006	p = 0,150	p = 0,521
	32 Wochen	p = 0,055	p = 0,423	p = 0,002	p = 0,065	p = 0,109

Tabelle X-4 / Teil A

b.w.

	Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch	
2 Wochen	trocken	p = 0,001	p = 0,023	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,039
	1 Tag	p = 0,749	p = 0,749	p = 0,273	p = 0,574	p = 0,748
	3 Tage	p = 0,025	p = 0,200	p = 0,564	p = 0,037	p = 0,054
	1 Woche	p = 0,055	p = 0,037	p = 0,083	p = 0,078	p = 0,025
	4 Wochen	p = 0,109	p = 0,025	p = 0,644	p = 0,261	p = 0,262
	8 Wochen	p = 0,100	p = 0,068	p = 0,598	p = 0,100	p = 0,522
	16 Wochen	p = 0,004	p = 0,005	p = 0,299	p = 0,004	p = 0,337
	32 Wochen	p = 0,004	p = 0,749	p = 0,018	p = 0,004	p = 0,037
4 Wochen	trocken	p = 0,001	p = 0,002	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,030
	1 Tag	p = 0,010	p = 0,037	p = 0,225	p = 0,037	p = 0,574
	3 Tage	p = 0,337	p = 0,078	p = 0,433	p = 0,200	p = 0,226
	1 Woche	p = 0,337	p = 0,810	p = 0,119	p = 0,200	p = 0,109
	2 Wochen	p = 0,109	p = 0,025	p = 0,644	p = 0,261	p = 0,262
	8 Wochen	p = 0,100	p = 0,361	p = 0,947	p = 0,100	p = 0,715
	16 Wochen	p = 0,004	p = 0,030	p = 0,419	p = 0,004	p = 0,749
	32 Wochen	p = 0,004	p = 0,337	p = 0,039	p = 0,004	p = 0,055
8 Wochen	trocken	p = 0,002	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,066
	1 Tag	p = 0,100	p = 0,068	p = 0,114	p = 0,100	p = 0,583
	3 Tage	p = 0,100	p = 0,045	p = 0,323	p = 0,100	p = 0,855
	1 Woche	p = 0,715	p = 0,273	p = 0,065	p = 0,584	p = 0,583
	2 Wochen	p = 0,100	p = 0,068	p = 0,598	p = 0,100	p = 0,522
	4 Wochen	p = 0,100	p = 0,361	p = 0,947	p = 0,100	p = 0,715
	16 Wochen	p = 0,584	p = 0,855	p = 0,510	p = 0,855	p = 0,855
	32 Wochen	p = 0,584	p = 0,100	p = 0,025	p = 0,584	p = 0,100
16 Wochen	trocken	p = 0,001	p = 0,001	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,003
	1 Tag	p = 0,004	p = 0,004	p = 0,028	p = 0,004	p = 0,423
	3 Tage	p = 0,010	p = 0,004	p = 0,184	p = 0,010	p = 0,748
	1 Woche	p = 0,109	p = 0,025	p = 0,006	p = 0,150	p = 0,521
	2 Wochen	p = 0,004	p = 0,005	p = 0,299	p = 0,004	p = 0,337
	4 Wochen	p = 0,004	p = 0,030	p = 0,419	p = 0,004	p = 0,749
	8 Wochen	p = 0,584	p = 0,855	p = 0,510	p = 0,855	p = 0,855
	32 Wochen	p = 1,000	p = 0,010	p = 0,133	p = 0,575	p = 0,150
32 Wochen	trocken	p = 0,001	p = 0,013	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,013
	1 Tag	p = 0,004	p = 1,000	p = 0,008	p = 0,004	p = 0,054
	3 Tage	p = 0,010	p = 0,873	p = 0,007	p = 0,013	p = 0,078
	1 Woche	p = 0,055	p = 0,423	p = 0,002	p = 0,065	p = 0,109
	2 Wochen	p = 0,004	p = 0,749	p = 0,018	p = 0,004	p = 0,037
	4 Wochen	p = 0,004	p = 0,337	p = 0,039	p = 0,004	p = 0,055
	8 Wochen	p = 0,584	p = 0,100	p = 0,025	p = 0,584	p = 0,100
	16 Wochen	p = 1,000	p = 0,010	p = 0,133	p = 0,575	p = 0,150

Tabelle X-4 / Teil B

Test auf signifikante Unterschiede der Testdaten bestrahlter CB-Pins im Tierversuch zwischen den Beobachtungszeiträumen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ ist angegeben. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

	Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch	
trocken	1 Tag	p = 0,033	p = 0,594	p = 0,907	p = 0,109	p = 0,477
	3 Tage	p = 0,002	p = 0,178	p = 0,586	p = 0,002	p = 0,391
	1 Woche	p = 0,002	p = 0,158	p = 0,259	p = 0,010	p = 0,448
	2 Wochen	p = 0,159	p = 0,192	p = 0,022	p = 0,091	p = 0,448
	4 Wochen	p = 0,002	p = 0,129	p = 0,016	p = 0,275	p = 0,051
	8 Wochen	p = 0,001	p = 0,051	p = 0,087	p = 0,913	p = 0,193
	16 Wochen	p = 0,001	p = 0,051	p = 0,009	p = 0,091	p = 0,002
	32 Wochen	p = 0,002	p = 0,020	p < 0,001	p = 0,002	p = 0,002
1 Tag	trocken	p = 0,033	p = 0,594	p = 0,907	p = 0,109	p = 0,477
	3 Tage	p = 0,040	p = 0,079	p = 0,352	p = 0,186	p = 0,242
	1 Woche	p = 0,071	p = 0,093	p = 0,421	p = 0,650	p = 0,366
	2 Wochen	p = 0,439	p = 0,039	p = 0,062	p = 0,014	p = 1,000
	4 Wochen	p = 0,156	p = 0,039	p = 0,025	p = 0,399	p = 0,053
	8 Wochen	p = 0,071	p = 0,002	p = 0,204	p = 0,068	p = 0,245
	16 Wochen	p = 0,020	p = 0,002	p = 0,010	p = 0,400	p = 0,003
	32 Wochen	p = 0,003	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,003	p = 0,003
3 Tage	trocken	p = 0,002	p = 0,178	p = 0,586	p = 0,002	p = 0,391
	1 Tag	p = 0,040	p = 0,079	p = 0,352	p = 0,186	p = 0,242
	1 Woche	p = 0,144	p = 0,927	p = 0,954	p = 0,081	p = 1,000
	2 Wochen	p = 0,006	p = 0,464	p = 0,686	p = 0,006	p = 0,273
	4 Wochen	p = 0,855	p = 0,465	p = 0,326	p = 0,006	p = 0,201
	8 Wochen	p = 0,045	p = 0,100	p = 0,729	p = 0,006	p = 0,584
	16 Wochen	p = 0,201	p = 0,273	p = 0,119	p = 0,010	p = 0,018
	32 Wochen	p = 0,009	p = 0,175	p < 0,001	p = 0,009	p = 0,009
1 Woche	trocken	p = 0,002	p = 0,158	p = 0,259	p = 0,010	p = 0,448
	1 Tag	p = 0,071	p = 0,093	p = 0,421	p = 0,650	p = 0,366
	3 Tage	p = 0,144	p = 0,927	p = 0,954	p = 0,081	p = 1,000
	2 Wochen	p = 0,010	p = 0,423	p = 0,273	p = 0,006	p = 0,423
	4 Wochen	p = 0,749	p = 0,522	p = 0,094	p = 0,125	p = 0,337
	8 Wochen	p = 1,000	p = 0,150	p = 0,729	p = 0,008	p = 0,575
	16 Wochen	p = 0,037	p = 0,150	p = 0,065	p = 0,197	p = 0,010
	32 Wochen	p = 0,006	p = 0,144	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
2 Wochen	trocken	p = 0,159	p = 0,192	p = 0,022	p = 0,091	p = 0,448
	1 Tag	p = 0,439	p = 0,039	p = 0,062	p = 0,014	p = 1,000
	3 Tage	p = 0,006	p = 0,464	p = 0,686	p = 0,006	p = 0,273
	1 Woche	p = 0,010	p = 0,423	p = 0,273	p = 0,006	p = 0,423
	4 Wochen	p = 0,016	p = 0,748	p = 0,356	p = 0,025	p = 0,078
	8 Wochen	p = 0,006	p = 1,000	p = 0,419	p = 0,077	p = 0,337
	16 Wochen	p = 0,004	p = 0,521	p = 0,149	p = 0,015	p = 0,006
	32 Wochen	p = 0,006	p = 0,272	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
4 Wochen	trocken	p = 0,002	p = 0,129	p = 0,016	p = 0,275	p = 0,051
	1 Tag	p = 0,156	p = 0,039	p = 0,025	p = 0,399	p = 0,053
	3 Tage	p = 0,855	p = 0,465	p = 0,326	p = 0,006	p = 0,201
	1 Woche	p = 0,749	p = 0,522	p = 0,094	p = 0,125	p = 0,337
	2 Wochen	p = 0,016	p = 0,748	p = 0,356	p = 0,025	p = 0,078
	8 Wochen	p = 0,522	p = 0,520	p = 0,225	p = 0,224	p = 0,423
	16 Wochen	p = 0,337	p = 0,522	p = 0,299	p = 0,574	p = 0,055
	32 Wochen	p = 0,006	p = 0,201	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
8 Wochen	trocken	p = 0,001	p = 0,051	p = 0,087	p = 0,913	p = 0,193
	1 Tag	p = 0,071	p = 0,002	p = 0,204	p = 0,068	p = 0,245
	3 Tage	p = 0,045	p = 0,100	p = 0,729	p = 0,006	p = 0,584
	1 Woche	p = 1,000	p = 0,150	p = 0,729	p = 0,008	p = 0,575
	2 Wochen	p = 0,006	p = 1,000	p = 0,419	p = 0,077	p = 0,337
	4 Wochen	p = 0,522	p = 0,520	p = 0,225	p = 0,224	p = 0,423
	16 Wochen	p = 0,010	p = 0,873	p = 0,133	p = 0,030	p = 0,016
	32 Wochen	p = 0,006	p = 0,584	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006

Tabelle X-5 / Teil A

b.w.

	Biegefestigkeit	E-Modul	Scherfestigkeit	Maximalkraft beim Bruch	Durchbiegung beim Bruch	
16 Wochen	trocken	p = 0,001	p = 0,051	p = 0,009	p = 0,091	p = 0,002
	1 Tag	p = 0,020	p = 0,002	p = 0,010	p = 0,400	p = 0,003
	3 Tage	p = 0,201	p = 0,273	p = 0,119	p = 0,010	p = 0,018
	1 Woche	p = 0,037	p = 0,150	p = 0,065	p = 0,197	p = 0,010
	2 Wochen	p = 0,004	p = 0,521	p = 0,149	p = 0,015	p = 0,006
	4 Wochen	p = 0,337	p = 0,522	p = 0,299	p = 0,574	p = 0,055
	8 Wochen	p = 0,010	p = 0,873	p = 0,133	p = 0,030	p = 0,016
	32 Wochen	p = 0,006	p = 0,584	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
	32 Wochen	trocken	p = 0,002	p = 0,020	p < 0,001	p = 0,002
1 Tag		p = 0,003	p = 0,003	p < 0,001	p = 0,003	p = 0,003
3 Tage		p = 0,009	p = 0,175	p < 0,001	p = 0,009	p = 0,009
1 Woche		p = 0,006	p = 0,144	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
2 Wochen		p = 0,006	p = 0,272	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
4 Wochen		p = 0,006	p = 0,201	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
8 Wochen		p = 0,006	p = 0,584	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006
16 Wochen		p = 0,006	p = 0,584	p < 0,001	p = 0,006	p = 0,006

Tabelle X-5 / Teil B

Test auf signifikante Unterschiede der Testdaten der Polypins® im Tierversuch zwischen den Beobachtungszeiträumen vom Trockenzustand bis zum Zeitpunkt von zweiunddreißig Wochen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ ist angegeben. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
1)	<i>Testdaten ohne Implantation</i>				
Anzahl	n = 8				n = 16
Mittelwert	47,13	0,61	14057,68	322,32	91,42
Standardabw.	8,45	0,08	1095,35	55,16	23,88
Ci 95%	40,07 - 54,20	0,54 - 0,68	13141,94 - 14973,42	276,2 - 368,44	78,70 - 104,15
Median	45,76	0,59	14172,47	309,26	86,47
Min.	38,10	0,53	12497,19	264,39	55,00
Max.	62,65	0,78	15591,14	425,93	128,05
2)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 1 Tag</i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	32,34	1,00	10217,26	212,03	68,32
Standardabw.	5,51	0,19	1401,79	34,18	16,13
Ci 95%	28,84 - 35,84	0,87 - 1,12	9326,61 - 11107,02	190,31 - 233,75	61,51 - 75,13
Median	31,23	0,96	10073,60	203,34	67,20
Min.	24,75	0,76	8292,60	161,19	45,67
Max.	41,83	1,39	12713,57	266,30	115,19
3)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 3 Tagen</i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	35,46	1,13	10516,49	228,94	91,11
Standardabw.	4,41	0,33	1458,88	33,41	22,50
Ci 95%	32,66 - 38,26	0,92 - 1,34	9589,56 - 11443,42	207,72 - 250,17	81,61 - 100,61
Median	36,33	1,15	10451,27	232,40	97,83
Min.	25,73	0,65	7658,06	156,63	41,68
Max.	42,03	1,74	13267,25	292,11	125,70
4)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 1 Woche</i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	31,68	0,99	9853,88	201,45	83,14
Standardabw.	3,68	0,20	997,64	23,40	17,10
Ci 95%	29,34 - 34,03	0,87 - 1,12	9220,01 - 10487,75	186,58 - 216,32	75,92 - 90,36
Median	32,60	0,95	9461,45	207,24	81,45
Min.	25,73	0,78	8785,09	165,04	50,96
Max.	37,12	1,44	11577,27	237,49	120,10
5)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 2 Wochen</i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	30,96	0,93	8092,28	184,77	72,60
Standardabw.	3,60	0,17	2383,62	40,62	14,42
Ci 95%	28,68 - 33,25	0,82 - 1,04	6577,80 - 9606,75	158,96 - 210,58	66,52 - 78,69
Median	29,56	0,90	9022,82	194,95	68,54
Min.	26,32	0,65	4030,54	110,82	51,15
Max.	36,14	1,14	10996,15	234,71	99,39
6)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 4 Wochen</i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	29,10	0,89	7687,70	173,43	66,68
Standardabw.	5,91	0,21	2231,99	37,14	19,09
Ci 95%	25,34 - 32,86	0,76 - 1,02	6269,56 - 9105,84	149,83 - 197,03	58,62 - 74,73
Median	29,07	0,82	7872,77	170,94	63,11
Min.	16,30	0,64	3722,06	106,41	35,78
Max.	39,67	1,37	10973,04	255,10	100,02
7)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 8 Wochen</i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	25,07	1,04	8073,90	165,08	70,30
Standardabw.	7,08	0,27	1645,48	41,25	17,17
Ci 95%	20,58 - 29,57	0,87 - 1,21	7028,41 - 9119,39	138,88 - 191,29	63,05 - 77,55
Median	24,84	1,00	7742,35	163,84	70,05
Min.	12,77	0,67	5572,65	93,79	39,89
Max.	36,53	1,52	10488,76	230,24	104,10

Tabelle X-6 / Teil A

b.w.

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
8)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>16 Wochen</u>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	22,04	1,17	7487,82	152,85	60,32
Standardabw.	6,77	0,30	1275,18	37,77	16,31
Ci 95%	17,74 - 26,35	0,97 - 1,36	6677,60 - 8298,03	128,85 - 176,85	53,43 - 67,21
Median	23,27	1,10	8083,22	166,65	55,73
Min.	5,30	0,71	4460,82	55,62	33,62
Max.	29,85	1,63	9092,46	189,09	93,01
9)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>32 Wochen</u>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	13,89	1,01	7227,44	108,03	48,99
Standardabw.	9,17	0,23	2739,59	44,46	23,67
Ci 95%	7,33 - 20,44	0,85 - 1,18	5267,65 - 9187,23	76,22 - 139,83	38,50 - 59,49
Median	13,55	1,08	7119,47	105,51	47,42
Min.	3,34	0,63	4316,66	45,37	7,80
Max.	32,41	1,34	12412,84	200,23	105,22

Tabelle X-6 / Teil B

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der explorativen Datenanalyse ethylenoxidbehandelter CB-Pins.

Auflistung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Medians, des 95% Konfidenzintervalles, der Minimal- und Maximalwerte für die Bruchkraft, die Durchbiegung beim Bruch, den E-Modul, die Biege- und die Scherfestigkeit.

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
1)	Testdaten <u>ohne Implantation</u>				
Anzahl	n = 10				n = 20
Mittelwert	55,17	5,68	6042,29	300,93	196,63
Standardabw.	1,15	0,39	793,46	21,62	10,15
Ci 95%	54,35 - 55,99	5,40 - 5,96	5474,68 - 6609,90	285,46 - 316,40	191,88 - 201,38
Median	54,79	5,70	5918,97	298,47	195,84
Min.	53,81	4,98	4415,20	274,66	181,90
Max.	57,54	6,25	7031,33	330,68	214,31
2)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>1 Tag</u>				
Anzahl	n = 18				n = 36
Mittelwert	52,95	4,89	6552,19	289,55	191,29
Standardabw.	2,19	1,44	799,25	14,72	25,99
Ci 95%	51,86 - 54,04	4,18 - 5,61	6154,73 - 6949,65	282,23 - 296,87	182,50 - 200,08
Median	53,13	4,73	6453,79	286,53	195,15
Min.	49,10	2,47	5439,58	269,51	128,33
Max.	56,56	6,85	8153,07	318,57	248,54
3)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>3 Tagen</u>				
Anzahl	n = 16				n = 31
Mittelwert	52,70	5,98	6259,29	287,78	177,64
Standardabw.	3,54	1,00	1140,23	31,50	49,38
Ci 95%	50,82 - 54,59	5,44 - 6,51	5651,70 - 6866,88	271,00 - 304,57	159,53 - 195,75
Median	52,44	6,00	6037,66	283,91	193,16
Min.	45,96	3,81	4397,00	236,21	22,54
Max.	59,11	7,71	9193,92	362,02	246,48
4)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>1 Woche</u>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	54,35	6,26	6201,57	298,64	215,83
Standardabw.	2,71	0,90	687,02	16,76	17,37
Ci 95%	52,63 - 56,07	5,69 - 6,83	5765,06 - 6638,09	287,99 - 309,29	208,49 - 223,16
Median	55,09	6,55	6277,73	299,41	212,43
Min.	48,70	4,96	5111,65	266,55	192,67
Max.	58,72	7,48	7552,95	322,24	255,44

Tabelle X-7 / Teil A

b.w.

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
5)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>2 Wochen</u></i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	55,79	4,92	5824,33	288,70	185,77
Standardabw.	2,78	0,93	333,65	14,33	35,05
Ci 95%	54,02 - 57,56	4,33 - 5,51	5612,34 - 6036,32	279,60 - 297,81	170,97 - 200,57
Median	56,47	4,84	5785,86	289,32	191,13
Min.	50,28	3,79	5372,21	264,99	76,89
Max.	60,88	6,39	6278,67	309,10	237,52
6)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>4 Wochen</u></i>				
Anzahl	n = 11				n = 24
Mittelwert	55,20	5,41	5936,34	300,43	199,89
Standardabw.	1,65	1,05	499,26	21,91	15,46
Ci 95%	54,09 - 56,32	4,71 - 6,12	5600,93 - 6271,75	285,71 - 315,15	193,37 - 206,42
Median	54,79	5,50	6135,30	298,84	197,06
Min.	51,85	3,97	5247,08	265,71	178,55
Max.	58,52	6,68	6644,62	334,40	229,69
7)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>8 Wochen</u></i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	52,68	5,61	6121,03	285,12	207,07
Standardabw.	2,55	1,12	625,00	19,31	15,88
Ci 95%	51,06 - 54,30	4,90 - 6,33	5723,92 - 6518,14	272,85 - 297,39	200,37 - 213,78
Median	53,13	5,53	5954,73	284,46	205,42
Min.	45,56	3,84	5335,15	242,38	186,63
Max.	55,78	7,29	7558,28	319,69	238,72
8)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>16 Wochen</u></i>				
Anzahl	n = 12				n = 24
Mittelwert	54,06	5,24	6064,83	294,59	180,67
Standardabw.	3,44	0,72	639,96	25,36	42,02
Ci 95%	51,87 - 56,24	4,79 - 5,70	5658,22 - 6471,44	278,47 - 310,70	162,93 - 198,41
Median	54,89	5,28	5989,86	294,41	195,53
Min.	47,13	4,01	5279,90	247,81	91,98
Max.	57,54	6,69	7411,64	340,69	231,33
9)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>32 Wochen</u></i>				
Anzahl	n = 11				n = 20
Mittelwert	34,83	2,24	6774,12	184,64	114,46
Standardabw.	4,68	0,28	841,81	29,29	22,14
Ci 95%	31,69 - 37,97	2,05 - 2,43	6208,59 - 7339,66	164,96 - 204,32	104,10 - 124,83
Median	34,56	2,17	6687,45	179,60	116,29
Min.	28,08	1,89	5405,76	145,92	76,28
Max.	42,62	2,76	8000,10	229,97	149,64

Tabelle X-7 / Teil B

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der explorativen Datenanalyse der Bionx-Pins® (siehe auch Erläuterungen zur Tabelle X-6).

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
1)	<i>Testdaten ohne Implantation</i>				
Anzahl	n = 10				n = 20
Mittelwert	44,62	0,56	14092,38	312,63	78,45
Standardabw.	6,11	0,08	1485,96	44,64	18,38
Ci 95%	40,25 - 48,99	0,50 - 0,62	13029,39 - 15155,37	280,70 - 344,56	69,85 - 87,05
Median	44,78	0,55	14464,43	308,34	78,25
Min.	36,73	0,45	11055,58	249,68	31,62
Max.	55,97	0,67	16102,43	390,42	109,02
2)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 1 Tag</i>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	28,02	0,45	11774,08	192,50	55,10
Standardabw.	1,10	0,04	860,19	8,45	9,87
Ci 95%	26,86 - 29,17	0,40 - 0,49	10871,37 - 12676,80	183,64 - 201,37	48,83 - 61,37
Median	28,48	0,45	11488,93	196,10	57,05
Min.	26,12	0,39	10692,15	175,78	31,18
Max.	29,07	0,48	13004,04	197,61	70,36
3)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 3 Tagen</i>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	25,01	0,46	11511,83	164,94	54,74
Standardabw.	1,63	0,18	960,56	11,25	13,54
Ci 95%	23,29 - 26,72	0,27 - 0,66	10503,78 - 12519,88	153,13 - 176,75	46,14 - 63,34
Median	25,24	0,40	11031,16	164,58	51,28
Min.	22,59	0,37	10772,22	148,93	37,06
Max.	27,10	0,83	12915,35	178,72	82,02
4)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 1 Woche</i>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	23,53	0,39	10837,40	157,90	59,85
Standardabw.	3,97	0,03	1125,82	26,66	10,09
Ci 95%	19,37 - 27,70	0,36 - 0,43	9655,92 - 12018,88	129,93 - 185,88	53,43 - 66,26
Median	22,39	0,39	10520,56	154,38	58,40
Min.	19,84	0,36	9716,42	130,14	43,62
Max.	29,07	0,45	12929,14	191,67	76,87
5)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 2 Wochen</i>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	27,95	0,48	12101,00	188,26	51,47
Standardabw.	2,30	0,11	1158,39	16,73	10,78
Ci 95%	25,54 - 30,37	0,36 - 0,60	10885,34 - 13316,66	170,70 - 205,81	44,62 - 58,32
Median	27,99	0,44	11722,57	190,31	51,19
Min.	25,33	0,42	11223,16	162,90	34,30
Max.	31,82	0,71	14319,97	208,74	68,81
6)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 4 Wochen</i>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	26,48	0,64	10599,76	172,88	51,28
Standardabw.	1,54	0,56	925,70	10,12	16,93
Ci 95%	24,87 - 28,09	0,06 - 1,22	9628,30 - 11571,22	162,26 - 183,49	40,52 - 62,04
Median	26,42	0,42	10489,91	170,26	45,78
Min.	24,55	0,37	9329,74	161,07	28,12
Max.	28,28	1,78	12118,96	190,31	85,27
7)	<i>Testdaten nach einem Implantationszeitraum von 8 Wochen</i>				
Anzahl	n = 5				n = 10
Mittelwert	21,68	0,59	9505,97	145,56	49,33
Standardabw.	7,43	0,44	1964,84	44,90	10,16
Ci 95%	12,46 - 30,91	0,05 - 1,13	7066,30 - 11945,63	89,81 - 201,31	42,06 - 56,60
Median	21,21	0,43	8712,12	138,46	46,14
Min.	12,57	0,35	7691,43	89,04	35,78
Max.	33,19	1,37	12343,07	214,50	69,08

Tabelle X-8 / Teil A

b.w.

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
8)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>16 Wochen</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	19,08	0,42	8972,52	127,49	45,67
Standardabw.	3,88	0,07	1233,04	23,82	12,69
Ci 95%	15,02 - 23,15	0,35 - 0,49	7678,53 - 10266,52	102,49 - 152,49	37,60 - 53,73
Median	19,25	0,42	9106,24	126,35	45,03
Min.	13,94	0,32	6967,10	91,49	25,26
Max.	23,17	0,51	10627,70	154,37	70,94
9)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>32 Wochen</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	19,51	0,37	11672,01	128,11	36,41
Standardabw.	3,65	0,11	1677,64	20,78	17,18
Ci 95%	15,68 - 23,34	0,25 - 0,49	9911,44 - 13432,58	106,30 - 149,92	25,50 - 47,33
Median	18,95	0,34	11723,35	123,41	33,77
Min.	13,94	0,28	9847,16	100,86	9,41
Max.	23,76	0,59	14223,94	154,35	69,27

Tabelle X-8 / Teil B

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der explorativen Datenanalyse der bestrahlten CB-Pins (siehe auch Erläuterungen zur Tabelle X-6).

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
1)	Testdaten <u>ohne Implantation</u>				
Anzahl	n = 10				n = 20
Mittelwert	22,90	1,67	3094,19	113,55	47,12
Standardabw.	1,18	0,17	412,69	5,60	5,25
Ci 95%	22,05 - 23,75	1,54 - 1,79	2798,97 - 3389,41	109,54 - 117,55	44,66 - 49,57
Median	22,88	1,67	3259,43	114,57	45,50
Min.	21,21	1,42	2228,41	103,79	39,78
Max.	24,55	2,01	3480,27	121,24	56,67
2)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>1 Tag</u>				
Anzahl	n = 8				n = 18
Mittelwert	20,30	2,22	3242,86	101,48	47,50
Standardabw.	4,06	1,12	223,39	19,07	7,89
Ci 95%	16,90 - 23,70	1,28 - 3,16	3056,10 - 3429,62	85,53 - 117,42	43,57 - 51,42
Median	21,60	1,73	3175,21	105,68	48,07
Min.	11,19	1,34	3007,41	57,36	34,84
Max.	24,35	4,47	3564,48	117,01	62,62
3)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>3 Tagen</u>				
Anzahl	n = 5				n = 12
Mittelwert	19,87	1,65	2958,44	93,44	44,34
Standardabw.	0,58	0,32	255,53	2,41	9,97
Ci 95%	19,16 - 20,59	1,25 - 2,05	2641,16 - 3275,72	90,46 - 96,43	38,01 - 50,68
Median	19,64	1,56	2899,52	93,49	45,97
Min.	19,44	1,36	2623,94	90,91	31,59
Max.	20,82	2,20	3313,23	97,13	60,28
4)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>1 Woche</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	21,05	1,70	2974,14	96,94	44,95
Standardabw.	1,27	0,44	246,98	6,84	6,91
Ci 95%	19,71 - 22,38	1,24 - 2,16	2714,95 - 3233,33	89,77 - 104,11	40,56 - 49,35
Median	21,21	1,58	2999,91	96,73	43,59
Min.	18,85	1,36	2639,79	85,43	36,86
Max.	22,78	2,55	3291,83	105,09	57,30

Tabelle X-9 / Teil A

b.w.

	Drei-Punkt-Biegeversuch				Scherversuch
	Bruchkraft	Durchbiegung beim Bruch	E-Modul	Biegefestigkeit	Scherfestigkeit
	(N)	(mm)	(Nmm²)	(Nmm²)	(Nmm²)
5)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>2 Wochen</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	23,90	1,80	2762,70	108,97	42,67
Standardabw.	1,00	0,38	526,16	6,47	7,91
Ci 95%	22,85 - 24,95	1,40 - 2,20	2210,53 - 3314,88	102,18 - 115,76	37,65 - 47,70
Median	24,16	1,72	2757,05	108,49	39,15
Min.	22,19	1,35	1854,02	98,78	34,69
Max.	25,00	2,50	3453,11	116,88	62,24
6)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>4 Wochen</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	22,26	1,46	2871,95	95,06	40,40
Standardabw.	1,09	0,20	308,31	9,34	7,71
Ci 95%	21,12 - 23,40	1,25 - 1,67	2548,39 - 3195,50	85,26 - 104,86	35,50 - 45,30
Median	22,29	1,45	2909,72	93,54	37,17
Min.	21,01	1,19	2503,68	84,97	30,40
Max.	23,76	1,78	3294,70	106,96	53,22
7)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>8 Wochen</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	22,98	1,54	2756,17	97,16	43,39
Standardabw.	0,69	0,24	156,18	2,59	6,72
Ci 95%	22,25 - 23,70	1,30 - 1,79	2592,26 - 2920,07	94,45 - 99,87	39,13 - 47,66
Median	22,98	1,46	2824,21	97,63	42,85
Min.	21,80	1,33	2546,29	93,26	31,40
Max.	23,76	1,88	2927,95	100,78	55,85
8)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>16 Wochen</u>				
Anzahl	n = 6				n = 12
Mittelwert	21,96	1,21	2759,41	89,21	37,95
Standardabw.	0,81	0,18	144,64	5,18	8,98
Ci 95%	21,11 - 22,81	1,03 - 1,40	2607,62 - 2911,20	83,78 - 94,65	32,24 - 43,65
Median	22,19	1,18	2709,26	89,79	34,42
Min.	20,62	1,02	2606,68	81,62	27,57
Max.	22,78	1,52	2952,44	94,95	52,23
9)	Testdaten nach einem Implantationszeitraum von <u>32 Wochen</u>				
Anzahl	n = 5				n = 11
Mittelwert	6,76	0,24	2044,13	25,00	8,12
Standardabw.	2,28	0,11	1249,41	9,65	6,61
Ci 95%	3,93 - 9,58	0,10 - 0,37	492,78 - 3595,48	13,02 - 36,99	3,68 - 12,56
Median	6,87	0,23	2702,84	26,08	7,51
Min.	3,93	0,13	0,00	13,22	0,89
Max.	10,02	0,41	2926,45	38,97	23,42

Tabelle X-9 / Teil B

Tabellarische Darstellung der Ergebnisse der explorativen Datenanalyse der Polypins[®] (siehe auch Erläuterungen zur Tabelle X-6).

XI. Literaturverzeichnis

- (1) **Akkus O**, Rimnac CM
Fracture resistance of gamma radiation sterilized cortical bone allografts.
J Orthop Res (2001) 19: 927-934
- (2) **Arnold D**
Ethylenoxid-sterilisierte Bestandteile von Tierarzneimitteln.
Bekanntmachung über Zulassung und Registrierung von Tierarzneimitteln.
BAnz Nr. 181: 19047
- (3) **Aspenberg P**, Johnsson E, Thorngren KG
Dose-dependent reduction of bone inductive properties by ethylene oxide.
J Bone Joint Surg (1990) 72-B: 1036-1037
- (4) **Becker D**
Erhaltungsoperation bei Radiusköpfchenfraktur mittels Pinning mit dem resorbierbaren Material BIOFIX.
Handchirurgie (1988) 20: 157-159
- (5) **Berns T**, Hofmann C, Gotzen L
Festigkeitsuntersuchungen an Pins aus humaner Femurkortikalis.
Unfallchirurg (2001) 104: 64-68
- (6) **Bischoff CA**, Walden P
In: Liebigs Annalen der Chemie (1979): 46-48
U.S. Patent (1893) 2: 676 945
- (7) **Böhler N**, Obwegeser JA, Pastl K
Clinical results with screws made by homologous bone as an resorbable implant for the fixation of osteochondral fragments.
Effort (1997) 56: 168
- (8) **Böhler N**, Obwegeser JA, Pastl K
Die Anwendung homologer Knochenschrauben bei osteochondralen Defekten.
Kongressband DGOT (1997)
- (9) **Böstman O**, Mäkelä EA, Törmälä P, Rokkanen P
Transphyseal fracture fixation using biodegradable pins.
J Bone Joint Surg (1989) 71-B: 706-707
- (10) **Böstman O**, Hirvensalo E, Vainionpää S, Mäkelä A, Vihtonen K, Törmälä P, Rokkanen P
Anklefractures treated using biodegradable internal fixation.
Clin Orthop (1989) 238: 195-203

-
- (11) **Böstman O**, Hirvensalo E, Mäkinen J, Rokkanen P
Foreign-body reactions to the fracture fixation implants of biodegradable synthetic polymers.
J Bone Joint Surg (1990) 72-B: 592-596
- (12) **Böstman OM**
Current concepts review - Absorbable implants for the fixation of fractures.
J Bone Joint Surg (United States) (Jan 1991) 73(1): 148-153
- (13) **Böstman OM**, Pihlajamäki HK, Partio EK, Rokkanen PU
Clinical biocompatibility and degradation of polylactide screws in the ankle.
Clin Orthop (United States) (Nov 1995) 320: 101-109
- (14) **Böstman O**, Pihlajamäki H
Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review.
Biomaterials (2000) 21: 2615-2621
- (15) **Brand GK**, Buoen LC, Brand J
Multiphasic incidence of foreign-body-induced sarcomas.
Cancer Res (1976) 36: 3681-3683
- (16) **Bright RW**, Burstein AH
Material properties of preserved cortical bone.
Trans Orthop Res Soc (1978) 3: 210
- (17) **Bucholz RW**, Henry S, Henley MB
Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of fractures of the ankle.
J Bone Joint Surg (1994) 76-A: 319-324
- (18) **Burns A**, Varin J
Poly-L-lactic acid rod fixation results in foot surgery.
J Foot Ankle Surg (United States) (1998) 37(1): 37-41
- (19) **Carter DR**, Spengler DM
Mechanical properties and composition of cortical bone. Basic Science and Pathologie.
Clin Orthop (1978) 135: 192-217
- (20) **Claes LE**, Burri C, Kiefer H, Mutschler W
Die Refixierung von osteochondralen Fragmenten durch resorbierbare Stifte.
Unfallheilkunde (1985) 181: 300-303
- (21) **Claes LE**
Mechanical characterization of biodegradable implants.
Clin Mater (1992) 10(1-2): 41-46

-
- (22) **Cochran GvB**
Orthopädische Biomechanik.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1988)
- (23) **Cornu O**, Banse X, Docquier PL, Luyckx S, Delloye Ch
Effect of freeze-drying and gamma-irradiation on the mechanical properties of human cancellous bone.
J Orthop Res 18: 426-431
- (24) **Cutright DE**, Hunsuck EE
The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol (Jan 1972) 33(1): 28-34
- (25) **Daniels AU**, Chang MK, Andriano KP
Mechanical properties of biodegradable polymers and composites proposed for internal fixation of bone.
J Appl Biomater (United States) (1990) 1(1): 57-78
- (26) **Dávid A**, Eitenmüller J, von Oepen R, Müller D, Pommer A, Muhr G
Mechanische Festigkeit und chemische Stabilität von biodegradablen blockpolymerisiertem und spritzgegossenem Poly-L-Laktid in vitro.
+Unfallchirurg (1994) 97(5): 278-284
- (27) **DePuy Orthopädie GmbH** - a Johnson & Johnson company
BIONX – Bioresorbierbare Implantate.
Technische Informationen (1998)
- (28) **Dijkema ARA**, van der Elst M, Breederveld RS, Verspui G, Patka P, Haarman HJ
Surgical treatment of fracture-dislocations of the ankle joint with biodegradable implants: A prospective study.
J Trauma (1993) 34(1): 82-84
- (29) **Diringer H**, Braig RH
Infectivity of unconventional viruses in dura mater.
Lancet (1989 Feb) 25(1) (Issue 8635): 439-440 (Band 335)
- (30) **Dociu N**, Hein P
PDS, ein neues chirurgisches Nahtmaterial.
Ethicon OP-Forum (1981) 108: 4
- (31) **Doherty MJ**, Mollan RAB, Wilson DJ
Effect of ethylene oxide sterilization on human demineralized bone.
Biomaterials (1993) 14(13): 994-998
- (32) **Eitenmüller J**, Gerlach KL, Schmickal T, Muhr G
Semirigide Plattenosteosynthesen unter Verwendung absorbierbarer Polymere als temporäre Implantate. II. Tierexperimentelle Untersuchungen.
Chirurg (1987) 58: 831-839

-
- (33) **Eitenmüller J**, David A, Pommer A, Muhr G
Operative Behandlung von Sprunggelenksfrakturen mit biodegradablen Schrauben und Platten aus Poly-L-Laktid.
Chirurg (1996) 67: 413-418
- (34) **Elze P**, Schramm G, Vojtech G, Vojtech U
Biomechanische Belastungsprüfung von Schrauben aus Knochensubstanz verschiedener Konservierungsart.
Wiss Z Humboldt - Univ Berlin, Math-Nat R XXIII (1974): 179-182
- (35) **Elze P**, Schramm G
Gewebsreaktion implantierter Schrauben aus heteroplastischem Knochen und Knorpel im Kieferbereich. Klinische, röntgenologische, histologische, bio- und histochemische Untersuchungsergebnisse nach dreijähriger Beobachtungszeit.
Wiss Z Humboldt-Univ Berlin, Math-Nat R XXIII (1974) 23: 249-252
- (36) **Evans FG**, Lebow M
Regional differences in some of the physical properties of the human femur.
J App Physiol (1951) 3: 536-572
- (37) **Frazza EJ**, Schmitt EE
A new absorbable suture.
J Biomed Mater Res (United States) (1971) 5(2): 43-58
- (38) **Fridén T**, Rydholm U
Severe aseptic synovitis of the knee after biodegradable internal fixation – A case report.
Acta Orthop Scand (1992) 63(1): 94-97
- (39) **Gerngroß H**, Becker HP
BIOFIX
Resorbierbare Implantate für die Knochen- und Gelenkchirurgie – Entwicklungsstand, Klinik, Zukunft.
Springer Verlag (1994)
- (40) **Getter L**, Cutright DE, Bhaskar SN, Augsburg JK
Biodegradable intraosseous appliance in the treatment of mandibular fractures.
J Oral Surg (United States) (May 1972) 30(5): 344-348
- (41) **Gilding DK**, Reed AM
Biodegradable polymers for use in surgery—polyglycolic / poly(lacticacid) homo- and copolymers.
Polymer (1979) 20: 1459-1464
- (42) **Gongalski W**
Knochenheteroplastik.
Wiss Z Humboldt-Univ Berlin; Math-Nat R XXIII (1974): 271-273

-
- (43) **Grasser H**
Die Osteosynthese mit Knochenschrauben.
Dtsch Zahnärztl Z (1968) 23: 313-320
- (44) **Hallfeldt KKJ**, Kessler S, Puhmann, M, Mandelkow H, Schweiberer L
Der Einfluß verschiedener Sterilisationsverfahren auf die osteoinduktiven Eigenschaften demineralisierter Knochenmatrix.
Unfallchirurg (1992 Jul) 95(7): 313-318
- (45) **Hazama H**
Study of the torsional strength of the compact substance of human beings.
J Kyoto Pref Med Univ (1956) 60: 167-184
- (46) **Harms J**, Mäusle E
Biokompatibilität von Implantaten in der Orthopädie.
Hefte zur Unfallheilkunde 144, Springer, Berlin Heidelberg New York, (1980)
- (47) **Higgins NA**
Condensation polymers of hydroxyacetic acid.
U.S. Patent 2 676 945 (1954)
- (48) **Hirvensalo E**
Fracture fixation with biodegradable rods. Forty-one cases of severe ankle fractures.
Acta Orthop Scand (1989) 60: 601-606
- (49) **Hirvensalo E**, Böstman O, Rokkanen P
Absorbable polyglycolide pins in fixation of displaced fractures of the radial head.
Arch Orthop Trauma Surg (1990) 109(5): 258-261
- (50) **Hirvensalo E**, Böstman O, Partio E, Törmälä P, Rokkanen P
Fracture of the humeral capitellum fixed with absorbable polyglycolide pins. 1-year follow-up of 8 adults.
Acta Orthop Scand (1993) 64(1): 85-86
- (51) **Hofmann A**, Hofmann C, Gotzen L
Einfluß verschiedener Knochendesinfektions- und Sterilisationsverfahren auf die Osteoblastenfunktion. Eine vergleichende In-vitro-Studie.
Unfallchirurg (2000) 103: 380-388
- (52) **Hoffmann R**, Krettek C, Hetkämper A, Haas N, Tscherne H
Osteosynthese distaler Radiusfrakturen mit biodegradablen Frakturstiften – Zweijahresergebnisse.
Der Unfallchirurg (1992) 95: 99-105

-
- (53) **Hoffmann R**, Weiler A, Helling H-J, Krettek C, Rehm KE
Lokale Fremdkörperreaktionen auf biologisch abbaubare Implantate. Eine Klassifikation.
Der Unfallchirurg (1997) 100: 658-666
- (54) **Hommel H-J**
Knochen als Osteosynthesematerial.
Beitr Orthop (1967) 14: 571-574
- (55) **Hope PG**, Williamson DM, Coates CJ, Cole WG
Biodegradable pin fixation of elbow fractures in children. A randomised trial.
J Bone Joint Surg Br (1991) 73(6): 965-968
- (56) **Hoppert Th**, Pistner H, Stolte M, Mühling J
Sarkomauslösung durch resorbierbares Osteosynthesematerial bei der Ratte.
Eine vorläufige Mitteilung.
Z Orthop (1992) 130: 244-247
- (57) **Ignatius AA**, Claes LE
In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly (L, DL-lactide) and poly (L-lactide-co-glycolide).
++Biomaterials (1996) 17: 831-839
- (58) **Ignatius AA**, Betz O, Augat P, Claes LE
In vivo investigations on composites made of resorbable ceramics and poly(lactide) used as bone graft substitutes.
J Biomed Mater Res (2001) 58(6): 701-709
- (59) **Jahn R**, Diederichs D, Friedrich B
Resorbable implants and their use exemplified by fracture of the head of the radius.
Aktuell Trauma (1989) 19: 281-286
- (60) **Jerosch J**, Muchow H, Clahsen H
Über die Stabilität von humaner Kortikalis nach verschiedenen Konservierungs- und Sterilisationsverfahren.
Z Orthop (1991) 129: 295-301
- (61) **Jerosch J**, Granrath M, Clahsen H, Halm H
Einfluß verschiedener Rehydratationszeiten auf die Stabilität und den Wassergehalt von Knochentransplantaten nach Gefriertrocknung, Gammasterilisation und Fettextraktion.
Z Orthop (1994) 132: 335-341
- (62) **Johnson AL**, Shokry MM, Stein LE
Preliminary study of ethylene oxide sterilization of full-thickness cortical allografts used in segmental femoral fracture repair.
Am J Vet Res (1985) 46(5): 1050-1056

-
- (63) **Johnson AL**, Stein LE
Morphologic comparison of healing patterns in ethylene oxide-sterilized cortical allografts and untreated cortical autografts in the dog.
Am J Vet Res (1988) 49(1): 101-105
- (64) **Juutilainen T**, Pätäälä H, Ruuskanen M, Rokkanen P
Comparison of costs in ankle fractures treated with absorbable or metallic fixation devices.
Arch Orthop Trauma Surg (1997) 116: 204-208
- (65) **Kakiuchi K**, Ono K
Defatted, gas-sterilised cortical bone allograft for posterior lumbar interbody vertebral fusion.
Int Orthop (1998) 22: 69-76
- (66) **Kaku N**, Tsumura H, Kataoka M, Taira H, Torisu T
Influence of aeration, storage and rinsing conditions on residual ethylene oxide in freeze-dried bone allograft.
J Orthop Sci (2002) 7: 238-242
- (67) **Kearney JN**, Bojar R, Holland KT
Ethylene oxide sterilisation of allogenic bone implants.
Clin Mater (1993) 12(3): 129-135
- (68) **Knese KH**
Mechanik und Festigkeit des Knochengewebes.
Handbuch der medizinischen Radiologie Bd IV/1
Hrsg.v.L. Diethelm O, Olsson F, Strand H, Vieten A, Zuppinger
Springer Verlag Heidelberg New York (1970)
- (69) **Ko R**
The tension test upon the compact substance of the long bones of human extremities.
J. Kyoto Pref Med Univ. (1953) 53: 503-525
- (70) **Komender A**
Influence of preservation on some mechanical properties of human haversian bone.
Mater Med Pol (Jan – Mar 1976) 8(1): 13-17
- (71) **Komender J**, Komender A, Dziedzic-Goclawska A, Ostrowski K
Radiation-sterilized bone grafts evaluated by electron spin resonance technique and mechanical tests.
Transplant Proc (1976 Jun) 8(2 Suppl 1): 25-37

-
- (72) **Kosikare K**, Hirvensalo E, Päätiälä H, Rokkanen P, Pohjonen T, Törmälä P, Lob G
Fixation of osteotomies of the distal femur with absorbable, self-reinforced, poly-L-lactide plates – An experimental study in rabbits.
Arch Orthop Trauma Surg (1997) 116: 352-356
- (73) **Küppermann W**
Erfahrungen mit heteroplastischem Knochen bei der Knochenbruchbehandlung.
Langenbecks Arch. (1961) 298: 246-251
- (74) **Kuner EH**, Hendrich V
Die allogene Knochentransplantation. Indikation – Konservierung – Ergebnisse.
Chirurg (1984) 55(11): 704-709
- (75) **Laiho J**, Mikkonen T, Törmälä P
A comparison of in vitro degradation of biodegradable polyglycolide sutures and rods.
Trans. Soc. Biomater. (1988) 11: 564
- (76) **Lajtai G**, Humer K, Aitzetmüller G, Unger F, Ramadani F, Orthner E
Ergebnisse nach Rekonstruktion vorderer Kreuzbandrupturen. Verwendung resorbierbarer Interferenzschrauben (Minimum follow-up 2,5 Jahre).
Unfallchirurg (1999) 102: 35-52
- (77) **Leixnering M**, Moser KL, Poigenfurst J
Die Verwendung von Biofix C zur Stabilisierung von Innenknöchelfrakturen.
Technik und Ergebnisse von 10 Operationen.
Akt. Traumatol. 19 (1989): 113-115
- (78) **Lowe CE**
Preparation of high molecular weight polyhydroxy-acetic ester.
U.S. Patent (1954) 2: 668 162
- (79) **Mäkelä EA**
Healing of epiphyseal fracture fixed with a biodegradable polydioxanone implant or metallic pins. An experimental study on growing rabbits.
Clin Mater (1988) 3: 61-71
- (80) **Mäkelä EA**, Böstman O, Kekomäki M, Södergard J, Vainio J, Törmälä P, Rokkanen P
Biodegradable fixation of distal humeral physeal fractures.
Clin Orthop (1992) 283: 237-243
- (81) **Majola A**, Vainionpää S, Vihtonen K, Mero M, Vasenius J, Törmälä P, Rokkanen P
Biodegradation and biocompatibility of polylactic acid in bone.
Acta Orthop Scand (1988) 59(5): Suppl 227

-
- (82) **Majola A**, Vainionpää S, Vihtonen K, Vasenius J, Törmälä P, Rokkanen P
Intramedullary fixation of cortical bone osteotomies with self-reinforced polylactid acid rods in rabbits.
Int Orthop (1992) 16: 101-108
- (83) **Munting E**, Wilmart J, Wijne A, Hennebert P, Delloye C
Effect of sterilization on osteoinduction. Comparison of five methods in demineralized rat bone.
Acta Orthop Scand (1988 Feb) 59(1): 34-38
- (84) **Nakamura S**, Ninomiya S, Takatori Y, Morimoto S, Kusaba I, Kurokawa T
Polylactide screws in acetabular osteotomy – 28 dysplastic hips followed for 1 year.
Acta Orthop Scand (1993) 64(3): 301-302
- (85) **Nakamura T**, Shimizu Y, Okumura N, Matsui T, Hyon SH, Shimamoto T
Tumorigenicity of poly-l-lactide (PLLA) plates compared with medical-grade polyethylene.
J Biomed Mat Res (1994) 28: 17-25
- (86) **Niskanen RO**, Lehtimäki MY, Hämäläinen MMJ, Törmälä P, Rokkanen P
Arthrodesis of the first metatarsalphalangeal joint in rheumatoid arthritis. Biodegradable rods and Kirschner-wires in 39 cases.
Acta Orthop Scand (1993) 64(1): 100-102
- (87) **Nothdurft H**
Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate.
Naturwissenschaften (1955 b) 42: 106
- (88) **Obwegeser JA**
Resorbier- und umbaubare Osteosynthesematerialien in der Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie.
Mund Kiefer GesichtsChir (1998) 2: 288-308
- (89) **Oppenheimer BS**, Oppenheimer ET, Stout AP, Willhite M, Danishefasky J
The latent period in carcinogenesis by plastics in rats and its relation to the presarcomatous stage.
Cancer (1958) 11: 204-213
- (90) **Ott GH**, Vollmer J, Hieronymi F
Krebsgefährdung nach Implantation von Kunststoffen.
Langenbecks Arch Chir (1963) 302: 608-628
- (91) **Ott GH**, Vollmer J, Korte A
Transplantation und Chemotherapie von Fremdkörpern bei Ratten.
Z Krebsforsch (1965) 67: 16-22

-
- (92) **Ott GH**
Fremdkörpersarkome.
(Experimentelle Medizin, Band 12)
Springer, Berlin (1970) 13-43, 71-105
- (93) **Päivärinta U**, Böstman O, Majola A, Toivonen T, Törmälä P, Rokkanen P
Intraosseus cellular response to biodegradable fracture fixation screws made of polyglykolide or polylactide.
Arch Orthop Trauma Surg (1993) 112(2): 71-74
- (94) **Papp L**
Über die Elastizität von Knochen.
Beitr Orthop u Traumatol (1975) 22H: 6
- (95) **Partio EK**, Merikanto J, Heikkilä JT, Ylinen P, Makela EA, Vainio J, Tormala P, Rokkanen P
Totally absorbable screws in fixation of subtalar extra articular arthrodesis in children with spastic neuromuscular disease: preliminary report of a randomized prospective study of fourteen arthrodeses fixed with absorbable or metallic screws.
J Pediatr Orthop (United States) (Sep-Oct 1992) 12(5): 646-650
- (96) **Patiala H**, Bostman O, Makela EA
Wound infections associated with absorbable or metallic devices used in the fixation of fractures, arthrodeses and osteotomies.
Europ J Orthop Surg Traumatol (October 1993) 5: 41-43
- (97) **Pelker R**, Friedlaender G
Biomechanical aspects of bone autografts and allografts.
Orthop Clin N Am (1987) 18(2): 235-239
- (98) **Pellinen M**, Pohjonen T, Tamminmäki M, Helevirta P, Törmälä P
The in vitro degradation of biodegradable self-reinforced polyglykolide rods.
Trans Soc Biomater (1988) 11: 562
- (99) **Peltier L-F**
Bone-graft surgery – The classic.
Clin Orthop (1996) 324: 5-12
- (100) **Prolo DJ**, Pedrotti PW, White DH
Ethylene oxide sterilisation of bone, dura mater, and fascia lata for human transplantation.
Neurosurg (1980) 6: 529-39
- (101) **Rauber / Kopsch**
Anatomie des Menschen.
Hrsg: Leonhardt H, Tillmann B, Töndury G, Zilles K
Thieme Verlag (1987)

-
- (102) **Reed AM**, Gilding DK
Biodegradable polymers for use in surgery – poly(glycolic)/poly(lactic acid) homo and copolymers: In vitro degradation.
Polymer (1981) 22: 494-498
- (103) **Rehm KE**, Helling HJ, Gatzka C
Neue Entwicklungen beim Einsatz resorbierbarer Implantate.
Orthopädie (1997) 26(5): 489-497
- (104) **Reilly PhD**, Donald T, Burstein AH
Review Article – The Mechanical Properties of Cortical Bone.
J Bone Joint Surg (1974) 56-A(5): 1001-1022
- (105) **Rokkanen P**, Böstman O, Vainionpää S, Vihtonen K, Törmälä P, Laiho J, Kilpikari J, Tamminäki M
Biodegradable implants in fracture fixation: Early results in treatment of fractures of the ankle.
Lancet (1985): 1422-1424
- (106) **Rokkanen PU**, Böstman O, Hirvensalo E, Mäkelä EA, Partio EK, Pätäälä H, Vainionpää S, Vihtonen K, Törmälä P
Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology.
Biomaterials (2000) 21(24): 2607 - 2613
- (107) **Saikko-Bäckström A**, Tulamo R-M, Räihä JE, Kellomäki M, Toivonen T, Törmälä P, Rokkanen P
Intramedullary fixation of cortical bone osteotomies with absorbable self-reinforced fibrillated poly-96L / 4D-lactide (SR-PLA96) rods in rabbits.
Biomaterials (2001 Jan) 22(1): 33-43
- (108) **Santavirta S**, Konttinen Y, Saito T, Grönblad M, Partio E, Kempainen P, Rokkanen P
Immune response to polyglycolide acid implants.
J Bone Joint Surg Br (1990 Jul) 72-B: 597-600
- (109) **Scherer MA**, Ascherl R, Lechner F, Blümel G
Routinemäßige Testung auf Metallallergie beim alloarthroplastischen Gelenkersatz.
H-G Willert, FHW Heuck (Hrsg.) Neuere Ergebnisse in der Osteologie - Springer Verlag (1989): 652-657
- (110) **Scherer MA**, Cheung-Chi-Wing J, Rothe M, Lechner F
Metallallergie und Prothesenlockerung – gibt es Zusammenhänge?
Die gelockerte Hüftprothese - Schattauer-Verlag (1990): 198-207
- (111) **Scherer MA**, Ascherl R, Geißdörfer K, Früh H-J, Blümel G
Resorbierbare Schrauben aus Knochengewebe – Experimentelle Untersuchungen.
Akt Cir (1991) 26: 272-275

-
- (112) **Schiebler TH**, Schmidt W, Zilles K
ANATOMIE (Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen).
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1997)
- (113) **Schmitt EE**, Poistina RA
Polyglycolic acid prosthetic devices.
US Patent (1969) 3: 463 158
- (114) **Schratt H-E**, Spyra JL
Experimentelle Untersuchungen zur Einheilung und Antigenität von sterilisierten Knochentransplantaten.
Chirurg (1997) 68(1): 77-83
- (115) **Schumada I**, Binjaschewski E
Die reparative Regeneration des Knochengewebes bei der Osteosynthese von Schenkelhalsbrüchen mittels homo- und heterologer Knochenfixatoren (Experimentelle Untersuchungen).
Wiss Z Humboldt-Univ Berlin, Math Nat R XXIII (1974) 23: 267-270
- (116) **Schuster J**
Die Metallose.
Praktische Chirurgie 90; Hrsg v Georg Maurer
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1975)
- (117) **Schweiberer L**, Stützele H, Mandelkow HK
Bone transplantation - Historical review.
Arch Orthop Trauma Surg (1989) 109(1): 1-8
- (118) **Schwier V**
Osteosynthese mit Corticalisschrauben.
Monatsschr Unfallheilkunde (1957) 60: 109-112
- (119) **Sedlin ED**
A rheological model for cortical bone. A study of the physical properties of human femoral samples.
Acta Orthop Scand (1965) (Suppl 83): 1-77
- (120) **Sedlin ED**
Factors affecting the determination of the physical properties of femoral cortical bone.
Acta Orthop Scand (1966) 37(1): 29-48
- (121) **Simon JA**, Ricci JL, Di Cesari PE
Bioresorbable fracture fixation in orthopedics: a comprehensive review. Part II. Clinical studies.
AM J Orth (1997) 26(11): 754-762

-
- (122) **Smith JW**
Age changes in the organic fraction of bone.
J Bone Joint Surg (1963) 45-B: 761-769
- (123) **Solheim E**, Pinholt EM, Bang G, Sudmann E
Ethylene oxide gas sterilization does not reduce the osteoinductive potential of demineralized bone in rats.
J Craniofac Surg (1995 May) 6(3): 195-198
- (124) **Springer MA**, van Binsbergen EA, Patka P, Bakker FC, Haarmann HJTM
Resorbierbare Stäbe und Schrauben zur Fixierung von Knöchelfrakturen. Eine randomisierte klinische Prospektivstudie.
Unfallchirurg (1998) 101: 377-381
- (125) **Thull R**, Sturm A, Pesch HJ
Mechanische Eigenschaften nativer und präparierter Spongiosa in: Pesch HJ, Ströß H, Kummer B (Hrsg.):
Osteologie aktuell VII Springer, (1993): 157-163
- (126) **Törmälä P**, Pellinen M, Pohjonen T, Laiho J, Tamminmäki M, Vainionpää S, Rokkanen P
Totally biodegradable self-reinforced rods and screws for internal fixation of bone fractures.
Acta Orthop Scand (1988) 59(5) (Suppl 227): 17
- (127) **Törmälä P**, Vasenius, Vainionpää S J, Laiho J, Pohjonen T, Prokkanen P
Ultra-high-strength absorbable self-reinforced polyglykolide (SR-PGA) composite rods for internal fixation of bone fractures: In vitro and in vivo study.
J Biomed Mater Res (1991) 25(1): 1-22
- (128) **Tshamala M**, Cox E, De Cock H, Goddeeris BM, Mattheeuws D
Antigenicity of cortical bone allografts in dogs and effect of ethylene oxide-sterilization.
Vet Immunol and Immunopathol (1999 Jul) 69(1): 47-59
- (129) **Tuompo P**, Partio EK, Jukkala-Partio K, Pohjonen T, Helevirta P, Rokkanen P
Comparison of polylactide screws and expansion bolt in bioabsorbable fixation with patellar tendon bone graft for anterior cruciate ligament rupture of the knee. A preliminary study.
Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc (1999) 7(5): 296-302
- (130) **Vainionpää S**, Kilpikari J, Laiho J, Helevirta P, Rokkanen P, Törmälä P
Strength and strength retention in vitro, of absorbable, self-reinforced polyglykolide (PGA) rods for fracture fixation.
Biomaterials (1987) 8(1): 46-48

-
- (131) **Van der Elst M**, Patka P, van der Werken C
Resorbierbare Implantate für Frakturfixierungen. Aktueller Stand.
Unfallchirurg (2000) 103(3): 178-182
- (132) **Vert M**, Chabot F, Lerey J, Christel P
Stereo-regular bioabsorbable polyester for orthopedic surgery.
Makromol Chem Suppl (1981) 5: 30-41
- (133) **Vihtonen K**, Pätäilä H, Rokkanen, Pellinen M, Törmälä P
Preliminary results of reinsertion of ruptured ulnar collateral ligament of the first metacarpophalangeal joint with totally biodegradable polylactide (PLA) pin.
Acta Orthop Scand (1990) 61(Suppl 237): 44
- (134) **Vihtonen K**, Juutilainen T, Pätäilä H
Reinsertion of the ruptured ulnar collateral ligament of the metacarpophalangeal joint with an absorbable self-reinforced polylactide tack.
J Hand Surg (1993) 18(2): 200-203
- (135) **Viljanen J**, Kinnunen J, Bondestam S, Majola A, Rokkanen P, Törmälä P
Bone changes after experimental osteotomies fixed with absorbable self-reinforced poly-L-lactide screws or metallic screws studied by plain radiographs, quantitative computered tomography and magnetic resonance imaging.
Biomaterials (1995) 16(17): 1353-1358
- (136) **Vinz H**
Untersuchungen über die Dichte, den Wasser- und den Mineralgehalt des kompakten Knochengewebes in Abhängigkeit vom Alter.
Gegenbauers Morphol Jahrb (1970) 115(3): 273-283
- (137) **Voggenreiter G**, Ascherl R, Früh HJ, Blümel G, Schmidt-Neuerburg KP
Konservierung und Sterilisation von Kortikalis – biomechanische Untersuchungen an der Ratte.
Unfallchirurg (1995) 98: 53-58
- (138) **Voggenreiter G**, Ascherl R, Blümel G, Schmit-Neuenburg KP
Extracorporeal irradiation and incorporation of bone grafts. Autogeneic cortical grafts studied in rats.
Acta Orthop Scand (1996 Dec) 67(6): 583-588
- (139) **Vose GP**, Siover BJ, Mack BP
Quantitative bone strength measurements in senile osteoporosis.
J Geront (1961) 16: 120-124
- (140) **Weiler A**, Helling HJ, Kirch U, Zirbes TK, Rehm KE
Foreign-body reaction and the course of osteolysis after polyglycolide implants for fracture fixation. Experimental study in sheep.
J Bone Joint Surg (May 1996) 78-B: 369-376

-
- (141) **Wilhelm A**
Navikularbolzung.
Chirurg (1963) 34: 29
- (142) **Willeneger H**, Schenk R, Straumann F, Müller M, Allgöwer M, Krüger H
Methode und vorläufige Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über Heilvorgänge bei stabiler Osteosynthese an Schaftfrakturen.
Langenbecks-Archiv (1961) 301: 846-853
- (143) **Yokoo S**
The compression test upon the diaphysis and the compact substance of the long bones of human extremities.
J Kyoto Pref Med Univ (1952) 51: 291-313
- (144) **Záborszky Z**
Use of homeoplastic bone screw in the treatment of pseudoarthroses.
Symp Biol Hung (1967) 7: 323-328
- (145) **Zhang Q**, Cornu O, Delloye C
Ethylene oxide does not extinguish the osteoinductive capacity of demineralized bone – A reappraisal in rats.
Acta Orthop Scand (1997) 68(2): 104-108

XII. Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name:	Brunnberg
Vorname:	Stefan
Anschrift:	Diers Garten 16 59469 Ense-Waltringen
Geburtsdatum:	08. Februar 1977
Geburtsort:	Arnsberg (NRW)
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	römisch-katholisch

Persönlicher Werdegang:

Schulbildung:

1983 – 1987	Kath. Grundschule Hünningen
1987 – 1996	Ursulinengymnasium Werl
11. 06. 1996	Schulabschluß mit der Allgemeinen Hochschulreife

Wehrdienst:

07/1996 – 04/1997	Wehrdienst als Sanitätssoldat der Luftwaffe
--------------------------	---

Hochschulbildung:

04/1997 – 08/2002	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität in Marburg
10/2002 – 10/2003	Studium der Humanmedizin an der Universität in Ulm / Praktisches Jahr am Akademischen Lehrkrankenhaus Kempten / Wahlfach: Pädiatrie

Abgelegte Prüfungen:

22.03.1999	Ärztliche Vorprüfung
23.03.2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
23.03.2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
22.10.2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

*Famulaturen und Praktika:***09/1997**

Krankenpflegepraktikum in der chirurgischen Abteilung des
Stadtkrankenhauses in Soest

02/1998 – 03/1998

Krankenpflegepraktikum in der internistischen Abteilung des
Mariannenhospitals in Werl

07/1999 – 08/1999

Famulatur in der Notaufnahme in der Universitätsklinik Marburg

09/1999

Famulatur auf der internistischen Station des Marienkrankenhauses
Wickede / Wimbern

08/2000

Famulatur in einer hämatologisch / onkologischen Praxis in Marburg

02/2001 – 03/2001

Famulatur in der Kinderklinik Fulda

08/2001 – 10/2001

Famulatur in der allgemeinchirurgischen Abteilung der
Universitätsklinik in Turku (Finnland)

*Studiumbegleitende Tätigkeiten:***04/1999 – 08/2002**

Arbeit im Schichtbetrieb auf der Intensivstation-III des Klinikums in
Marburg

Wintersemester 99/00

Teilnahme am Impfkurs des mikrobiologischen Institutes der Philipps-
Universität in Marburg

Sommersemester 2001

Von der Promotionsarbeit unabhängige biomechanische
Untersuchungen an Fixationsnägeln aus Knochenkompakta
(Die Ergebnisse wurden herausgegeben in „Der Unfallchirurg –
65. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V.,
14. – 17.11.2001“)

XIII. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin in Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**„Bovine Knochenkompakta zur Verwendung als biologisches Osteosynthesematerial
Vergleichende biomechanische Studie unter Verwendung von kompaktem Knochen
und biologisch abbaubaren Polymeren am Kaninchen“**

im Zentrum für Operative Medizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. L. Gotzen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. In habe bisher in keinem in- oder ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder andere Arbeiten als Dissertation vorgelegt.

Teilaspekte der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Schädel-Höpfner M, Brunberg S, Flebbe A, Hofmann C

Comparative in-vivo study of mechanical properties of cortical bone and poly(-L-)lactide implants proposed for internal fixation of bone.

J Biomech 34 (2001) S76

XIV. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die folgenden Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Behr, Berger, Bertalanffy, Bien, Daut, Doss, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Gemsa, Geus, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hasilik, Heeg, Helmut, Hofmann, Jones, Jungclas, Kann, Kern, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lammel, Lang, Lange, Lennartz, Lill, Löffler, Lorenz, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Oertel, Reichardt, Renschmidt, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seyberth, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Weiler, Werner, Wulf.

Meine akademischen Lehrer am Klinikum Kempten waren die folgenden Damen und Herren:

Angeli, Antes, Gumpinger, Haller, Mayer, Mischkowski, Müller, Neher, Prümmer, Seidel, Vogt, Zimmermann.

XV. Danksagung

Die vorliegende Arbeit habe ich am Zentrum für Operative Medizin der Philipps-Universität Marburg in der Zeit von Mai 2000 bis Oktober 2002 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. L. Gotzen durchgeführt.

Danken möchte allen, die durch ihre freundliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. med. L. Gotzen für die Bereitstellung des interessanten und aktuellen Themas;
- Herrn Dr. med. C. Hofmann, der als Leiter des unfallchirurgischen Labors des Klinikums der Philipps-Universität Marburg entscheidend die Planung, Organisation und praktische Durchführung dieser Studie geleitet hat. Ich danke ihm für sein großes Engagement, die kompetente Anleitung und ständige Ansprechbarkeit auch außerhalb der regulären Arbeitszeiten, sowie für die Hilfestellung und sehr gute Betreuung, insbesondere des biomechanischen Teils dieser Arbeit. Ich danke ihm weiterhin für die tatkräftige und zuverlässige Unterstützung bei der Durchführung und Veröffentlichung weiterer biomechanischer Untersuchungen, die unabhängig von dieser Studie durchgeführt wurden. Auch nach seinem Ausscheiden aus der Klinik stand mir Herr Dr. med. C. Hofmann jederzeit bei Fragen zur Verfügung und hat somit die hervorragende Zusammenarbeit unterstrichen und eine zügige Fertigstellung der Arbeit ermöglicht;
- Herrn Dr. med. M. Schädel-Höpfner, der gleichermaßen Anteil an der Planung, Organisation und Durchführung dieser Studie hatte und die Leitung des unfallchirurgischen Labors von Dr. med. C. Hofmann übernommen hat. Ich danke ihm ganz besonders für seinen hohen persönlichen Einsatz, für die ständige Ansprechbarkeit auch außerhalb der täglichen Arbeitszeiten und das überaus hohe Maß an Zuverlässigkeit und Engagement im Rahmen der praktischen Durchführung und theoretischen Betreuung dieser Arbeit. Durch die Übernahme vieler zusätzlicher, zeitaufwendiger Arbeiten und organisatorischer Tätigkeiten im Rahmen der praktischen und theoretischen Versuchsdurchführung hat er wesentlich zum reibungslosen und zügigen Ablauf der Studie beigetragen und ein sehr gutes Arbeitsverhältnis ermöglicht;
- Frau Almut Flebbe für eine sehr gute und freundschaftliche Zusammenarbeit bei praktischen Durchführung dieser Studie;
- Herrn S. Tuschen für die vielen vorbereitenden Arbeiten im Vorfeld dieser Studie;
- Herrn P. Zöfel und Herrn Dr. H. Sitter für die kompetente Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Testdaten;

-
- Herrn H. Nau für hohen persönlichen Einsatz und eine hervorragende Zusammenarbeit bei der Betreuung und Pflege der Tiere;
 - dem Team der Feinmechanikerwerkstatt des Klinikums der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn M. Weber für die zuverlässige Unterstützung bei der biomechanischen Versuchsdurchführung;

Ferner danke ich dem Op-Personal des Klinikums für die Hilfe bei der Sterilisation des Operationsbesteckes, den Mitarbeitern der Röntgenabteilung des Klinikums für viel Verständnis und Flexibilität bei der Durchführung der Röntgenaufnahmen, den Mitarbeitern des zentralen Fotolabors für die Hilfe bei der Dokumentation der Versuchsdurchführung und den Marburger Behring-Werken, die die Versuchstiere zur Verfügung stellten. Danken möchte ich auch Frau S. Brod Wolf, für die sprachliche Korrektur dieser Arbeit und Herrn A. Hofmann für viele hilfreiche Tipps im Rahmen der Auswertung dieser Studie.

Auch allen hier nicht namentlich erwähnten Personen die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben möchte ich für ihre Zusammenarbeit ganz herzlich danken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Herrn J.W. Brunnberg und Frau A.M. Brunnberg, die mir durch ihre vielseitige Unterstützung die Durchführung dieser Arbeit erst ermöglichen.