

Thomas S. Rau

**Optimierungspotentiale für das
Einwachsverhalten lasttragender Implantate
in Knochengewebe**

Berichte aus der Biomechatronik
Herausgegeben von Prof. Dr. Hartmut Witte
Fachgebiet Biomechatronik an der TU Ilmenau

Band 2

Optimierungspotentiale für das Einwachsverhalten lasttragender Implantate in Knochengewebe

**Eine strukturierte, biomechanische Analyse
regenerativer und adaptiver Fähigkeiten
des Knochens**

Von Thomas S. Rau



Universitätsverlag Ilmenau
2009

Impressum

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Angaben sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Technische Universität Ilmenau/Universitätsbibliothek

Universitätsverlag Ilmenau

Postfach 10 05 65

98684 Ilmenau

www.tu-ilmenau.de/universitaetsverlag

Herstellung und Auslieferung

Verlagshaus Monsenstein und Vannerdat OHG

Am Hawerkamp 31

48155 Münster

www.mv-verlag.de

ISBN 978-3-939473-36-7 (Druckausgabe)

ISSN 1865-9136 (Druckausgabe)

urn:nbn:de:gbv:ilm1-2009100021

Vorwort

Die Grundlagen dieses Buches entstanden während meiner Diplomarbeit im Fachgebiet für Biomechatronik der Technischen Universität Ilmenau. Im Rahmen einer Kooperation mit dem Laser Zentrum Hannover e.V. schrieb ich diese in der zweiten Hälfte des Jahres 2005. Für die hier vorliegende Veröffentlichung wurden die Ausführungen vollständig überarbeitet und aktualisiert.

Nicht wenige Menschen haben zu deren Entstehen und Gelingen beigetragen. Ausdrücklich an erster Stelle möchte ich jedoch Herrn Prof. Dipl.-Ing. Dr. med. (habil.) Hartmut Witte herzlichst danken. Ich blicke zurück auf eine mir großzügig gewährte Freiheit, in Hannover meinen Weg gehen zu dürfen und das weit darüber hinausgehende, in mich gesetzte Vertrauen. Ohne seine stetige Unterstützung und Anregungen würde insbesondere dieses Buch nicht vorliegen.

Herrn Prof. Dr. med. Christian Hegelmaier gehört mein Dank für die herzliche Offenheit und die bereichernden Anregungen in der Zeit meines Fachpraktikums und während der Diplomarbeit. Durch die mir großzügig gewährten Einblicke in die Chirurgie und die trotz knapper Zeit ermöglichten Gespräche, gebührt ihm wesentlicher Anteil daran, mein Interesse für medizinische Fragestellungen zu vertiefen und zu festigen.

Da der letzte Gedanke der ist, welcher am längsten in Erinnerung bleibt, ist diese Stelle mit Bedacht den wichtigsten Menschen in meinem Leben gewidmet: meiner Familie und meinen Freunden. Ich danke euch für alle aufgebrachte Unterstützung, für's geduldige Zuhören. Für eure Liebe.

Gott befohlen!

Thomas Rau
Dezember 2008

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen	xi
Verzeichnis der Abkürzungen	xiii
Verzeichnis der Formelzeichen	xv
1 Einleitung	1
2 Mechanobiologie der Knochenheilung und -regeneration	5
2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe	5
2.1.1 Mechanobiologische Regulation und die Theorie der Gewebedifferenzierung	6
2.1.2 Ossifikation – knöcherne Gewebeneubildung	18
Desmale Ossifikation	18
Chondrale Ossifikation	21
2.1.3 Knochenheilung und Osteosynthese	23
Natürliche, sekundäre Knochenbruchheilung	23
Direkte, primäre Knochenbruchheilung	27
2.1.4 HAVERSScher Umbau	28
2.2 Optimale mechanische Bedingungen für die Knochenheilung	31
2.2.1 Frakturspaltbewegungen	33
2.2.2 Einfluss der Frakturspaltgröße	35
2.2.3 Interfragmentäre Dehnung	36
2.2.4 Art und Richtung der Bewegung	37
2.2.5 Einfluss von Scherbewegungen im Frakturspalt	38
2.2.6 Bedeutung der Anfangsphase und der Durchblutungssituation	39

3 Funktionelle Morphologie des Knochens	41
3.1 Makroskopische Gestalt und Struktur	41
3.2 Biomechanik des Röhrenknochens	43
3.3 Hydrodynamische Aspekte der Knochenarchitektur . .	50
3.3.1 Kraftverteilung und Vergleichmäßigung	50
3.3.2 Stoßdämpfende Funktionalität	52
3.4 Mikroskopisch-zellulärer Aufbau des Knochens	56
3.4.1 Osteone – Grundbausteine des Knochens	56
3.4.2 Osteoblasten	58
3.4.3 Osteozyten	58
3.4.4 Endostale Belegzellen	59
3.4.5 Osteoklasten	61
3.5 Synopsis zur Hydrodynamik des Knochens	62
4 Funktionelle Anpassung des Knochens	63
4.1 Das WOLFFSche Gesetz	64
4.1.1 Historischer Kontext	64
4.1.2 WOLFFs Gesetz aus heutiger Sicht	67
4.2 Experimentelle Erkenntnisse	69
4.3 Mechanosensorisches System	79
4.3.1 Allgemeines Konzept und Struktur	79
4.3.2 Osteozyten – mechanosensorische Zellen	80
4.3.3 Lakunär-canaliculäres Netzwerk	81
4.3.4 Spannungsinduzierte Flüssigkeitsströme	82
4.3.5 Zelluläre Mechanismen der Mechanosensorik	86
4.4 Synopsis zur funktionellen Anpassung	88
5 Verhalten von Implantaten in Knochengewebe	91
5.1 Mechanobiologie des Interface	
– Aspekte der frühen, knöchernen Integration	92
5.1.1 Analogie von Implantatein- und Knochenheilung	92
5.1.2 Osteokonduktion und Osseointegration	94
5.1.3 Einfluss von Oberflächenchemie und -topologie	97
Chemische Oberflächenmodifikation	98
Oberflächenstruktur und Interfacestabilität	100
Bewegungen zwischen Implantat und Knochen	101
5.1.4 Kraftwirkung im Implantat-Knochen-Interface	103

5.2	Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate	
	– Aspekte des Langzeitverhaltens	106
5.2.1	Stress shielding	108
5.2.2	Einfluss der Implantatsteifigkeit	109
	Einsatz isoelastischer Werkstoffe	109
	Auswirkungen auf die Mikrobewegungen	111
5.2.3	Implantatgeometrie und Kraftfluss im Knochen	113
	Mikrobewegungen und stress shielding	114
	Einfluss der Schaftlänge	117
	Verankerungskonzepte und Kraftwirkungen	118
6	Optimierungspotentiale für das Implantatdesign	125
6.1	Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung	126
6.1.1	Konsequenzen aus der Gewebedifferenzierung	126
6.1.2	Konsequenzen aus der Frakturspaltheilung	128
6.1.3	Betrachtungen zum Verankerungsort	131
	Metaphysäre und spongiöse Verankerung	133
	Trabekulär-orientierte Krafteinleitung	136
6.1.4	Physiologische Krafteinleitung	139
	Ausrichtung der Kontaktflächen	140
	Realisierung der Primärstabilität	143
	Proximale Platte und Mehrkomponentendesign	144
6.1.5	Das Konzept der funktionellen Trennung	145
6.1.6	Minimierung der Mikrobewegungen	150
	Reduzierung der freien Weglänge	150
	Zonen erhöhter Nachgiebigkeit	151
	Funktionalisierung des Implantatvolumens	152
6.1.7	Betrachtungen zur Implantatsteifigkeit	153
	Bereichsweise angepasste Implantatsteifigkeit	154
	Bionisch inspirierte Überlegungen	155
6.2	Synthese und Darstellung der Optimierungspotentiale	157
6.2.1	Systematik zur funktionellen Komplexität	157
6.2.2	Biologisch-orientiertes Endoprothesendesign	162
6.3	Ausblicke und weiterführende Entwicklungsvorschläge	165
7	Zusammenfassung	173
	Literaturverzeichnis	177

Verzeichnis der Abbildungen

2.1	Mechanische Reize der Gewebedifferenzierung	8
2.2	Kausale Histogenese	9
2.3	Theorie der Gewebedifferenzierung nach CARTER . . .	15
2.4	Quantitative Zelldifferenzierungstheorie nach CLAES .	16
2.5	Desmale Ossifikation	19
2.6	Chondrale Ossifikation	22
2.7	Schemata des Frakturkallus	24
2.8	Histologie des Frakturkallus	26
2.9	BMU – basic multicellular unit	29
2.10	HAVERSscher Umbau	30
3.1	Struktur und Aufbau des Röhrenknochens	42
3.2	Funktionelle Anpassung der Spongiosabälkchen	44
3.3	FEM-Simulation der Spannungsverteilung	46
3.4	Spannungs- und Dichteverteilung im Femur	47
3.5	Dehnungsverteilung der Trabekel	47
3.6	Spannungsvergleichmäßigung durch die Spongiosa . . .	48
3.7	Röhrenförmige Systeme der Spongiosa	51
3.8	Spongiosabälkchen und CCL-Tensulae	53
3.9	CCL-Tensulae im adulten Knochen	55
3.10	Turbulenzen in den trabekulären Röhren	55
3.11	Aufbau des Osteons	57
3.12	Osteon	57
3.13	Osteozytisches Netzwerk	60
4.1	Trajektorielle Interpretation der Trabekelarchitektur .	66
4.2	Mechanostat	70
4.3	Spektrum der Dehnungszustände	75
4.4	Schema der Zellausläufer in den Canaliculi	87
4.5	Regelkreis des mechanosensorischen Systems	90

5.1	Knöchernes Einwachsen von Implantaten	97
5.2	Hydroxylapatit-Beschichtung	99
5.3	Einfluss der Porengröße	102
5.4	Bindegewebiges Einwachsen von Implantaten	104
5.5	Isoelastische Prothese	110
5.6	Mikrobewegungen bei Langschaftprothesen	112
5.7	Kraftfluss und Mikrobewegungen im IKV	116
5.8	Kräfteverhältnisse bei konischer Schaftgeometrie	120
5.9	Kräfte im IKI	124
6.1	Optimierte mechanische Bedingungen im IKI	127
6.2	Kraftwirkungen im Frakturspalt	130
6.3	Kraftflussorientierte Krafteinleitungsflächen	131
6.4	Postoperatives Reparationsvolumen	132
6.5	Übersicht Kurzschaft- und Schenkelhalsprothesen	135
6.6	Zeitlich differenzierte Implantatverankerung	137
6.7	Verankerungszonen im proximalen Femur	138
6.8	Physiologische Krafteinleitung	141
6.9	Winkelbeziehungen im IKI	142
6.10	Krafteinleitung bei pseudoelastischen Werkstoffen	148
6.11	Zeitlicher Verlauf der Implantatstabilität	149
6.12	Verblockung der Relativbewegungen	151
6.13	Aufgeschäumte Titanstrukturen	155
6.14	Physiologische Grundlagen der Implantatoptimierung	158
6.15	Systematik der Designmerkmale	159
6.16	Erweiterte Systematik der Designmerkmale	161
6.17	Implantatoptimierung durch FG-Werkstoffe	163
6.18	Prinzipskizze Gewinde	163
6.19	Biologisch-orientiertes Endoprothesendesign	164
6.20	Hydrodynamische Endoprothetik	168
6.21	Mechanosensorisch-orientierte Optimierungspotentiale	170

Verzeichnis der Abkürzungen

BMU	<i>basic multicellular unit</i>
CAO	<i>computer aided optimization</i>
CCL	Collagen Calcium Laminae
E-Modul	Elastizitätsmodul
FEM	Finite-Elemente-Methode
FG	Formgedächtnis
Gl.	Gleichung
HA	Hydroxylapatit
IBNM	Institut für Baumechanik und Numerische Mechanik Universität Hannover
IFUM	Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen Universität Hannover
IKI	Implantat-Knochen-Interface
IKV	Implantat-Knochen-Verbund
LZH	Laser Zentrum Hannover e.V.
MES	<i>Minimum Effective Strain</i>
MESS	<i>Minimum Effective Strain-related Stimulus</i>
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
$\mu\epsilon$	<i>microstrain</i> ; $1000 \mu\epsilon = 0,1\% = 0,001$
μm	Mikrometer; $1 \mu\text{m} = 10^{-6}\text{m}$
nm	Nanometer; $1 \text{nm} = 10^{-9}\text{m}$
PCA	<i>collagen-apatite porosity</i>
PLC	<i>lacunar-canalicular porosity</i>
PMMA	Polymethylmethacrylat
REM	Raster-Elektronen-Mikroskopie
SFB	Sonderforschungsbereich
SGP	<i>strain generated potential</i>
SKO	<i>soft kill option</i>
SSF	<i>bone's safety factor</i>
TUI	Technische Universität Ilmenau

Verzeichnis der Formelzeichen

wenn nicht anders vermerkt gilt $i = x, y, z$ und $j = x, y, z$

α	Verjüngungswinkel
b_{frac}	Frakturspaltbreite
δ	Kontaktflächen- bzw. Krafteinleitungswinkel
Δs	Relativbewegung zwischen Implantat und Knochen
Δkn	umbaubedingter Knochenrückgang
ε_{cell}	Dehnungszustand einer einzelnen Zelle
ε_{frac}	Dehnungszustand des Frakturspaltgewebes
ε_i	Dehnung in Richtung der kartesischen Koordinaten
$\varepsilon_{h,h=1..3}$	Hauptdehnungen
ε_{hyd}	hydrostatische Dehnung
ε_{imp}	Verformungen des Implantatwerkstoffes
ε_{kn}	Verformungen des Knochenmaterials
ε_m	mittlere Dehnung
ε_v	Volumendehnung
ε_{vgl}	Vergleichsdehnung
\vec{e}_a	Einheitsvektor in axialer Richtung
\vec{e}_l	Einheitsvektor in longitudinaler Richtung
\vec{e}_r	Einheitsvektor in radialer Richtung
E	Elastizitätsmodul
E_{imp}	Elastizitätsmodul des Implantates
E_{kn}	Elastizitätsmodul des Knochens
\vec{F}_I, F_I	Interfacekraft (vektoriell, dem Betrag nach)
F_{Ia}	axiale Komponente der Interfacekraft
F_{Ir}	radiale Komponente der Interfacekraft
\vec{F}_K, F_K	Klemmkraft für die Primärstabilität

\vec{F}_L, F_L	resultierende Lastkraft
\vec{F}_M	resultierende Muskelkraft
\vec{F}_N, F_N	Normalkraft zur Implantatoberfläche
F_{Na}	axiale Komponente der Normalkraft
F_{Nr}	radiale Komponente der Normalkraft
\vec{F}_Z, F_Z	Zwangskraft
$\gamma_{ij, i \neq j}$	Gleitungen
I_1	erste Invariante des Spannungstensors
$J_{1,2}$	erste bzw. zweite Invariante des Spannungsdeviators
λ	Verankerungskoeffizient
ν	Querkontraktionszahl
\vec{n}_{dev}	Normalenvektor der Deviatorebene
σ	Spannung
$\sigma_{h, h=1..3}$	Hauptspannungen
σ_{hyd}	hydrostatische Spannung
σ_i	Normalspannungen in kartesischen Koordinaten
σ_{imp}	Spannungen im Implantatmaterial
σ_{kn}	Spannungen im Knochen
σ_m	mittlere Normalspannung
σ_{vgl}	Vergleichsspannung
s_{frac}	Frakturspaltbewegung
\vec{s}_{dev}	Spannungsvektor der Deviatorebene
$\underline{\mathbf{S}}$	Spannungstensor
$\underline{\mathbf{S}}^{dev}$	deviatorischer Anteil des Spannungstensors
$\underline{\mathbf{S}}^H$	Hauptspannungstensor
$\underline{\mathbf{S}}^{hyd}$	hydrostatischer Anteil des Spannungstensors
$\tau_{ij, i \neq j}$	Scher- bzw. Schubspannungen
τ_{dev}	deviatorische Schubspannung
$\underline{\mathbf{V}}$	Verzerrungstensor
$\underline{\mathbf{V}}^{dev}$	deviatorischer Anteil des Verzerrungstensors
$\underline{\mathbf{V}}^{hyd}$	hydrostatischer Anteil des Verzerrungstensor

Kapitel 1

Einleitung

*„There is no doubt:
the pioneering age of joint replacement
has come to an end.“*

Das ist MORSCHERS kritisch zusammenfassende Einschätzung der vergangenen Entwicklung endoprothetischen Gelenkersatzes [2003, S. 118]. Zugleich gibt er mit seiner Forderung nach fundierter und grundlagenbasierter Implantatentwicklung einen richtungsweisenden Ausblick auf die zukünftige Forschungsarbeit. Wesentliche Kritikpunkte MORSCHERS sind dabei die unzureichende multifaktoriale Betrachtungsweise der Implantat-Knochen-Interaktion sowie die fehlende Beachtung der Dynamik lebender Systeme und daher die technisch-mechanisch geprägte Sichtweise des Knochens als Implantatlager. Das birge im Wesentlichen die Gefahr, dass „today’s innovation may well be tomorrow’s revision“ [ebd., S. 113].

So wurde Knochen über lange Zeit als im Wesentlichen unveränderliches Gewebe angesehen, dessen Funktionalität auf starres Stützen und Tragen reduziert wurde. Dementsprechend ist die Implantatentwicklung von technischem Gedankengut geprägt. Daraus folgt die unzureichende Berücksichtigung biologischer Prozesse einschließlich deren Randbedingungen und Auswirkungen. Die dadurch fehlende Umsetzung im Implantatdesign wird als Hauptursache für aseptische Lockerungen angesehen, die zum Langzeitversagen lasttragender Endoprothesen führen.

Kapitel 1 Einleitung

Dementgegen erweist sich Knochen als dynamisches Gewebe, welches im hohen Maße einem strukturellen Wandel unterliegt. Bei der Interaktion dieses anpassungsfähigen, hochgradig anisotropen, biologischen Materials mit starren, technischen Werkstoffen muss daher die Komplexität der funktionellen Abhängigkeiten in lebenden Systemen in gebührendem Umfang berücksichtigt werden. Ziel dieser Ausführungen soll es daher sein, die knocheninternen Umbauvorgänge weniger als Störgröße und Versagensursache zu betrachten, sondern diese regenerativen und adaptiven Fähigkeiten des Knochens als Potential für die weitere Implantatoptimierung darzulegen.

Voraussetzung für diese veränderte Sichtweise ist die entsprechend aufbereitete Vermittlung der bekannten physiologischen und morphologischen Grundlagen dieser besonderen Funktionalität knöchernen Gewebes. Nur so ist es möglich – durch die Verstärkung stimulierender Einflüsse und der Vermeidung inhibitorischer Faktoren – die knochenimmanenten, reparativen und adaptiven Mechanismen für die frühzeitige knöcherne Integration und der dauerhaften Verankerung bestmöglich auszuschöpfen.

Daher werden zum einen in Kapitel 2 die Grundlagen und Mechanismen der regenerativen und reparativen Prozesse ausgearbeitet, mit denen Knochengewebe auf vorhandene Defektsituationen zur Wiederherstellung der Funktionalität reagiert. Da diese, wie aufgezeigt wird, nicht grundsätzlich verschieden bei Frakturheilung und Einheilung von Implantaten sind, kann der Forderung PILLIAR [1991] und DAVIES [2005] entsprechend, Wissen über Osteogenese auf die Implantatologie übertragen werden.

Zum anderen wird die immanente Anpassungsfähigkeit des Knochens auf mechanische Bedingungen aufgegriffen, die im Zusammenhang mit den lastbedingten Einflüssen vor allem der Wahrung der Funktionalität dienen. Begriffe wie *bone remodelling*, *adaptive response*, funktionelle Anpassung oder WOLFFsches Gesetz bestimmen daher die orthopädische und biomechanische Literatur zum Knochenverhalten. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind wegen der veränderten Belastungssituation nach Einbringen eines technischen Fremdkörpers von besonderer Relevanz für die optimierte Interaktion der Implantate mit dem umliegenden Knochengewebe. Die biomechanische Analyse der knöchernen Strukturen in Kapitel 3 und die

Ausarbeitung der mechanosensorischen Grundlagen der Anpassungsfähigkeit in Kapitel 4 soll der Identifizierung und Verdeutlichung weiterer Optimierungspotentiale dienen.

Zur Darstellung der funktionellen Zusammenhänge zwischen Knochenregeneration und den Vorgängen im Implantat-Knochen-Interface dient anschließend Kapitel 5.1. Durch deren Anwendung auf die Implantatoptimierung kann die knöcherne Integration der Implantate zu einem frühen Zeitpunkt erzielt werden. Diese ist Grundvoraussetzung für eine dauerhafte, lasttragende Implantatverankerung. Die der Optimierung dienlichen, funktionellen Zusammenhänge zwischen veränderter Belastungssituation und den adaptiven Prozessen im Knochen werden in Kapitel 5.2 aufbereitet.

Da aseptische Lockerungen als Folge von eingeleiteten Kräften und Bewegungen auftreten, ist der Fokus der Arbeit auf lasttragende Implantate gelegt, wie man sie insbesondere in der Endoprothetik findet. Die abgeleiteten Prinzipien können daher wegen der weniger komplexen Zusammenhänge auf unbelastete Implantate übertragen werden. Des Weiteren werden die Optimierungspotentiale konkretisiert am proximalen Femur dargestellt. Hintergrund ist zum einen die besondere Relevanz für die Endoprothesenentwicklung am Laser Zentrum Hannover e.V. als beteiligte Einrichtung im SFB 599 („Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“). Zum anderen erleichtert die hohe Komplexität der biomechanischen Situation am proximalen Femur die Übertragbarkeit der Prinzipien auf andere skelettale Bereiche.

Zur Schaffung der notwendigen Basis für die weitere, optimierte Implantatentwicklung werden die identifizierten Optimierungspotentiale in Kapitel 6.1 zusammenfassend dargestellt und in Kapitel 6.2 systematisiert. Wesentlicher Bestandteil ist dabei die Darstellung der sich ergebenden komplexen Abhängigkeiten der Designparameter auf Grund der hohen Komplexität und Multifunktionalität des interagierenden, biologischen Gewebes. Die aus den identifizierten Optimierungsmöglichkeiten abgeleiteten Designmerkmale werden beispielhaft in der Veranschaulichung dienenden Prinzipskizzen dargestellt, die als Grundlage und Anregung des weiteren, konstruktiven Entwicklungsprozesses dienen sollen.

Kapitel 2

Mechanobiologie der Knochenheilung und -regeneration

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

Regenerative Prozesse im Knochen, ausgelöst durch Beschädigungen oder Zerstörung der knöchernen Strukturen und daraus resultierende Beeinträchtigungen in deren Funktion, sind eine Kaskade zellulärer Abläufe, mit dem Ziel, die ursprüngliche Funktionalität wieder herzustellen [JINGUSHI und BOLANDER 1991]. Dieses regenerative Potential ist essentiell angesichts der Bedeutung des skelettalen Systems für den gesamten Organismus. Neben den Stütz-, Schutz- und Bewegungsfunktionen des Skelettes spielen knöcherne Strukturen eine entscheidende Rolle bei stoffwechselphysiologischen Vorgängen, wie z. B. der Blutbildung, der Fettspeicherung oder der Regulierung des Mineralhaushaltes des Körpers [SOMMERFELDT und RUBIN 2001].

Angesichts der Lebensnotwendigkeit dieser vielfältigen Funktionalität ist es nicht verwunderlich, dass Knochen über einen komplexen Mechanismus von Gewebereaktionen verfügen, um entstandene Schäden zu beheben. Neben der natürlichen Bruchheilung, wie sie bei fehlender medizinischer Versorgung in „freier Wildbahn“ auftritt, greifen diese Mechanismen bei orthopädischen und chirurgischen Eingriffen, wie z. B. Distraktionsosteosynthesen oder dem Einsatz lasttragender Endoprothesen als Gelenkersatz.

2.1.1 Mechanobiologische Regulation und die Theorie der Gewebedifferenzierung

Nach CARTER und BEAUPRÉ [2001, S. 162] spielt in der skelettalen Regeneration die unterschiedliche Ausdifferenzierung pluripotenter Mesenchymzellen eine Schlüsselrolle. Je nach herrschenden Bedingungen sind sie in der Lage in (faseriges) Bindegewebe (*fibrous tissue*), Knorpel (*cartilage*), Faserknorpel (*fibrocartilage*) oder Knochen (*bone*) zu differenzieren¹. Gesteuert werden diese Prozesse sowohl von genetischen als auch von epigenetischen Faktoren (ausführlich nachzulesen bei COWIN [2004]), wobei bei Letzteren insbesondere die biomechanischen Bedingungen und die Durchblutungsverhältnisse im betroffenen Gewebeareal hervorzuheben sind [CLAES und HEIGELE 1999; CARTER und GIORI 1991]. In Ergänzung dazu verstärkten CARTER [1984, 1987] sowie CARTER *et al.* [1987] den Gesichtspunkt der Biomechanik durch Erweiterung auf den Verlauf der Belastungssituation (*mechanical loading history*)². Denn im Gegensatz zu der meist üblichen Annahme eines typischen Lastfalls (z. B. Einbeinstand oder Treppensteigen) ist der Knochen im Alltag von verschiedensten Belastungssituationen betroffen – mit zum Teil erheblich variierender Zyklenzahl und Auftretenshäufigkeit (siehe Abb. 4.3, S. 75) [MORLOCK *et al.* 2001; FRITTON *et al.* 2000, 1999]. CLAES und HEIGELE [1999] sowie CLAES *et al.* [1998] hingegen erweiterten die einflussnehmenden Umgebungsbedingungen auf das osteogenetische Potential (*osteogenic potential*), welches neben der Blutversorgung auch von der biochemischen Rahmensituation (z. B. Hormone und Wachstumsfaktoren) bestimmt wird.

Wegen der großen Bedeutung der Differenzierung des Stützgewebes für die skelettale Regeneration war insbesondere das Verständnis der mechanischen Wechselwirkungen Ziel vieler Untersuchungen. Dennoch muss heute immer noch eingestanden werden, dass der genaue Mechanismus nach wie vor unbekannt ist [COWIN 2007; WANG *et al.* 2007; BONEWALD 2006; GARDNER und MISHRA 2003; LOBOA PO-

¹die Auflistung wurde bewusst auf die für die knöchernen Regeneration relevanten Gewebearten beschränkt

²in deutschsprachigen Publikationen auch als „Lastgeschichte“ wiedergegeben; im Sinne der zeitlichen Summation einwirkender Belastungen

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

LEFKA *et al.* 2002; CLAES und HEIGELE 1999]. Dieses erwünschte Verständnis „how mechanical or physical conditions regulate biologic processes“ [CARTER *et al.* 1998, S. 42] wird allgemein als **Mechanobiologie** bezeichnet (*mechanobiology*), da nicht unterschieden wird, ob die Einflussfaktoren auf organischer, zellulärer oder molekularer Ebene angreifen. Im Gegensatz dazu versteht man nach BURGER und KLEIN-NULEND [1999a] unter **Mechanotransduktion** (*mechanotransduction*) die zelluläre bzw. subzelluläre Antwort biologischer Strukturen auf mechanische Einflüsse (weiterführende Informationen bei BROMME [2000]).

Bereits 1895 äußerte ROUX die Vermutung, dass mechanische Belastungen verantwortlich seien für die Zelldifferenzierung [zitiert nach PAUWELS 1973, S. 5]. Konkret nannte er Druck als Reiz für die Bildung von Knochengewebe, Zug als Ursache für die Ausdifferenzierung von Bindegewebe und Schub (mit möglicher Überlagerung durch Druck und Zug) als Auslöser für die Bildung von Knorpel.

PAUWELS hingegen wird der Verdienst zugesprochen, als erster Invarianten des Verformungszustandes für die Beschreibung der Gewebedifferenzierung verwendet zu haben [CARTER und GIORI 1991, S. 368]. Im Gegensatz zur ROUX'schen Lehre reduzierte PAUWELS die Einflussfaktoren auf „zwei Qualitäten von mechanischen Reizen [...] der reinen Gestaltsverzerrung und der reinen Volumenänderung“ [PAUWELS 1973, S. 5].

Unter Ersterem, von ihm als Deformation oder einfach Dehnung bezeichnet, verstand PAUWELS eine Gestaltsänderung des elastischen Körpers mit Verformung in eine Vorzugsrichtung, ganz gleich, ob diese durch Druck-, Zug- oder Schubbeanspruchung bedingt ist. Eine Volumenänderung findet dabei nicht statt (Abb. 2.1 a). Durch die Dehnung werden Mesenchymzellen zur Produktion von Kollagen stimuliert, welche sich in Richtung der größten Verformung ausrichten.

Dem gegenüber steht die Kompression, d. h. ein allseitig gleich großer, demnach hydrostatischer Druck, der wegen der Richtungsunabhängigkeit keine Verzerrung der äußeren Gestalt nach sich zieht, aber zu einer Volumenänderung der belasteten Zelle führt und Knorpelbildung auslöst (Abb. 2.1 b). Die schematische Darstellung, die KUMMER nach einer von PAUWELS entworfenen Skizze anfertigte [PAUWELS 1973, S. 7], zeigt anschaulich diese Vorstellung (Abb. 2.2; ausführliche Erläuterungen bei [KUMMER 2005, 1980]).

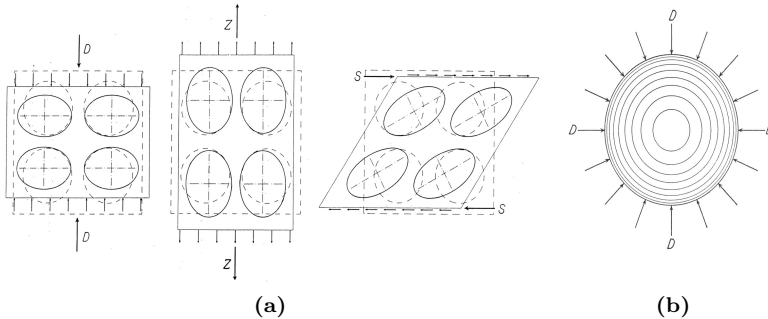


Abb. 2.1: Mechanische Reize der Gewebedifferenzierung. [PAUWELS 1973, S. 5f.] (a) Verformung der äußeren Gestalt der Zelle mit eindeutiger Vorzugsrichtung. Die Ausbildung von Kollagenfibrillen infolge der elastischen Verzerung der Zellen (gestrichelte Linien) geschieht nach PAUWELS unabhängig von der Ursache der Verformung (Druck- (D), Zug- (Z) oder Schubbeanspruchung (S)). (b) Durch gleichmäßige äußere Kräfte hervorgerufene, hydrostatische Kompression des Zellinneren.

Diese als „**Theorie der kausalen Histogenese**“ bekannt gewordene Anschauung, galt lange Zeit als „am besten begründete Arbeitshypothese“ [HEGELMAIER 1993, S. 20]. Wegen der vorhandenen Kritik kann sie aber nicht unkommentiert bleiben. So ist es zwar richtig, dass Knorpelbildung durch hydrostatischen Druck begünstigt wird; Knorpelwachstum oder gar dessen Verknöcherung durch zu hohe Druckbelastungen aber gerade verhindert werden [CARTER und BEAUPRÉ 2001, S. 163]. Des Weiteren enthält PAUWELS' Schema keine Zone direkter Knochenbildung, da es nach seiner Meinung „keinen spezifischen mechanischen Reiz [...] für die Bildung von Knochengewebe“ gibt [1973, S. 6]. Darüber hinaus erfasste PAUWELS keine hydrostatische Dehnung [CARTER *et al.* 1998, S. 45] und berücksichtigt auch keine nichtmechanischen Einflussfaktoren, wie insbesondere die Durchblutungssituation.

Basierend auf dieser Kritik an der kausalen Histogenese entwickelte die Gruppe um CARTER Ende der 80 er Jahre eine neue **Theorie der Gewebedifferenzierung** (*tissue differentiation theory*), die den Zusammenhang zwischen Gewebeausbildung und Belastungsgeschichte

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

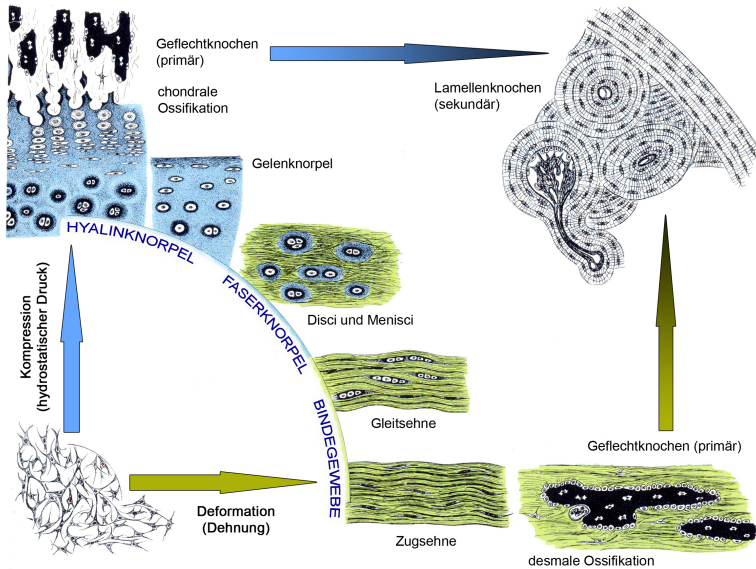


Abb. 2.2: Kausale Histogenese. [nach HEGELMAIER 1993, S. 16].

(loading history) herzustellen versuchte (vgl. CLAES und HEIGELE [1999]). Die Neuerungen unter biomechanischem Gesichtspunkt waren die Berücksichtigung des Unterschiedes zwischen konstanter und intermittierender Belastung (wiedergegeben durch die Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs [CARTER und BEAUPRÉ 2001, S. 165]), sowie die Erfassung eines Bereiches direkter Knochenbildung. Als nichtmechanischer Einfluss wurde die Durchblutungssituation im Gewebe in die Überlegungen mit einbezogen (Abb. 2.3).

In Übereinstimmung mit PAUWELS wird auch in den Vorstellungen CARTERS *et al.* der den Spannungszustand beschreibende Tensor $\underline{\mathbf{S}}$ auf zwei skalare Größen reduziert. Diese sind Invarianten des Spannungstensors, d. h. derartige Kombinationen von Komponenten des Tensors, dass ihr Werte unabhängig vom gewählten Koordinatensystem sind. Solche Vergleichsspannungen σ_{vgl} dienen dazu, einen Spannungszustand in vereinfachter Form zu beschreiben.

Kapitel 2 Mechanobiologie der Knochenheilung und -regeneration

Dies geschieht durch mathematische Zerlegung des Spannungszustandes in zwei Anteile, was für jeden beliebigen Tensor möglich ist. In der physikalischen Interpretation des Spannungstensors $\underline{\mathbf{S}}$ (Gl. 2.1) ist dies zunächst ein derartiger Belastungszustand bei dem, analog den Vorstellung PAUWELS, lediglich das Volumen, nicht aber die Gestalt des Körpers eine Änderung erfährt.

$$\underline{\mathbf{S}} = \begin{pmatrix} \sigma_x & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_y & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_z \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

Die dafür notwendige mathematische Formulierung lässt sich aus Überlegungen zur Volumendehnung ableiten:

$$\begin{aligned} \varepsilon_x &= \frac{1}{E}[\sigma_x - \nu(\sigma_y + \sigma_z)] \\ \varepsilon_y &= \frac{1}{E}[\sigma_y - \nu(\sigma_z + \sigma_x)] \\ \varepsilon_z &= \frac{1}{E}[\sigma_z - \nu(\sigma_x + \sigma_y)] \end{aligned} \quad (2.2)$$

Mit den Gleichungen 2.2, die wie die folgenden aus ISSLER *et al.* [1997] und GROSS *et al.* [1999] entnommenen wurden, und der Beziehung $\varepsilon_v = \varepsilon_x + \varepsilon_y + \varepsilon_z$ für die Volumendehnung ergibt sich:

$$\varepsilon_v = \frac{1 - 2\nu}{E}(\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z). \quad (2.3)$$

Daraus wird ersichtlich, dass die Volumenänderung proportional zur 1. Invarianten I_1 des Spannungstensors $\underline{\mathbf{S}}$ ist, da gilt $I_1 = sp(\underline{\mathbf{S}}) = \sigma_x + \sigma_y + \sigma_z$. Zusätzlich kann aus der physikalischen Interpretation abgeleitet werden, dass es sich um einen derartigen Spannungszustand handeln muss, bei dem alle Schubspannungen verschwinden, d. h. $\tau_{ij} = 0$. Die aus dieser Bedingung resultierenden Normalspannungen heißen in diesem speziellen Spannungszustand Hauptspannungen σ_h . Ihre zugehörigen Richtungsvektoren werden als Hauptachsenrichtungen bezeichnet, die das Hauptachsensystem bilden. In ihm nimmt der Spannungstensor die Diagonalform $\underline{\mathbf{S}}^H$ an:

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

$$\underline{\mathbf{S}}^{\mathbf{H}} = \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3 \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

Wegen der Forderung nach allseitig gleichgroßer Kompression oder Expansion, die keine Vorzugsrichtung aufweist, wird die mittlere Normalspannung $\sigma_m = \frac{1}{3}(\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z)$ eingeführt, durch die aus $\underline{\mathbf{S}}^{\mathbf{H}}$ der hydrostatische Anteil $\underline{\mathbf{S}}^{\text{hyd}}$ des Spannungstensors hervorgeht:

$$\underline{\mathbf{S}}^{\text{hyd}} = \begin{pmatrix} \sigma_m & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_m & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_m \end{pmatrix}. \quad (2.5)$$

Dieser Tensor beschreibt somit einen derartigen Spannungszustand, bei dem die hydrostatische Spannung (*hydrostatic stress*)

$$\sigma_{hyd} = \sigma_m = \frac{1}{3}(\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z) \quad (2.6)$$

gleichmäßig nach allen Richtungen wirkt und deshalb rein volumetrische Verformung auftritt (isotroper Spannungszustand).

Dem gegenüber steht eine Belastung, die zu Verformungen mit Volumenkonstanz führt und sich aus der Abweichung des realen Spannungszustandes $\underline{\mathbf{S}}$ vom hydrostatischen Zustand $\underline{\mathbf{S}}^{\text{hyd}}$ errechnen lässt:

$$\underline{\mathbf{S}}^{\text{dev}} = \underline{\mathbf{S}} - \underline{\mathbf{S}}^{\text{hyd}} = \begin{pmatrix} \sigma_x - \sigma_m & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_y - \sigma_m & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \sigma_z - \sigma_m \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

Für den hydrostatischen Anteil existiert mit σ_{hyd} bereits eine koordinatensystemunabhängige, d. h. invariante Vergleichsspannung σ_{vgl} . Für den Spannungsdeviator $\underline{\mathbf{S}}^{\text{dev}}$ können in ähnlicher Weise geeignete Komponentenkombination gefunden werden.

Ausgangspunkt der notwendigen Berechnungen ist eine definitionsbedingte Besonderheit des Spannungsdeviators. Dessen erste Invariante $J_1 = sp(\underline{\mathbf{S}}^{\text{dev}})$ verschwindet entsprechend Gleichung 2.8.

$$\begin{aligned}
 J_1 = sp(\underline{\mathbf{S}}^{\text{dev}}) &= (\sigma_x - \sigma_m) + (\sigma_y - \sigma_m) + (\sigma_z - \sigma_m) = \\
 &= (\sigma_x + \sigma_y + \sigma_z) - \sigma_m = 0
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

Durch diese charakteristische Eigenschaft wird im Hauptachsensystem eine Ebene \mathbf{D} (Deviatorebene) durch den Koordinatenursprung aufgespannt, die durch den Normalenvektor $\vec{n}_{dev} = [1; 1; 1]^T$ beschrieben wird. Der in dieser Ebene liegende Spannungsvektor \vec{s}_{dev} ergibt sich aus dem Spannungstensor $\underline{\mathbf{S}}^{\mathbf{H}}$ und dem normierten Normalenvektor zu:

$$\vec{s}_{dev} = \underline{\mathbf{S}}^{\mathbf{H}} \frac{\vec{n}_{dev}}{|\vec{n}_{dev}|} = \begin{pmatrix} \sigma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3 \end{pmatrix} \frac{1}{\sqrt{3}} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{\sqrt{3}} \begin{pmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_3 \end{pmatrix} \tag{2.9}$$

Dieser lässt sich definitionsgemäß in die senkrecht zur Deviator-ebene wirkende, hydrostatische Spannung σ_{hyd} und eine in der Ebene liegende Schubkomponente τ_{dev} zerlegen. Mit Hilfe des Satz des Pythagoras errechnet sich deren Betrag zu:

$$\begin{aligned}
 |\tau_{dev}| &= \sqrt{|\vec{s}_{dev}|^2 - \sigma_{hyd}^2} = \\
 &= \sqrt{\frac{1}{3}(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 + \sigma_3^2) - \frac{1}{9}(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)^2} = \\
 &= \frac{1}{3}\sqrt{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2}
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

Vergleicht man diese mit der 2. Invarianten J_2 des Spannungsdeviators, die man aus

$$\begin{aligned}
 J_2 &= -\frac{1}{6}[(\sigma_x - \sigma_y)^2 + (\sigma_y - \sigma_z)^2 + (\sigma_z - \sigma_x)^2] + (\tau_{xy}^2 + \tau_{yz}^2 + \tau_{zx}^2) \\
 &= -\frac{1}{6}[(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2]
 \end{aligned} \tag{2.11}$$

berechnet, so stellt man fest, dass mit τ_{dev} eine ebenfalls koordinatensystemunabhängige Vergleichsspannung gefunden wurde. Mit ihr

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

lässt sich der deviatorische Anteil (*deviatoric component* bzw. *distortional stress*) des auf das Gewebe wirkenden Spannungszustandes berechnen. Vereinfachend wird in der Literatur auch häufig nur von Dehnung (*strain*) gesprochen, wenn die volumenkonstante (isochore) Verzerrung eines Körpers gemeint ist.

Identische Beziehungen gelten für den die Verformungen beschreibenden Verzerrungstensor $\underline{\mathbf{V}}$, welcher sich analog in einen hydrostatischen $\underline{\mathbf{V}}^{\text{hyd}}$ und einen deviatorischen Anteil $\underline{\mathbf{V}}^{\text{dev}}$ zerlegen lässt (Gl. 2.12). Mit Einführung der mittleren Dehnung $\varepsilon_m = \varepsilon_{hyd} = \frac{1}{3}(\varepsilon_{xx} + \varepsilon_{yy} + \varepsilon_{zz})$ beschreibt $\underline{\mathbf{V}}^{\text{hyd}}$ die reine Volumendehnung (Dilatation, isotrope Dehnung). Die auftretenden Verzerrungen im Körper können somit ebenfalls durch die hydrostatische Dehnung ε_{hyd} beschrieben werden (*volumetric, hydrostatic* oder *dilatational strain*). Ergänzend dazu beschreibt $\underline{\mathbf{V}}^{\text{dev}}$ die reine Gestaltsänderung bei konstantem Volumen (Distorsion).

$$\begin{aligned} \underline{\mathbf{V}} &= \begin{pmatrix} \varepsilon_x & \frac{1}{2}\gamma_{xy} & \frac{1}{2}\gamma_{xz} \\ \frac{1}{2}\gamma_{yx} & \varepsilon_y & \frac{1}{2}\gamma_{yz} \\ \frac{1}{2}\gamma_{zx} & \frac{1}{2}\gamma_{zy} & \varepsilon_z \end{pmatrix} = \\ &= \underbrace{\begin{pmatrix} \varepsilon_{hyd} & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_{hyd} & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon_{hyd} \end{pmatrix}}_{\underline{\mathbf{V}}^{\text{hyd}}} - \underbrace{\begin{pmatrix} \varepsilon_x - \varepsilon_{hyd} & \frac{1}{2}\gamma_{xy} & \frac{1}{2}\gamma_{xz} \\ \frac{1}{2}\gamma_{yx} & \varepsilon_y - \varepsilon_{hyd} & \frac{1}{2}\gamma_{yz} \\ \frac{1}{2}\gamma_{zx} & \frac{1}{2}\gamma_{zy} & \varepsilon_z - \varepsilon_{hyd} \end{pmatrix}}_{\underline{\mathbf{V}}^{\text{dev}}} \end{aligned} \quad (2.12)$$

Die zugehörige Vergleichsdehnung $\varepsilon_{vgl} = \varepsilon_{dev}$ ergibt sich aus der formalen Definition $\varepsilon_{vgl} = \frac{\sigma_{vgl}}{E}$, die jeder Vergleichsspannung σ_{vgl} eine entsprechende Vergleichsdehnung zuordnet. Die deviatorische oder isochore Dehnung ε_{dev} (*distortional* oder *octahedral strain*) erhält man damit aus der Beziehung:

$$\varepsilon_{dev} = \frac{\tau_{dev}}{E} = \frac{1}{3E} \sqrt{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2 + (\sigma_3 - \sigma_1)^2} \quad (2.13)$$

Aus dem mathematischen Zusammenhang von Hauptdehnungen ε_h und Hauptspannungen σ_h (Gl. 2.14), welcher für homogene, isotro-

Kapitel 2 Mechanobiologie der Knochenheilung und -regeneration

pe Materialien gilt (da hier die Hauptdehnungsrichtungen mit den Hauptspannungsrichtungen übereinstimmen)

$$\sigma_h = \frac{E}{1 + \nu} \left[\varepsilon_h + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \varepsilon_v \right] \quad \text{mit } h = 1..3 \quad (2.14)$$

und der Bestimmungsgleich für die Volumendehnung ε_v

$$\varepsilon_v = \frac{1 - 2\nu}{E} (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) \quad (2.15)$$

ergibt sich allgemein für die Hauptspannungen:

$$\sigma_h = \frac{E}{1 + \nu} \left[\varepsilon_h + \frac{\nu}{E} (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3) \right] \quad \text{mit } h = 1..3 \quad (2.16)$$

Bei Blick auf die Gleichung 2.13 wird deutlich, dass der stets identische Term $\frac{\nu}{E} (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)$ bei paarweiser Subtraktion verschwindet und man somit für ε_{dev} nach Einsetzen von Gleichung 2.16 in 2.13 und Ausklammern von $(\frac{E}{1+\nu})^2$ die Bestimmungsgleichung 2.17 erhält.

$$\begin{aligned} \varepsilon_{dev} &= \frac{1}{3E} \sqrt{\left(\frac{E}{1+\nu}\right)^2 [(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)^2 + (\varepsilon_2 - \varepsilon_3)^2 + (\varepsilon_3 - \varepsilon_1)^2]} = \\ &= \frac{1}{3} \frac{1}{1+\nu} \sqrt{(\varepsilon_1 - \varepsilon_2)^2 + (\varepsilon_2 - \varepsilon_3)^2 + (\varepsilon_3 - \varepsilon_1)^2} \end{aligned} \quad (2.17)$$

Um insbesondere dem viskoelastischen Verhalten des undifferenzierten Mesenchyms gerecht zu werden, wurde von CARTER *et al.* die Beschreibung des mechanischen Belastungszustandes auf dessen Verlauf ausgedehnt. So kann erfasst werden, dass zeitlich sehr langsame Belastungen durch das Relaxationsverhalten des Gewebes und mögliche Ausgleichsvorgänge durch strömende Flüssigkeiten ganz anderen Einfluss nehmen, als sehr schnell und kurzzeitig wirkende Kräfte.

Diese Theorie der Gewebedifferenzierung wird durch Abb. 2.3 schematisch wiedergegeben. Daraus ist ersichtlich, dass bei Belastungszuständen, die oberhalb einer kritischen Verzerrung der Mesenchymzellen liegen (die sogenannte *tension line*), Knochen nicht gebildet werden kann und analog zu den Vorstellungen PAUWELS' die Zellen

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

zur Produktion von Kollagen angeregt werden. Anschaulich ist ebenso die Einführung einer *pressure line*, die Gewebe mit hohem Sauerstoffbedarf von solchen mit geringeren Ansprüchen an die Durchblutung trennt. Neben einer möglichen, direkten Beeinflussung des Gewebes durch hydrostatischen Druck wird vor allem dessen indirekte Wirkung durch die Verschlechterung der kapillaren Blutversorgung vermutet. Da Knorpel und Faserknorpel eine geringere Stoffwechselaktivität haben als Knochen und (faseriges) Bindegewebe, werden diese links der *pressure line* durch die weniger anspruchsvollen Gewebe ersetzt.³

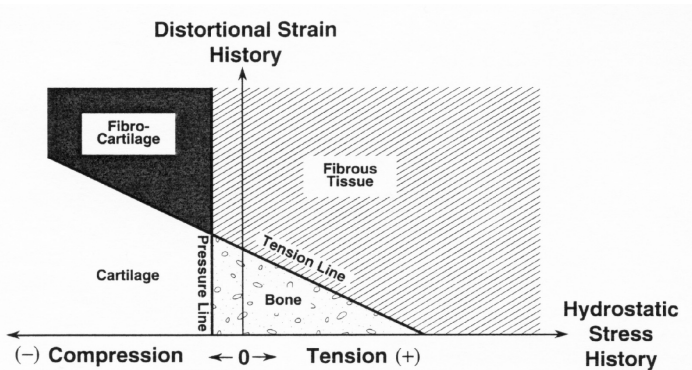


Abb. 2.3: Theorie der Gewebedifferenzierung nach CARTER *et al.* [CARTER und BEAUPRÉ 2001, S. 166, 46] Schematische Veranschaulichung des Einflusses von hydrostatischem Druck und Schubdehnungen auf die Differenzierung von Mesenchymgewebe. In Gebieten schlechter Durchblutung (links der *pressure line*) kann sich Knochen nicht bilden und es kommt stattdessen zur Ausbildung knorpeliger Gewebe.

Gegenwärtig befindet sich ebenfalls diese Hypothese in der wissenschaftlichen Diskussion. Zu beachten ist, dass alle bisherigen Erklärungsmodelle rein qualitativer Natur sind und keine Aussagen zu absoluten Werten von Dehnungen oder Drücken machen.

³eine ausführliche Darstellung der kausalen Zusammenhänge zwischen Belastungsverhältnissen und Gewebedifferenzierungen bei CARTER und BEAUPRÉ [2001, S. 172–184]

Diesen Kritikpunkt aufgreifend, stellten CLAES und HEIGELE die nach eigenen Angaben erste **quantitative Zelldifferenzierungstheorie** vor, bei der es vor allem um die Vorhersage der Ossifikationsformen in Frakturspalten gehen sollte [1999]. Der etwas andere Schwerpunkt spiegelt sich in der gewählten Veranschaulichung wider, die ihren Fokus auf CARTERS Zone der direkten Knochenbildung hat. Diese wurde durch die Untergliederung in desmale und chondrale Ossifikation erweitert (siehe Abb. 2.4).

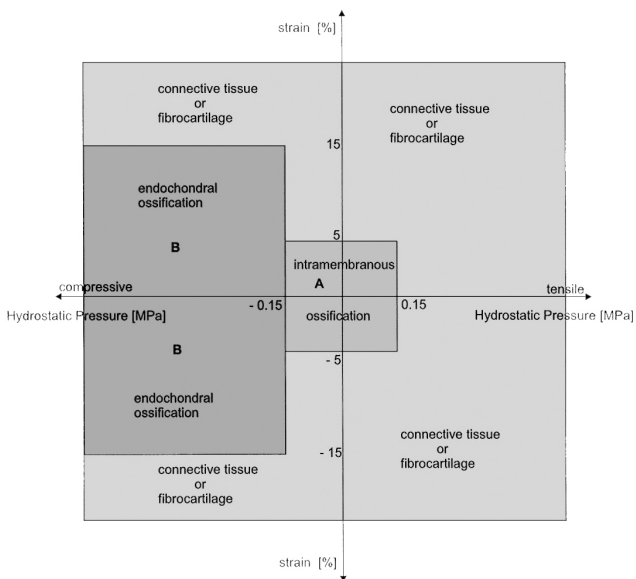


Abb. 2.4: Quantitative Zelldifferenzierungstheorie nach CLAES et al. [CLAES und HEIGELE 1999, S. 265] Hypothetischer Zusammenhang zwischen mechanischen Bedingungen und der Gewebedifferenzierung in der Frakturzone.

Neu ist ebenfalls die Abkehr von der Verwendung der Invarianten des Spannungszustandes hin zur Auswertung der lokalen Dehnungszustände und die Ergänzung um die Annahme, dass Knochenneubildung sich nur an der Grenze zu bereits mineralisiertem Gewebe vollzieht. Validiert wurde die Hypothese durch vergleichende Unter-

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

suchungen von Kallusbildung in Tiermodellen und der mittels FEM ermittelten Gewebedifferenzierung.

In Ergänzung dazu ist die Arbeit von GARDNER und MISHRA [2003] zu sehen, die den Mangel an CLAES' Tauglichkeitsnachweis aufgriffen und um Untersuchungen bei nicht transversalem Bruchverlauf sowie bei überlagerten Torsions- und Biegebeanspruchung ergänzten. Mit Ausnahme der desmalen Ossifikation in der frühen Heilungsphase wurde der Theorie eine gute Vorhersagbarkeit bescheinigt. Offen bleibt die Frage, inwieweit die fehlende Berücksichtigung der Durchblutungssituation sich als nachteilig erweisen wird. Mit Blick auf die Ausführungen CARTERS *et al.* ist eine Erweiterung um die Berücksichtigung des von CLAES *et al.* selbst erwähnten osteogenetischen Potentials wünschenswert.

Nicht unerwähnt soll in diesem Zusammenhang die Kritik ENGELHARDT [1983] an PAUWELS bleiben, die an dem seiner Meinung nach fehlenden „abgeschlossenen Raum“ ansetzt [S. 20]. Insbesondere nach Bruch des Knochens oder Implantation sei die Unversehrtheit des Periostschlaues nicht gewährt. Dadurch könne kein hydrostatischer Druck aufgebaut werden, da die Flüssigkeit ins umliegende Gewebe gedrückt werde. Demnach „liegt der Schluß nahe, daß bioelektrische Potentiale Moleküle des Verletzungsexsudats ausrichten und damit die erste Gewebsorientierung bestimmen“ [ebd. S. 21].

All die Kritik macht deutlich, dass die Zusammenhänge komplex sind und sich nicht auf rein mechanistische Erklärungsmodelle reduzieren lassen. Das zeigen ebenfalls die Ausführungen von FROST [1989], der darauf hinweist, dass die Struktur des neugebildeten Kallus sich vorrangig an den einsprossenden Kapillaren orientiert. Dadurch wird einmal mehr die zentrale Bedeutung der Blutversorgung für die Gewebekonstruktion und -differenzierung unterstrichen, welche Untersuchungen zur Frakturheilung bestätigen (s. Kap. 2.2.6, S. 39).

2.1.2 Ossifikation – knöcherne Gewebeneubildung

Allen mechanistischen Theorien über die Gewebedifferenzierung ist seit PAUWELS gemeinsam, dass die Ausdifferenzierung knöcherner Gewebe nur in Bereichen mechanischer Ruhe erfolgen kann. Insbesondere die Abbildungen 2.3 und 2.4 verdeutlichen, dass Knochenbildung anfällig gegenüber Unruhe in Form wechselnder Dehnungszustände ist. PAUWELS formulierte diesbezüglich, dass Knochengewebe „sich aus hierzu befähigten Zellen jedoch nur an solchen Stellen bilden“ kann, „wo die Zellen (...) vor intermittierender Verzerrung geschützt sind“ [1973, S. 6]. Daraus schlussfolgerte er bereits, dass an Stellen, wo die mechanische Stabilität ohne größere Deformationen nicht gegeben ist, erst ein belastbares Primärgewebe gebildet werden muss. Aus diesem kann Knochen dann als sekundäres Stützgewebe hervorgehen (vgl. KUMMER [1985, S. 203] und HEGELMAIER [1993, S. 18]). Je nach Art dieses primären Stützgewebes (Bindegewebe oder Knorpel) wird zwischen **desmaler** und **chondraler** Ossifikation unterschieden.

Diesen beiden, histologisch lange vor PAUWELS beschriebenen Formen der Knochenbildung stellte KROMPECHER den Begriff der primären, rein **angiogenen Ossifikation** entgegen [HEGELMAIER 1993, S. 8]. Sie kommt, im Gegensatz zu den vorher beschriebenen, ohne intermediäres Stützgewebe aus und tritt an Stellen auf, wo das sich zu entwickelnde Knochengewebe keiner direkten mechanischen Beanspruchung ausgesetzt ist.

Desmale Ossifikation

Ausgangspunkt der Knochenneubildung ist unabhängig vom Ort und dem ursächlichen Hintergrund (ob z. B. im Frakturspalt oder im angelegten Implantatbett) immer weitgehend undifferenziertes Mesenchym, welches deformierenden Kräften keinen wesentlichen Widerstand entgegensetzen kann. Das vorrangig aus Bindegewebszellen und Interzellularflüssigkeit bestehende Gewebe wird infolge äußeren Druckes, Zugs oder Schubes bei allen drei Beanspruchungsarten deformiert, wodurch in den Zellen Dehnungen auftreten, die Zelldifferenzierungen auslösen. Dabei entstehen Fibroblasten, die Tropokollagen

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

produzieren. Diese Makromoleküle werden entsprechend der auftretenden Verzerrungen ausgerichtet und bilden zugfesteste Kollagenfibrillen [KUMMER 1985].

Haben die Belastungen eine deutliche Vorzugsrichtung, entstehen gerichtete Strukturen, die sich später z. B. in den Trabekeln wiederfinden lassen. Handelt es sich um wechselnde Belastungen, wie sie z. B. im Frakturspalt als Folge der Überlagerung von Druck, Torsion und Biegebelastungen auftreten, entsteht eine „mehr oder weniger zufällige Faseranordnung“ [WEBSTER 2001, S. 5].

Durch die Verspannung des Gewebes mit Kollagenfibrillen entstehen Zonen ausreichender, mechanischer Ruhe, in denen die Ausreifung des Knochengewebes erfolgen kann. Innerhalb von Zellverdichtungen differenzieren Zellen mesenchymaler Abstammung zu Osteoblasten, die eine extrazelluläre, organische Matrix (Osteoid) sowie weitere Kollagenfasern abscheiden. Diese Ossifikationszentren nutzen die vorhandenen Bindegewebsstrukturen und bilden über ein größeres Gebiet verteilt Osteoidbälkchen (Abb. 2.5a).

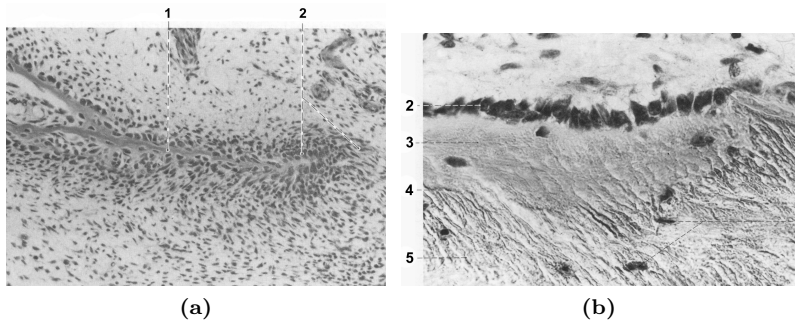


Abb. 2.5: Desmale Ossifikation. [STAUBESAND 1985, S. 146, 142] (a) Osteoblasten auf der Oberfläche eines von ihnen produzierten Osteoidbälkchens (b) Osteoblasten auf der Knochenoberfläche, die Osteoid abscheiden. Durch Einlagerung von Kalksalzen kommt es zur Mineralisierung und damit Verknöcherung der organischen Grundsubstanz. 1 – Osteoidbälkchen, 2 – Osteoblasten 3 – Osteoid, 4 – Mineralisierungsfrent, 5 – kalzifizierter Knochen

In den Osteoblasten synthetisierte Enzyme führen zur Ausfällung von Kalksalzen im Osteoid (Nukleation) und somit zu einer begin-

nenden Mineralisierung der Osteoidbälkchen zu Faserknochenbälkchen. An diesen wird weiter Knochengrundsubstanz angebaut, sodass durch Verwachsen der Bälkchen ein zunehmend engmaschigeres Netzwerk entsteht [WINTERMANTEL und HA 1998]. Dabei eingemauerte Osteoblasten stellen ihre Sekretionstätigkeit ein und wandeln sich zu Osteozyten.

Die im englischen Sprachraum übliche Bezeichnung der *intramembraneous ossification* weist von der Wortbildung auf die im Embryonalstadium membranartig angeordneten Mesenchymzellen hin [MARTIN *et al.* 1998, S. 60]. In der deutschsprachigen Literatur ist dagegen neben desmal die Bezeichnung **direkte** bzw. **primäre Ossifikation** verbreitet. Knochen entsteht dabei zwar ebenfalls als sekundäres Stützgewebe, aber die Bildung eines weiteren Gewebes (hyaliner Knorpel) ist nicht notwendig. Diese Bezeichnung wird somit der Tatsache gerecht, dass desmale Ossifikation die einzige Form der Knochenbildung ist, die keine bereits vorhandenen skelettalen Strukturen (knorpelige oder knöcherne Gewebe) benötigt. Tritt sie außerhalb des eigentlichen Knochens im Sinne einer Fehlbildung auf, spricht man von heterotoper Ossifikation.

Charakteristisch für das durch desmale Ossifikation entstandene Knochengewebe ist die aus histologischer Sicht ungeordnetere⁴, bindegewebsartige Anordnung der organischen, in die Knochenstruktur integrierten Fibrillen [WEBSTER 2001]. Aus dieser augenscheinlich ungeordneten Anordnung resultiert die Bezeichnung Faser- oder Geflechtsknochen (*woven bone*), der im Sinne einer Veranschaulichung nach RAHN [1985a, S. 140] auch als „zu Knochen erstarrtes Bindegewebe“ angesehen werden kann.

Schon frühzeitig wird der so gebildete Geflechtknochen durch deutlich strukturierteren Lamellenknochen ersetzt [SCHELL 2003] (siehe Kap. 2.1.4, S. 28). Im adulten Organismus ist somit mit Ausnahme einiger Gesichts- und Schädelknochen der Geflechtknochen nur noch an Ansatzstellen von Bändern und Sehnen, sowie im Zusammenhang mit den Reparaturmechanismen bei der Knochenbruchheilung zu finden.

⁴im Vergleich zur deutlich strukturierteren Form des Lamellenknochens

Chondrale Ossifikation

Im Gegensatz zur desmalen Verknöcherung handelt es sich bei der chondralen (*endochondral*) Ossifikation um eine **indirekte** Form der Knochenbildung. Die ebenso geläufige Bezeichnung **sekundär Ossifikation** weist ebenfalls auf das Zwischenstadium der Knorpelbildung hin. Diese erfolgt, wenn die äußere Belastung vor allem in Form hydrostatischen Drucks auftritt, d.h. die wirkenden Spannungen keine Vorzugsrichtungen haben. Unter diesen Bedingungen bildet sich aus dem Mesenchym durch entsprechende Zelldifferenzierung hyaliner Knorpel mit dessen Chondrozyten und der von ihnen abgetrennten Interzellulärsubstanz. Da der größte Teil des Extremitätenskeletts knorpelig vorgeformt ist, hat die chondrale Ossifikation den Hauptanteil an der vorgeburtlichen Knochenbildung, um in der weiteren Entwicklung zunehmend auf die Wachstumsvorgänge in den Epiphysenfugen beschränkt zu werden.

Die schrittweise Umwandlung der knorpeligen Skelettelemente geschieht in zwei voneinander zu trennenden Vorgängen. Die **perichondrale Ossifikation** spielt eine wesentliche Rolle im Bereich der Diaphyse der langen Röhrenknochen. Die dortige Knorpelanlage ist von einer dicken, gefäß- und kollagenreichen Mesenchymschicht umgeben, dem Perichondrium (Knorpelhaut). In einem der desmalen Ossifikation identischen Vorgang entsteht im Perichondrium Bindegewebsknochen, der sich wie eine Manschette um den Knorpel legt (Abb. 2.6a).

Der im Inneren folgende Knorpelumbau, die sogenannte **enchondrale Ossifikation**, wird eingeleitet vom Aufquellen der Chondrozyten sowie einer beginnenden Mineralisierung der Grundsubstanz [RAHN 1985a, S. 147]. Die Vergrößerung der Knorpelzellen sowie die einsetzende Zellteilung verringert den Anteil der Interzellulärsubstanz [KUMMER 1980, S. 12]. Durch die Verhinderung des seitlichen Wachstums durch die Knochenmanschette kommt es zur säulenförmigen Anordnung der Knorpelzellen (Säulenknorpel) [WOLFF 1988, S. 88].

Vordringende Kapillare stellen mit dem sie begleitenden Bindegewebe die für die weitere Umwandlung benötigten Zellen zur Verfügung. Im Bereich des Säulenknorpels lagern sich ausdifferenzierende Osteoblasten weiter mineralisierendes Osteoid ab, wodurch der

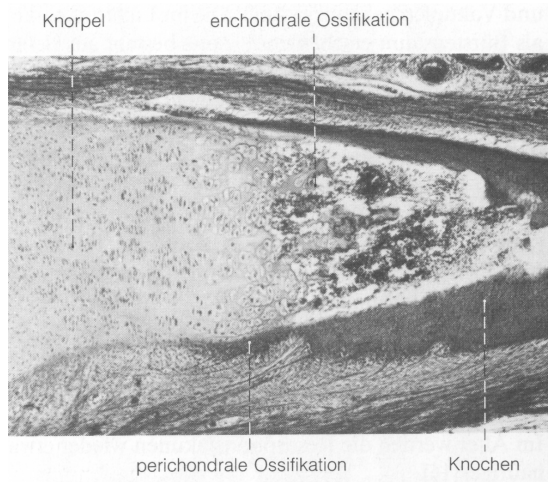


Abb. 2.6: Chondrale Ossifikation. Perichondrale und enchondrale Ossifikation im Schaft des Röhrenknochens [STAUBESAND 1985, S. 146].

Struktur der Knorpelreste folgend erste Knochenbälkchen entstehen [RAHN 1985a; KUMMER 1980]. Mit den Gefäße vordringende Chondroklasten brechen Hohlräume im Knorpel auf, deren Wände von gebildeten Osteoblasten ausgekleidet werden. Dadurch wird durch abgedichtetes Osteoid und kollagenen Fibrillen die Bildung eines Netzwerks von Knochenbälkchen fortgesetzt [HEGELMAIER 1993; WOLFF 1988].

Auch wenn in dieser Arbeit die in der Literatur übliche Einteilung der Ossifikationsformen aufgegriffen wurde, ist eine zu strenge Trennung nicht sinnvoll. Wie bei vielen biologischen Aspekten in lebenden Systemen ist eine klare Abgrenzung nicht zu definieren. Wie fließend die Grenzen zwischen desmaler und chondraler Ossifikation sind, zeigt der Prozess der perichondralen Verknöcherung, der zellphysiologisch der desmalen Ossifikation identisch ist. KUMMER weist sogar darauf hin, dass der eigentliche Mechanismus der Ossifikation immer identisch ist - nämlich die Ausscheidung von Osteoid durch Osteoblasten bei vornehmlicher Orientierung an vorgegebenen Stützgewebestrukturen [1980, S. 11f.].

Darüber hinaus ist zu beachten, dass Knochenneubildung beim Erwachsenen nur noch an der vorhandenen Knochenoberfläche ge-

schieht. Dieses appositionelle Wachstum erfolgt im Wesentlichen an der periostealen sowie der intrakortikalen und trabekulären Oberfläche. Nur im Zusammenhang mit Knochenheilung infolge von Frakturen oder Implantaten agieren ossifikative Prozesse als schnelle Reparaturmechanismen [MARTIN *et al.* 1998, S. 67].

2.1.3 Knochenheilung und Osteosynthese

Knochenheilung ist eine hochkomplexe, aber auch hocheffiziente Gewebereaktion auf die Störung der Funktion des Bewegungsapparates sowohl in biologischer als auch in mechanischer Hinsicht [vgl. RAHN 1985b, S. 213]. Beschädigungen des Knochens sind fast immer mit umfangreichen Schädigungen der zum Knochen gehörenden Weichgewebe verbunden, wie z. B. die funktionelle Beeinträchtigung des Periosts, Störungen der Blutversorgung oder der Strukturen in der Markhöhle [CARTER und BEAUPRÉ 2001; DEBRUNNER 1988]. Häufig (insbesondere im Zusammenhang mit operativen Eingriffen bei invasiven Osteosyntheseverfahren) kommt es zusätzlich zu einer teilweise recht umfangreichen Schädigung der umliegenden Weichteile. Im Gegensatz zu Haut und Weichgewebe findet bei der Heilung knöcherner Strukturen keine Narbenbildung statt [MARTIN *et al.* 1998; GOODSHIP *et al.* 1998; SCHELL 2003], sondern das ursprüngliche Gewebe wird wieder hergestellt [EINHORN 1998].

Natürliche, sekundäre Knochenbruchheilung

Die am häufigsten zu beobachtende Form der knöchernen Regeneration ist die sekundäre bzw. indirekte Knochenbruchheilung. Da sie der typische Heilungsverlauf unversorgter Frakturen ist [HEGELMAIER 1993, S. 33], wird sie auch als natürliche oder spontane Frakturheilung bezeichnet. Sie tritt im klinischen Alltag bei allen konservativen Knochenbruchbehandlungen sowie Osteosyntheseverfahren mit verbliebener, mechanischer Unruhe im Frakturspalt auf (z. B. Markknagelung, Fixateur externe) [CLAES *et al.* 2000].

In Anbetracht dieses mechanischen Zusammenhangs formulierten SCHWEIBERER und EITEL die natürliche Frakturheilung als Folge „zeitlich unterschiedlich gerichtete Resultanten der am Frakturspalt

Kapitel 2 Mechanobiologie der Knochenheilung und -regeneration

anliegenden Kraftkomponenten“ [1979, S. 11]. Den Umkehrschluss stellen die Ausführungen von BUNKER *et al.* dar, der die Voraussetzungen für die Kallusbildung in dem „Vorhandensein von Fragmenten sowie von Bewegungen zwischen ihnen“ sieht [1992, S.48]. Angeregt durch neuere Erkenntnisse über die Frakturspaltmechanik (detailliert nachzulesen in Kapitel 2.2, S. 31) erweiterte BEIER [2001] die notwendigen Voraussetzungen um die ausreichende Nähe der Fragmente.

Einstimmigkeit herrscht darin, dass die indirekte Knochenbruchheilung durch die Ausbildung eines besonderen Gewebes gekennzeichnet ist – dem **Kallus**. Dabei wird in diesen Ausführungen Kallus wie bei BUNKER als die Gesamtheit des „makroskopisch sichtbaren neuen Knochengewebe“ angesehen, welches sich „um einen Frakturbereich herum“ bildet [1992, S. 47] (siehe Abb. 2.7).

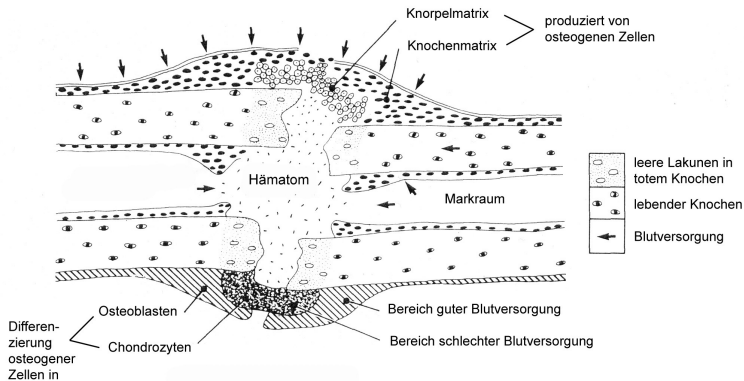


Abb. 2.7: Schemata des Frakturkallus. [BUNKER *et al.* 1992, S. 49]

Die Beschreibung der sekundären Frakturheilung erfolgt meist nach histologischen Gesichtspunkten unter Einteilung in verschiedene Phasen.⁵ Auch die Einteilung des Heilungsprozesses nach biomechanischen Gesichtspunkten ist möglich [MARTIN *et al.* 1998, S. 72] und in Anbetracht der höheren klinischen Relevanz zur Beurteilung des

⁵ Je nach gewähltem Schwerpunkt variiert die Anzahl der abgegrenzten Phasen: zwei bei WOLFF [1988], drei bei BEIER [2001], MARTIN *et al.* [1998], HEGELMAIER [1993], vier bei SCHELL [2003], fünf bei EINHORN [1998], FROST [1989] oder sechs Phasen bei DEBRUNNER [1988]

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

Fortschritts des Heilungsprozesses auch sinnvoll bzw. gar zu fordern [vgl. FROST 1989].⁶

Unabhängig davon, wo man die Grenzen in diesem kontinuierlichen, biologischen Prozess zieht; Ausgangspunkt ist stets das, infolge des strukturellen Versagens des Knochens und der resultierenden Zerstörung von durchbluteten Weichgeweben, entstehende Hämatom. Dadurch werden Entzündungsreaktionen in der betroffenen Region ausgelöst, durch die Enzymkaskaden gestartet und verschiedenste Entzündungszellen in den Frakturbereich gelockt werden. Makrophagen zersetzen im Hämatom schwimmende Gewebetrümmer [SCHELL 2003; HEGELMAIER 1993] und Osteoklasten beginnen an den Frakturen der beteiligten Knochenfragmente abgestorbene Osteozyten und durch deren Fehlen nicht mehr zu erhaltende organische Knochenmatrix abzubauen. Im Hämatom vorhandene mesenchymale Stammzellen differenzieren zu Fibroblasten und bilden eine erste Überbrückung der Frakturen durch ein „zellreiches, stark vaskularisiertes Bindegewebe“, das sogenannte **Granulationsgewebe** [WOLFF 1988, S. 21]. Durch die weitere Differenzierung des Granulationsgewebes zu kollagenem Bindegewebe und Faserknorpel entsteht der sogenannte **Knorpelkallus**⁷ (Abb. 2.8). Dieser Zwischenschritt ist notwendig, da die direkte knöcherne Überbrückung des Frakturspaltes auf Grund der mechanisch instabilen Bedingungen nicht möglich ist [DEBRUNNER 1988, S. 47] (siehe Kapitel 2.1.2).

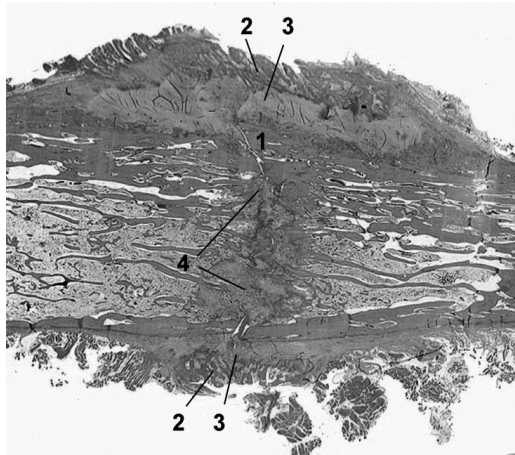
Zur Vorbereitung der knöchernen Durchbauung des Frakturspaltes wird die mechanische Festigkeit des knorpeligen Kallus sukzessiv erhöht, um den Osteoblasten ein Überleben in mechanisch stabilisierten Zonen zu ermöglichen. Dies geschieht durch die Einlagerung von Kalksalzen und der darauf folgenden Umwandlung des Knorpelkallus in Faserknochen. Dadurch ändern sich die viskoelastischen Eigenschaften des Überbrückungsgewebes [MOORCROFT *et al.* 2001], was die Bewegung im Frakturspalt auf ein solches Maß reduziert, dass

⁶Ausführliche Darstellungen zu den histologischen Vorgängen können z. B. bei SCHELL [2003] und BUNKER *et al.* [1992] und zu den biochemischen Abläufen bei EINHORN [1998] nachgelesen werden.

⁷andere übliche Bezeichnungen sind weicher [SCHELL 2003; CARTER und BEAUPRÉ 2001; CLAES und HEIGELE 1999] oder vorläufiger Kallus [HEGELMAIER 1993; DEBRUNNER 1988]

Abb. 2.8: Histologie des Frakturkallus.

[PATHOPIC 2004, Abb. 4596] Konservativ behandelte Rippenfraktur nach einem Monat. Sichtbar verschobene Frakturstücke (1) mit knöcherner (2) und knorpeliger (3) Kallusüberbrückung außen und beginnende knorpelige Durchbauung innen (4).



Knochenneubildung bis zur vollständigen knöchernen Durchbauung möglich ist [AUGAT *et al.* 2005; DUDA *et al.* 2003]. Die dabei ablaufenden Vorgänge entsprechen histomorphologisch denen bei der chondralen [CARTER und BEAUPRÉ 2001, S.180] bzw. chondral-desmalen Ossifikation [HEGELMAIER 1993; SCHENK 1986; SCHWEIBERER und EITEL 1979]. Somit stabilisiert der Kallus die Fraktur nach AUGAT *et al.* [2005] durch:

- a) Gewebedifferenzierung
(*Veränderung der Materialeigenschaften*) und
- b) Querschnittsvergrößerung des überbrückenden Gewebes
(*Veränderung struktureller Größen*).

Mit steigender Festigkeit kann überschüssiges Kallusgewebe abgebaut werden und die ursprüngliche Form und Struktur (in Hinblick auf die Funktion) durch HAVERSSchen Knochenumbau wieder hergestellt werden [SCHELL 2003; MARTIN *et al.* 1998] (siehe Kap. 2.1.4). Dabei wird der entstandene Geflechtknochen abgebaut und in den strukturierteren und stabileren Lamellenknochen überführt.

Direkte, primäre Knochenbruchheilung

Diese Erscheinungsform der Knochenbruchheilung ist eine unter natürlichen Bedingungen nicht vorkommende Form der funktionellen Regeneration [DEBRUNNER 1988, S. 52], die „eigentlich nur bei Platten- und Schraubenosteosynthese auftreten kann“ [vgl. MARTIN *et al.* 1998, S. 75]. Da hier die Stabilität durch das Osteosyntheseverfahren erreicht wird, entwickelt sich kein fixierendes Bindegewebe. Das völlige Fehlen eines Frakturkallus ist sogleich das röntgenologische Kennzeichen der primären Frakturheilung [HEGELMAIER 1993; BUNKER *et al.* 1992; DEBRUNNER 1988; SCHWEIBERER und EITEL 1979]. Da durch die fehlende Bildung intermediären Stützgewebes keine Prozesse im Sinne chondraler Ossifikation ablaufen, entspricht die Knochenbildung bei der primärer Knochenheilung somit angiogener Ossifikation [HEGELMAIER 1993, S. 8]. Die Bezeichnung „primär“ stellt demnach keine Bewertung des Heilungsmodus dar [vgl. DEBRUNNER 1988, S. 53], sondern bezieht sich auf die direkte Überbrückung des interfragmentären Spaltes durch HAVERSSchen Umbau [HEGELMAIER 1993, S. 35].

Unter der Voraussetzung exakter anatomischer Reposition, stabiler Fixierung und einer effizienten Blutversorgung [SCHENK 1986, S. 85] kommt es zu einem ersten Typus der direkten Knochenbruchheilung: der **Kontaktheilung**. Dabei verhindert das passgenaue Aufeinanderstehen der Fragmentenden das Eindringen von Blutgefäßen und Gewebeteilen in den Frakturspalt [HEGELMAIER 1993, S. 35]. Ohne „formverändernde Resorptionserscheinungen“ [WOLFF 1988, S. 23] an den Fragmentenden kommt es durch direktes Durchwachsen der Kontaktstelle durch längsgerichteter Osteone zu einem Verzapfen der Fragmente [MARTIN *et al.* 1998; HEGELMAIER 1993; BUNKER *et al.* 1992; SCHENK 1986]. Dieses stellt den Beginn der funktionellen Regeneration der knöchernen Struktur dar.

Wegen der Übereinstimmung der ablaufenden Prozesse mit dem ständig stattfindenden HAVERSSchen Umbau vertreten neben anderen SCHELL [2003] sowie CARTER und BEAUPRÉ [2001] die Ansicht, dass es sich bei Kontaktheilung nicht um einen gesonderten Regenerationsmechanismus handelt. Deswegen wird bei ihnen nicht von primär angiogener Knochenbildung gesprochen. Für diese Betrachtung

tungsweise spricht, dass die Form und Struktur des Knochens im Frakturspalt weitgehend der des ursprünglichen Knochens identisch ist [RAHN 1985b, S. 215].

Selbst unter idealer Reposition kommt es in den wenigsten Fällen zu einem 100%igen Kontakt der betroffenen Fragmentflächen. Ist dennoch, z. B. durch Abstützen benachbarter Kontaktstellen, im Spalt eine Zone ausreichender mechanischer Ruhe sichergestellt, kann ein zweiter Typus der Heilung beobachtet werden: die sogenannte **Spaltheilung** (*gap healing*).

Ausgehend vom Periost, dem Endost und der Kompakta sprossen von zellreichem Bindegewebe begleitete Kapillare in den Spalt ein. Ausdifferenzierende Osteoblasten legen sich als epithelartiger Verband auf die Fragmentenden und lagern lamellär geschichtetes Osteoid ab. Spalten bis 200 μm werden so direkt durch angiogene Knochenbildung überbrückt [HEGELMAIER 1993; WOLFF 1988].

Sind die Spalten größer (bis zu 500 μm [WOLFF 1988; SCHENK 1986]) oder die Frakturflächen zu unregelmäßig, wird erst Geflechtknochen mit seinen Knochenbälkchen gebildet, dessen Maschen anschließend gefüllt werden. Der Frakturspalt wird anschließend ebenfalls von Osteonen durchwachsen und somit die Fragmente gegenseitig verzapft. Die Osteone können dabei von den Fragmenten aus wachsen, oder aber dem neu gebildeten Knochen entspringen [RAHN 1985b, S. 215].

2.1.4 HAVERSscher Umbau

Inkorrekt wäre es, die primäre lamelläre Durchbauung mit einer Wiederherstellung der funktionellen Architektur gleichzusetzen. Erst wenn der spaltausfüllende Lamellenknochen durch neue Osteone in achsenparalleler Richtung ersetzt wurde, ist der pathophysiologische Prozess der Frakturheilung abgeschlossen [vgl. SCHWEIBERER und EITEL 1979, S. 14]. Dazu folgt eine Phase der transfragmentären Durchbauung. Sie ist bestimmt von regenerativen Prozessen, wie sie in der ganzen Lebensspanne zur Erneuerung gealterter oder defekter Knochenstrukturen zur Anwendung kommen. Dieser sogenannte HAVERSsche (bzw. intrakortikale) Umbau (*osteonal remodelling*) führt zu einer ständigen Erneuerung des adulten Knochens, wodurch entstandene

2.1 Bildung und Regeneration von Knochengewebe

Defekte, Mikrorisse oder Störungen im Mineralienhaushalt beseitigt werden, sowie der entsprechende Knochenbereich neu der aktuellen Belastungssituation angepasst wird [WEBSTER 2001].

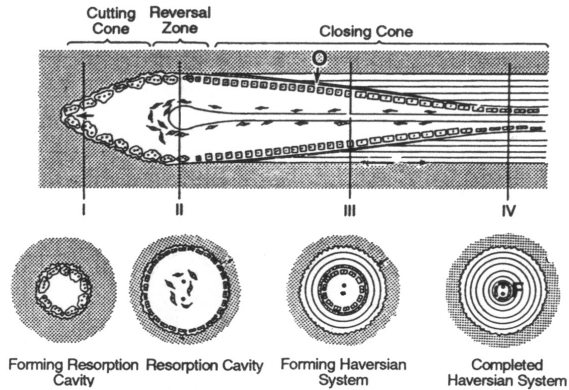


Abb. 2.9: BMU – basic multicellular unit. Längsschnitt durch eine BMU mit korrespondierenden Querschnitten. Zwischen I und II bilden Osteoklasten einen „Bohrkopf“; durch Demineralisierung und Absorption des Knochengewebes (von rechts nach links). Nachsprießende Blutgefäße gewährleisten die Aufrechterhaltung der umfangreichen Stoffwechselaktivität. Folgende Osteoblasten verengen konzentrisch, durch Ablagerung immer neuer Lamellen, den Bohrkanal (II–III). Querschnitt IV: neugebildetes Osteon [nach WEBSTER 2001, S. 29].

Die zentrale Rolle spielt ein fein abgestimmtes Zusammenspiel von Resorptions- und Neubildungsvorgängen. Nach Aktivierung fressen ca. 10 Osteoklasten in einer Art „Bohrkopf“ einen etwa 200 μm durchmessenden Tunnel mit 40 μm pro Tag in die kompakte Knochenstruktur. Nach Einsprossung von Gefäßen folgen wegen der geringeren Stoffwechselrate (siehe Kap. 3.4, S. 56) mehrere hundert Osteoblasten, die beginnen, den Kanal konzentrisch zu verengen [MARTIN *et al.* 1998]. Durch die schichtweise Ablagerung der Knochenmatrix und der Einbettung von Osteoblasten entsteht das in Kapitel 3.1 ausführlicher beschriebene, typische Erscheinungsbild des adulten Knochens mit seinen Sekundärösteonen und Schaltlamellen (Abb. 2.10). Die dafür verantwortliche funktionelle Zelleinheit aus Osteoklasten

und Osteoblasten wird als *basic multicellular unit* (BMU) bezeichnet [DORR 1994; FROST 1989, 1999, 2001, 2004; KONTTINEN *et al.* 2005; MARTIN *et al.* 1998; POGODA *et al.* 2005; RUIMERMAN *et al.* 2005a; SKEDROS *et al.* 1996; WEBSTER 2001].

Bei der Aktivierung spielen bisher nicht genau bekannte Stimuli eine Rolle, die die Bildung einer BMU und somit den beginnenden Umbau auf oder im Knochen veranlassen. Wichtigster Einflussfaktor scheint wiederum die mechanische Belastung zu sein, da HAVERSscher Umbau im Rahmen der Regenerierungsprozesse den longitudinalen Faserverlauf des kompakten Knochens wieder herstellt [DORR 1994; MARTIN *et al.* 1998; CARTER und BEAUPRÉ 2001]. So werden neugebildete Osteone entsprechend der Hauptbelastung ausrichtet [RAHN 1985a; SKEDROS *et al.* 1996, 2004]. Im spongiösen Knochen sind es vor allem Ab- und Aufbauvorgänge der BMUs an der Oberfläche, die zu einer belastungsorientierten Ausrichtung der Trabekelarchitektur führen.

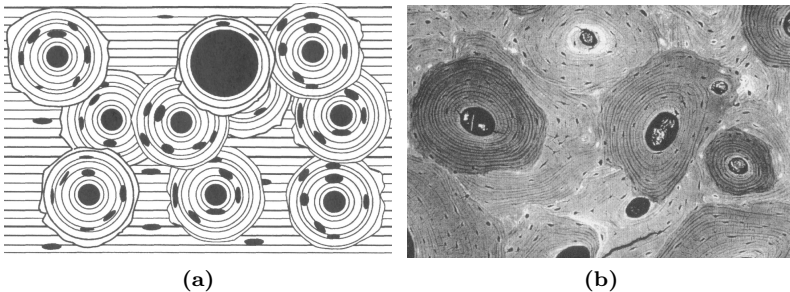


Abb. 2.10: HAVERSScher Umbau. (a) Schematische Veranschaulichung der osteonalen Durchbauung. Neugebildete Osteone überlappen bereits existierende HAVERSSche Kanäle, deren „Reste“ die Schaltlamellen ergeben [MARTIN *et al.* 1998, S. 39]. (b) Mikroskopische Aufnahme der Struktur des adulten Knochens [AN und DRAUGHN 2000, S. 380].

Welche zentrale Bedeutung die BMUs für die belastungsadaptiven Umbauprozesse im Knochen haben (detailliert in Kap. 4.2, S. 69) wird vor allem in den Arbeiten von FROST [2004, 2003, 2001, 2000, 1999] deutlich. Ihm ist im Wesentlichen auch die begriffliche Unter-

2.2 Optimale mechanische Bedingungen für die Knochenheilung

scheidung von „*modelling*“ [siehe dazu FROST 1990a] und „*remodelling*“ zu verdanken [siehe FROST 1990b].

Ersteres ist gekennzeichnet durch Umbauvorgänge im Sinne einer *Ausgestaltung* der Form und Struktur des Knochens im Wachstumsalter, so z. B. die Reduzierung des Knochendurchmessers zur Bildung der Diaphyse im Anschluss an das Längenwachstum durch die Epiphysenfuge oder die Ausbildung der Schaftkrümmung, durch aufeinander abgestimmte Aktivitäten von Osteoblasten und -klasten. Dem gegenüber stehen zyklische Remodelling-Prozesse, die nicht vorrangig Form und Größe und damit die Massenbilanz des Knochens verändern. Sie dienen wie eingangs erwähnt vor allem der lebenslangen Erneuerung des Knochens, der Reparatur von Mikrorissen und der Anpassung an die herrschende Belastungssituation im Sinne einer *Umgestaltung*. Dies geschieht durch Erhöhung oder Verringerung der Knochendichte (Grad der Mineralisierung) und Porösität, der Anpassung der Mikroarchitektur der Trabekel und Umstrukturierung der Kompakta [MARTIN *et al.* 1998]. Die Umbaurate und damit die Anpassungsfähigkeit der Spongiosa an eine veränderte Belastungssituation ist mit ca. 25 % jährlichem Umbau deutlich höher als die der Kompakta und Osteone (ca. 5 %).

2.2 Optimale mechanische Bedingungen für die Knochenheilung

Wie bereits allgemein im Zusammenhang mit Regenerationsprozessen im Knochen und im Speziellen bezogen auf die Knochenbruchheilung erwähnt, sind die Abläufe im Frakturspalt von vielen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen „innere“ Faktoren, auf die wenig bis gar kein Einfluss genommen werden kann, weil sie z. B. direkt vom Patienten abhängig sind (z. B. Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand, Osteoporose, Rauchen, Durchblutungssituation). Dem gegenüber stehen „äußere“ Faktoren – im Sinne einer möglichen Beeinflussung durch den behandelnden Arzt.

In zahlreichen Experimenten und Untersuchungen war es Anliegen, durch die Erweiterung der Erkenntnisse über deren Wirkungsweise

und Einfluss, die Knochenbruchheilung zu optimieren und damit die Heilungsdauer zu verkürzen.⁸ Dazu zählen biochemische Faktoren, wie z. B. Wachstumsfaktoren, Hormone oder Medikamente [LIND und BÜGNER 2001; CHILDS 2003], elektrische [OTTER *et al.* 1998] und magnetische Einflussgrößen [CHILDS 2003; BRUCE *et al.* 1987] aber auch Behandlung mit Schockwellen [HSU *et al.* 2003; AUGAT *et al.* 1995] bzw. Ultraschall [DALECKI 2004; BUSSE *et al.* 2002; JOHNS 2002; HADJIARGYROU *et al.* 1998]. Ebenso wurde die intraoperative Beeinflussung des Heilungsverlaufes und des Heilungserfolges untersucht, so z. B. der Einfluss von Spülungen [ADILI *et al.* 2002] oder die heilungsfördernde Wirkung von Laserstimulation der Knochenoberfläche [POURZARANDIAN *et al.* 2004].

Neben diesen wurden vor allem mechanische Rahmenbedingungen im Frakturspalt als wesentlicher Einfluss identifiziert [SCHELL *et al.* 2005; DUDA *et al.* 2003; KLEIN *et al.* 2003; AUGAT *et al.* 2001; CLAES *et al.* 1998; KENWRIGHT und GARDNER 1998; GOODSHIP *et al.* 1993]. Hierzu zählen Frakturtyp, Geometrie, Spaltgröße, Richtung und Größe der Frakturbewegung, Zyklenzahl und deren zeitliche Abläufe. Daraus resultieren nach AUGAT *et al.* [2005, S. 37] verschiedene Dehnungszustände im Frakturspalt, die als mechanobiologisches Signal die Gewebedifferenzierung im Reparationsprozess steuern (s. Kapitel 2.1.1). Die grundlegende Bedeutung der mechanischer Faktoren für den Heilungsprozess bestätigen ebenfalls KENWRIGHT und GOODSHIP, die im Rahmen ihrer Untersuchungen schrieben: „these results showed the healing process to be extremely sensitive to small changes in the mechanical environment“ [1989, S. 40].

Bei der Korrelation von simuliertem Knochenwachstum mittels FEM und Tierexperimenten kamen DUDA *et al.* [2005] zu dem Ergebnis, dass mechanische Faktoren sogar einen noch stärkeren Einfluss auf die Knochenheilung haben, als bisher angenommen. Umso folgenreicher ist die nach wie vor herrschende Unwissenheit, welche Einflussgrößen auf welche Weise die Heilungsprozesse beeinflussen und wo somit deren Optimum zu finden ist [GARDNER und MISHRA 2003; SCHELL *et al.* 2005; AUGAT *et al.* 2005; LIENAU *et al.* 2005]

⁸ausführliche Übersicht bei HEGELMAIER [1993] und JAGODZINSKI und KRETTEK [2007]

2.2.1 Frakturspaltbewegungen

Da der klinische Alltag bei der Behandlung von Frakturen vorrangig von der Frage nach dem geeignetsten Osteosyntheseverfahren bestimmt ist, spielt die Beurteilung des Grades der Ruhigstellung der Frakturzone eine zentrale Rolle. Konservative Behandlungsmethoden wie Gips oder Schienung, aber auch modernere, invasive Osteosyntheseverfahren, wie Marknagelung und Fixateur externe, gewährleisten keine 100%ige Einschränkung der Frakturspaltbewegungen. Dem gegenüber steht vor allem die Plattenosteosynthese, deren Zielstellung es ist, durch ideale Fixierung direkte Knochenbruchheilung statt Kallusbildung zu initiieren. Mit wachsendem Verständnis der aus dem jeweiligen Osteosyntheseverfahren resultierenden Frakturspaltbewegung und deren Bedeutung ist es zunehmend möglich, eine Vielzahl von Phänomenen verzögerter Heilung, die bisher vor allem gestörten Durchblutungsverhältnissen angerechnet wurden, biomechanisch zu erklären [vgl. HEGELMAIER 1993, S. 39].

Einigkeit herrscht darüber, dass ein bestimmtes Maß an Bewegungen sinnvoll ist für eine schnelle und unkomplizierte Heilung [KLEIN *et al.* 2003; CLAES *et al.* 1998]. Mit ihren Untersuchungen von 1986 konnten KENWRIGHT *et al.* zeigen, dass es durch hochfeste Fixierungen der Fragmente länger bis zur klinischen Ausheilung dauert, als bei induzierten Mikrobewegungen im Frakturspalt. 1989 konnten KENWRIGHT und GOODSHIP dieses Ergebnis anhand von 102 diaphysären Tibiafrakturen am Menschen bestätigen. Durch die induzierten Mikrobewegungen verkürzte sich die Zeit bis zur Ausheilung im Mittel von 23 auf 17 Wochen. Auch EINHORN kam 1998 in seinem Überblick über die Frakturheilung und deren Beeinflussung zu dem Resümee, dass die Knochenheilung durch Bewegung begünstigt und durch zu rigide Fixierung behindert wird.

Für nähere Untersuchungen zu Art, Umfang und Maß der Frakturspaltbewegungen wird sich gern des Fixateur externes bedient, da sich bei ihm Unterschiede in der Steifigkeit der Rahmenkonstruktion direkt auf die intrafragmentären Bewegungen auswirken. Gezielte Änderungen der Steifigkeit sowie zusätzliche Dynamisierungen lassen sich postoperativ ohne zusätzliche chirurgische Eingriffe vornehmen. Durch die mögliche Integration von Messsensorik in den äu-

beren Rahmen können die mechanischen Eigenschaften des durch die Bewegungen induzierten Kallus' einer Messung zugänglich gemacht werden. So lassen sich neben qualitativen auch quantitative Aussagen über den Heilungsverlauf ableiten.

Durch Studien am Schaf mittels gezielt induzierten Mikrobewegungen von 1 mm (axiale Belastung, täglich 500 Zyklen bei 0,5 Hz und 3 mm Frakturspalt) zeigten GOODSHIP und KENWRIGHT [1985] eine ab der 8. Woche signifikant höhere Steifigkeit des Kallus', als bei nahezu bewegungsfreier Fixierung. Zu qualitativ gleichen Ergebnissen gelangten KENWRIGHT *et al.* [1986] durch applizierte Mikrobewegungen und axiale Dynamisierung sowie GOODSHIP *et al.* [1993] durch einfache Reduzierung der Steifigkeit des Fixateurs. Die daraus resultierenden, erhöhten interfragmentären Bewegungen führten in beiden Untersuchungen zu signifikant gesteigerter Festigkeit des Frakturkallus' im Heilungsverlauf. CLAES *et al.* [1995] berichten von einer um 41 % höheren Kallusbildung bei axialer Dynamisierung der Fraktur und grenzen als Ergebnis der Untersuchung das Maß der Dehnung auf 30 % ein [CLAES *et al.* 1997]. Die mehrheitliche Meinung, dass höhere Bewegungen zu erhöhter Kallusbildung führen, findet man auch bei CLAES *et al.* [2000, S. 991], CARTER und BEAUPRÉ [2001, S. 176] sowie [AUGAT *et al.* 2005, S. 37].

Diese positive Bewertung interfragmentärer Bewegungen darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass eine Steigerung der heilungsfördernden Wirkung nicht beliebig möglich ist. So hielten KLEIN *et al.* fest, dass eine knöcherne Überbauung des Frakturspaltens nicht bei beliebigen Bewegungsamplituden möglich ist und sprachen einschränkend von „begrenzten“ axialen Bewegungen [2003, S. 662]. Daraus abgeleitet definierten sie 0,2 bis 1 mm als optimales Fenster axialer Frakturspaltbewegungen als Stimulus für die Kallusbildung. Bereits 1989 konnten KENWRIGHT und GOODSHIP zeigen, dass Bewegungen von 2 mm die Heilung wieder verschlechterten. Ergänzend dazu zogen GARDNER *et al.* [1997] die Grenzen für axiale Frakturspaltbewegung bei 1 mm und bei 0,75 mm für Scherung.

Hinzu kommt, dass eine quantitativ höhere Kallusbildung, wie sie z. B. von CLAES *et al.* [2000], CARTER und BEAUPRÉ [2001] und KLEIN *et al.* [2003] beschrieben wurden, nicht unbedingt eine verbesserte Qualität nach sich zieht. Bei ihren Untersuchungen stießen

2.2 Optimale mechanische Bedingungen für die Knochenheilung

AUGAT *et al.* [2001] zwar auf eine größere Kallusmenge, da diese aber weniger mineralisiert war als in der Vergleichsgruppe ohne Bewegungsstimulus, resultierten daraus identische mechanische Eigenschaften.

2.2.2 Einfluss der Frakturspaltgröße

Neben der Frage nach dem Grad der Fixierung durch das gewählte Osteosyntheseverfahren ist die verbleibende Spaltgröße von chirurgischen Interesse. Sie gibt Aufschluss darüber, in welchem Maße eine exakte Repositionierung des Knochens sinnvoll und gerade im Zusammenhang mit minimalinvasiver und flexibler Bruchversorgung (Marknagelung) notwendig ist [CLAES *et al.* 2000].

Ohne bekannte Einschränkung gilt die Aussage, dass ein zu großer Frakturspalt zu einer verzögerten Heilung führt [AUGAT *et al.* 2005; CLAES *et al.* 2000, 1998]. Zur Quantifizierung dieser Aussage untersuchten CLAES *et al.* [1997] an 42 Schafen die Wirkung von unterschiedlichen Frakturspalten (1, 2 und 6 mm). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Vergrößerung der Spaltbreite zu einer Verringerung der Biegesteifigkeit des heilenden Knochens führt. Darüber hinaus wiesen sie nach, dass höhere interfragmentäre Bewegungen nur bei Spalten bis 2 mm einen fördernden Einfluss auf die Kallusbildung haben (siehe auch CLAES *et al.* [2000, S. 992]). Eine fast identische Versuchsdurchführung nutzten AUGAT *et al.* [1998], welche zu dem gleichen Ergebnis kamen, dass gesteigerte Frakturspaltbreite zu mechanisch schlechterem Kallus und damit zu längerer Zeit bis zur Ausheilung führt (6 mm gegenüber 1 bzw. 2 mm). In ihrer Publikation von 2000 schränkten CLAES *et al.* das zulässige Maß weiter ein und sprachen nur noch bei Spaltbreiten von 1 mm von idealer Heilung. Abstände von 2 mm zwischen den Frakturen führten bereits zu verminderter Festigkeit des Kallus und bei Spalten von 5 mm erfolgte gar keine knöcherne Überbrückung mehr. Diese Ergebnisse stimmen gut überein mit der Aussage DUDA *et al.* [2003], die die ideale Spaltbreite bei 0,2 bis 1 mm bezifferten.

Als Letztes sei auf die Untersuchung von CLAES *et al.* [2003] hingewiesen, in der es vorrangig um den mechanischen Einfluss der Frakturspaltgröße auf die Vaskularisierung und Gewebedifferenzierung

ging. Die größeren Frakturspalte (5,7 mm gegenüber 2,1 mm) zeigten dabei eine deutlich verzögerte Heilung. Diese äußerte sich durch eine nur halb so intensive Gefäßneubildung, verstärkte Faserknorpelbildung (39,1% zu 18,1%) und fast dreimal geringere Knochenneubildung (13,9% zu 37,2%) in den größeren Frakturzonen.

2.2.3 Interfragmentäre Dehnung

Aus mechanischer Sicht können die Kennwerte Frakturspaltgröße und interfragmentäre Bewegung allerdings nicht getrennt und unabhängig voneinander betrachtet werden. Beide beeinflussen direkt die im Frakturspalt auf das Gewebe herrschenden Dehnungen, die wesentlicher Stimulus der Gewebe- bzw. Kallusbildung sind. In diesem Zusammenhang bietet es sich an, von interfragmentärer Dehnung zu sprechen und diese als den eigentlichen Untersuchungsgegenstand zu betrachten (siehe auch HEGELMAIER [1993] und SCHELL [2003]). Absolute Angaben zu Frakturspaltbewegungen ohne Angabe der vorhandenen Spaltbreite (und umgekehrt) sind daher kritisch zu bewerten, da sie nur bedingt aussagekräftig sind. Gleichung 2.18 zeigt den Zusammenhang zwischen Frakturspaltbreite b_{frac} und exakt axialer Frakturspaltbewegung s_{frac} :

$$\varepsilon_{frac} = \frac{s_{frac}}{b_{frac}} \quad (2.18)$$

Betrachtet man hingegen Scherbewegungen im Frakturspalt ergibt sich die Frakturspaltdehnung ε_{frac} zu:

$$\varepsilon_{frac} = \frac{\sqrt{b_{frac}^2 + s_{frac}^2} - b_{frac}}{b_{frac}}. \quad (2.19)$$

In der Realität auftretende Überlagerungen von Bewegungen erschweren weiter die Erfassung der Dehnungen im interfragmentären Gewebe. Diese Gewebeverformungen ε_{frac} sind es, die nach CLAES *et al.* [2000] die Zellen als Verzerrungen erfahren und dann eine Heilung gewährleisten können, wenn diese unter der Dehnungsfähigkeit des einzelnen Zelltyps bleiben.

2.2 Optimale mechanische Bedingungen für die Knochenheilung

Erschwert wird die Überprüfung der Theorie und des Konzepts der interfragmentären Dehnung weiter dadurch, dass aus der bekannten globalen Dehnungssituation im Frakturspalt ε_{frac} nicht direkt auf den lokalen Dehnungszustand einzelner Zellen ε_{cell} geschlossen werden kann (Gl. 2.20). Ebenso widerspricht die Beschreibung einer globalen Dehnung der bekannten Heterogenität des Kallusgewebes, deren komplexe Dehnungsverteilung lokal sehr differenziert die Gewebebildung steuert [CLAES *et al.* 1998].

$$\varepsilon_{frac} \neq \varepsilon_{cell} \quad (2.20)$$

2.2.4 Art und Richtung der Bewegung

In den bisher zitierten Untersuchungen wurden entweder der Art der induzierten Bewegung keine Beachtung geschenkt oder das Augenmerk auf axiale Kompression bzw. axiale Dynamisierung gelegt. Dies kann zu den irrtümlichen Schlussfolgerungen verleiten, es herrsche a) Klarheit über maßgebliche Bewegungsrichtung im Frakturspalt und es existieren b) fundierte Kenntnis über die Auswirkungen verschiedener Bewegungsrichtungen. Beides ist nicht der Fall. Einigkeit herrscht nur darüber, dass die Richtung und Art der Bewegung eine Rolle spielen und unterschiedlich die Heilung beeinflussen [AUGAT *et al.* 2005; DUDA *et al.* 2003].

So kamen MATSUSHITA und KUROKAWA 1998 zu dem Ergebnis, dass axiale Bewegung Knochenheilung stimuliere, unabhängig davon, ob es sich um Zug oder Druck handle. Dem widersprachen AUGAT *et al.* [2001] sowie AUGAT *et al.* [2005], die axialer Kompression eine Verbesserung der Heilung zuschrieben, im Gegensatz zu Zugdehnung oder gar Scherung.

Bei Letzterem herrscht die größte Unsicherheit. Dies verdient insofern Beachtung, da die Bewegungen in Längsachse des Knochens wider Erwartens klein sind gegenüber Scherbewegungen, wie CLAES *et al.* [2000] festhielten. Ebensovienig offensichtlich sind die Ergebnisse von GARDNER *et al.* [1996a,b], die zeigten, dass axiale Dynamisierung sogar die axialen Bewegungen verringert, aber Scherung deutlich erhöht. Damit übereinstimmend indentifizierte DUDA *et al.*

[2003, S. 438] die Scherung als dominante Bewegung und sprach ihr die Charakterisierung der mechanischen Bedingungen im Frakturspalt zu.

2.2.5 Einfluss von Scherbewegungen im Frakturspalt

Als Resümee der gesichteten Literatur kann festgehalten werden, dass Scherung nach wie vor kontrovers diskutiert wird [AUGAT *et al.* 2005; DUDA *et al.* 2003; KLEIN *et al.* 2003] – mit der Tendenz *Axialbewegungen positive* [CLAES *et al.* 2000, 1995; KENWRIGHT *et al.* 1986] und *Scherung negative* [LIENAU *et al.* 2005; SCHELL *et al.* 2005; AUGAT *et al.* 2005, 2003; DUDA 2001] Auswirkungen auf die Knochenheilung zuzusprechen. Dem gegenüber stehen Untersuchungsergebnisse, die Scherbewegungen in „bestimmten Grenzen“ auch kallusfördernde Wirkung zuschreiben [KLEIN *et al.* 2003, S. 667] oder sogar axialen Bewegungen die positive Beeinflussung des Heilungsverlaufes absprechen [PARK *et al.* 1998, S. 875].

Möglicherweise lassen sich die Widersprüchlichkeiten der Ergebnisse eines Tages dadurch auflösen, dass in der Überlagerung verschiedener Bewegungsformen die entscheidende Erklärung gefunden wird. Oder entsprechend der Vermutung AUGAT *et al.* [2005] bisher unbeachtete, dynamische Effekte eine wichtige Rolle spielen.

Interessante, noch näher zu untersuchende Ansätze bietet dabei die tierexperimentelle Studie am Schaf von LIENAU *et al.* [2005]. Mit zusätzlichen Scherbewegungen stabilisierte Frakturspalte wiesen eine maximale Kallusbildung erst nach sechs statt drei Wochen auf. Ein höherer Bindegewebsanteil und eine verringerte Mineralisierung des knöchernen Anteils des Kallus verstärkten zudem die geringere Effizienz der Heilung. Beachtenswert ist dabei der Zusammenhang zwischen Bewegung und Vaskularisierung sowie die Tatsache, dass bereits drei Wochen nach Osteotomie die interfragmentären Bewegungen in beiden Gruppen identische Werte annahmen. Diese konnten demnach im weiteren Verlauf bis zur sechsten Woche (maximale Kallusbildung) die Heilung gar nicht mehr unterschiedlich beeinflussen. Daraus schlussfolgern die Autoren, dass „initial mechanical stability [...] plays a critical role in determining its initial vascularization and thus healing progress“ [ebd., S. 645].

2.2.6 Bedeutung der Anfangsphase und der Durchblutungssituation

Diese verallgemeinerte Auffassung, dass „the initial phase of fracture healing is especially sensitive to mechanical stimuli“ [KLEIN *et al.* 2003, S. 667], wurde von vielen Studien bestätigt [LIENAU *et al.* 2005; KLEIN *et al.* 2003; GOODSHIP *et al.* 1998; KENWRIGHT und GOODSHIP 1989; WALLACE *et al.* 1994]. So konnten GOODSHIP *et al.* [1998] zeigen, dass eine höhere Dehnungsgeschwindigkeit (*strain rate*) in der frühen Heilungsphase zu höherer Kallusbildung führt. Im Gegensatz dazu stören gleiche Werte der Dehnungsgeschwindigkeit zu späteren Zeitpunkten die Heilung.

Zu erklären ist dies mit den sich verändernden mechanischen Eigenschaften des Kallus' über den Heilungsverlauf und damit auch den variierenden, optimalen mechanischen Bedingungen für die Heilung. So ist der zuerst ausgebildete, weiche Kallus sehr dehnungstolerant, der sich daraus entwickelnde, festere Kallus deutlich dehnungsintoleranter [vgl. KENWRIGHT und GARDNER 1998, S. 187].

Damit werden die Schwierigkeiten ersichtlich, die sich ergeben, wenn man die Beeinflussung der mechanischen Rahmenbedingungen zur Optimierung des Heilungsverlaufes nutzen möchte. Die Aussage HEGELMAIERS von 1993 hat dabei nichts an Gültigkeit verloren, wonach die bisherigen

„[...] Arbeiten noch keine allgemeingültigen Aussagen darüber zu[lassen], welche mechanischen Reize in welcher Höhe und mit welcher Frequenz zu welchem Zeitpunkt der Frakturheilung die Osteogenese fördern.“ [HEGELMAIER 1993, S. 50]

Wie bereits mehrfach betont spielt die Durchblutungssituation für die Gewebedifferenzierung nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse eine entscheidende Rolle. So ist man allgemein der Überzeugung, dass Instabilitäten im Bereich der Geweberegeneration zu einer verschlechterten Vaskularisierung führen [LIENAU *et al.* 2005; CLAES *et al.* 1995; WALLACE *et al.* 1994], wodurch es zur vermehrten Bildung von Faserknorpel kommt [AUGAT *et al.* 2005; CARTER *et al.* 1998; CLAES *et al.* 1998; WALLACE *et al.* 1994]. Ohne ausreichende

Durchblutung ist aber die Grundvoraussetzung für Knochenneubildung und damit für eine optimale Heilung nicht gegeben [AUGAT *et al.* 2005; CLAES *et al.* 2003, 2002; CARTER und BEAUPRÉ 2001].

Als Erklärung dienen wiederum meist mechanische Überlegungen. Möglicherweise zerreißen auftretende Bewegungen neugebildetes Gewebe und damit die vorhandenen Blutgefäße. Oder der höhere hydrostatische Druck führt zum Kollabieren der Gefäße und damit zur Verhinderung des Blutflusses [LIENAU *et al.* 2005; CLAES *et al.* 2003; CARTER *et al.* 1998]. Allerdings äußerten PULEO und NANCI [1999] den Verdacht, dass dieses Erklärungsmodell vielleicht zu einfach und kurzsichtig ist.

Die dargestellten Untersuchungsergebnisse machen deutlich, welcher Bedarf an weiterer Forschung nach wie vor vorhanden ist. Arbeiten von HENTE *et al.* [2003], MOORCROFT *et al.* [2001], BENIRSCHKE *et al.* [1993], CUNNINGHAM *et al.* [1990], GILL *et al.* [1989] oder auch CUNNINGHAM *et al.* [1989] liefern dabei Beiträge zur messtechnischen Beurteilung der knöchernen Heilung. Für die weiteren, notwendigen Untersuchungen zur (mechanischen) Optimierung des Heilungsverlaufes bilden diese eine unverzichtbare Grundlage.

Darüber hinaus wird durch die Ausführungen aber auch deutlich, welches regenerative Potential dem Knochen zu eigen ist. Dieses sollte durch die Schaffung geeigneter mechanischer Rahmenbedingungen sowohl bei der Frakturheilung als auch bei der Einheilung von Implantaten im vollen Umfang nutzbar gemacht werden.

Kapitel 3

Funktionelle Morphologie des Knochens

3.1 Makroskopische Gestalt und Struktur

Knochen ist ein im hohen Grade heterogenes Gewebe, das abhängig von seinem Ort und der physiologischen Funktion (zudem Geschlecht, Alter und Spezies) stark in seiner Struktur und Gestalt variiert [AN und DRAUGHN 2000]. Am auffälligsten sind die verschiedenen Erscheinungsformen knöcherner Strukturen im Skelett. Diese lassen sich in kurze Knochen (*short bone*), wie z. B. Rückenwirbel oder die Hand- und Fußwurzelknochen; flache Knochen (*flat bone*), wie man sie am Schädel, im Becken oder dem Schulterblatt findet; unregelmäßige (*irregular*) und lange Knochen (*long bone*) einteilen.

Letztere, die neben Schlüsselbein und Rippen typisch für die Extremitäten sind, werden auch Röhrenknochen genannt und dienen als klassisches Modell für die makroskopische Struktur des Knochens [WEBSTER 2001, S. 2]. Der charakteristische Aufbau zeigt einen zentralen, zylindrischen Schaft (Diaphyse) und verbreiterte Epiphysen an den beiden Enden, die von Gelenkknorpel überzogen sind (*articular cartilage*). Der fließende, strukturelle Übergang zwischen Epi- und Diaphyse wird als Metaphyse bezeichnet und beinhaltet im Wachstumsalter die Epiphysenfuge (*growth plate*), die als Wachstumszone das Längenwachstum der Röhrenknochen ermöglicht.

Mit Ausnahme der Gelenkflächen und der Ansatzstellen von Sehnen und Bändern ist die gesamte Knochenoberfläche mit Haut bedeckt [WEBSTER 2001]. Dieses Periost besteht aus zwei Schichten; eine aus kollagenen Fasern bestehende, derbe, äußere Schicht und ei-

Kapitel 3 Funktionelle Morphologie des Knochens

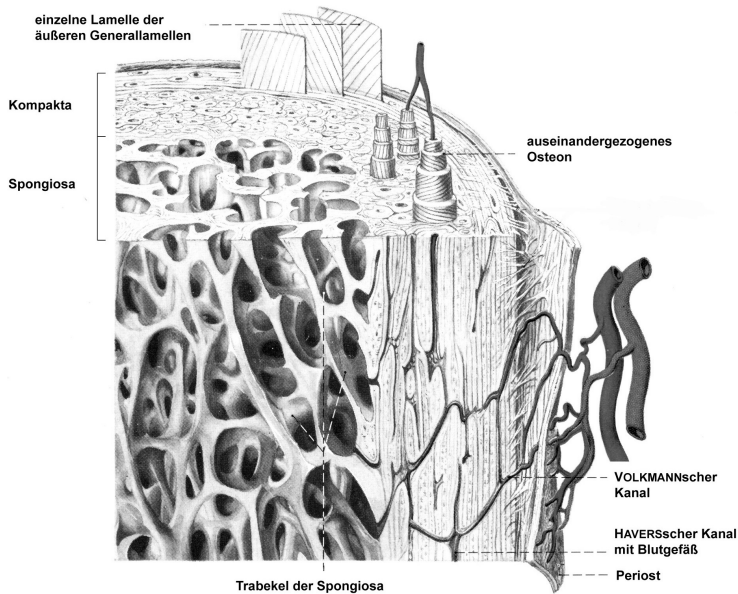


Abb. 3.1: Struktur und Aufbau des Röhrenknochens. [STAUBESAND 1985, S. 141] Einzelne Strukturen sind aus dem Schnittbild herausgezogen, um die versetzte Anordnung der Kollagenfibrillen innerhalb der Lamellenschichten zu verdeutlichen.

ner zell- und gefäßreichen inneren [SCHELL 2003; GRUPP 2002]. Deren Bindegewebszellen sind in der Lage, in Osteoblasten zu differenzieren und spielen daher eine wesentliche Rolle beim Dickenwachstum und der indirekten Knochenbruchheilung [MARTIN *et al.* 1998, S. 68] (siehe Kap. 2.1.3).

Das ist insofern von Bedeutung, da für reparative und adaptive Vorgänge am skelettalen System das Vorhandensein osteogenetischer Zellen notwendige Voraussetzung ist [ebd. S. 69]. Das macht die Kallusbildung unabhängig von dem Vorhandensein lokaler Osteoblasten, setzt aber die genannte Fähigkeit des umliegenden Gewebes voraus, neue, aktive Zellen bilden zu können. Im Inneren des Knochens gibt es keine Schicht mit vergleichbarem osteogenetischem Potential [CAR-

3.2 Biomechanik des Röhrenknochens

TER und BEAUPRÉ 2001; MARTIN *et al.* 1998] – eine Funktion, die das in dem von der Knochenrinde gebildeten Hohlraum liegende Markorgan übernimmt [COWIN 1999; HEGELMAIER 1993].

Da anfänglich gebildeter Geflecht- oder Faserknochen meist zügig durch den in Kapitel 2.1.4 beschriebenen HAVERSSchen Umbau ersetzt wird, ist das vorherrschende Erscheinungsbild des adulten Knochens ein Gefüge aus mehr oder weniger geordneten Lamellen (Abb. 2.10, S. 30). Es lassen sich die Haupt- oder Generallamellen (*circumferential lamellae*) von Osteonen und Schaltlamellen unterscheiden (Abb. 3.1). Erstere verlaufen im Wesentlichen parallel zur Knochenoberfläche [HEGELMAIER 1993, S. 8] und bilden eine strukturelle, innere und äußere Grenze des kompakten Knochens [RAHN 1985a]. Dort wo Knochen durch internen Umbau umstrukturiert wird, bleiben Fragmente alter Osteone zurück, die als sogenannte Schaltlamellen (*interstitial lamellae*) mikroskopisch sichtbar sind (Abb. 2.10).

3.2 Biomechanik des Röhrenknochens

Biomechanische Bedeutung hat nicht nur der erweiterte Durchmesser der Epiphysen – so braucht Knorpel eine größere Fläche, um äquivalente Kräfte zu übertragen [WEBSTER 2001; COPF und HOLZ 1994] – sondern auch die makroskopische Zusammensetzung der Knochen substanz. Ist im Schaft die Kompakta (bzw. Kortikalis) stark ausgeprägt, findet man im Bereich der Epiphysen ein gut ausgebildetes und differenziertes Bälkchenwerk, die Spongiosa (*Substantia spongiosa*). Die höhere Elastizität des spongiösen Knochens (*cancellous* oder *spongy bone*) ermöglicht eine höhere Energieabsorption bevor es zu plastischer Verformung oder Bruch kommt, während der starre, kompakte Knochen (*cortical bone*) dem langen Röhrenknochen die benötigte Steifigkeit verleiht [SCHELL 2003, S. 10].

Aus morphologischer Sicht unterscheiden sich spongiöser und kompakter Knochen nicht [KEAVENY *et al.* 2001]. Aus struktureller Sicht hingegen umfasst Ersterer das dreidimensionale, poröse Netzwerk aus Knochenbälkchen (Trabekel), in dessen verbundenen Hohlräumen sich das rote (blutbildende) und gelbe (fettgesättigte) Knochen-

Kapitel 3 Funktionelle Morphologie des Knochens

mark befindet [AN und DRAUGHN 2000]. Die Kompakta hingegen kann als „dichtgepackte, lamellenartig strukturierte Spongiosa“ verstanden werden [FAUST 2001, S. 121].

Dank der grundlegenden Arbeiten von VON MEYER, CULMANN, WOLFF und PAUWELS besteht heute kein Zweifel mehr darüber, dass die Anordnung und Struktur der Trabekel funktionelle Bedeutung hat (siehe Kap. 4.1, S. 64). Ihre Architektur ist somit funktionsbestimmt und dient ähnlich einer Fachwerkkonstruktion in der Technik zur spannungsoptimierten und materialsparenden Übertragung wirkender Gelenkkräfte auf distalere Knochenabschnitte.

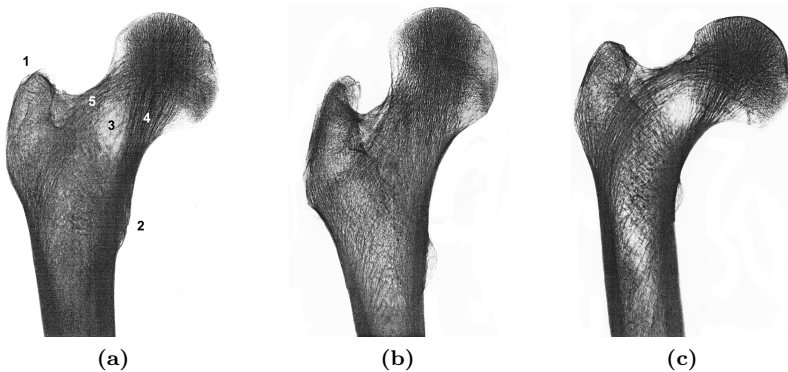


Abb. 3.2: Funktionelle Anpassung der Spongiosabälkchen. [PAUWELS 1973, S. 34f.] Veränderungen der Spongiosaarchitektur spiegeln nach PAUWELS die herrschenden Spannungsverhältnisse im Normalzustand (a) und bei krankhaften Veränderungen des proximalen Femures wider. Bei *Coxa valga* führt der überhöhte CCD-Winkel (b) zu einer Verstärkung der Drucktrabekel (4) und Atrophie der Zugtrabekel (5), wodurch auch das WARDSche Dreieck (3) „verschwindet“. Ein verringerter CCD-Winkel (*Coxa vara*) hingegen führt zu überhöhten Spannungen im lateralen Trabekelsystem (c) und dessen struktureller Verstärkung. 1 – Trochanter major, 2 – Trochanter minor

Im Bereich des proximalen Femurs sind insbesondere 2 Gruppen von parallel verlaufenden Trabekeln von biomechanischer Bedeutung: die von der medialen Seite der Diaphyse in den Femurkopf einstrahlende *primär mediale Gruppe* (Drucktrabekel) und die von der la-

3.2 Biomechanik des Röhrenknochens

teralen Seite beginnende, im bogigen Verlauf den Schaft überquerende *primär laterale Gruppe* (Zugtrabekel) [MAJDANI 2002, S. 12]. Die in Klammern stehende Nomenklatur ist die historische, von PAUWELS stammende Bezeichnung [1973], die auf der trajektoriiellen Ausrichtung der Trabekel entlang der Hauptspannungsrichtungen basiert (siehe dazu Kap. 4.1.2, S. 67).

Die Gültigkeit der Bezeichnung ist aktuell in einigen Punkten umstritten. Während auch neuere Publikationen die Auffassung PAUWELS' von Zugspannungen innerhalb der primär lateralen Gruppe teilen (z. B. GRUPP [2002], PIRLICH [2002] oder COPF [2004a]), wird diese Auffassung von anderen Autoren kritisch betrachtet [MAJDANI 2002] oder gar verneint [GARBE 1998].

Die von GARBE aufgeführten Gegenargumente setzen vor allem an der fehlerhaften bzw. unvollständigen Berücksichtigung vorhandener Muskelkräfte an. Insbesondere der Muskelzug der Abduktoren, die mantelförmig am *Trochanter major* ansetzen, sorge für eine vollständige Druckbelastung der entsprechenden Knochenregion [1998, S.46]. Hinzu kommt die anschauliche Feststellung, dass auf Zug beanspruchte Strukturen nicht durchhängen, sondern gewölbte Strukturen rein Druckkonstruktionen vorbehalten sind [vgl. ebd., S. 45].

Die Auffassung von Zugspannungen innerhalb der lateralen Trabekel hingegen stützt sich vor allem auf:

- die unumstrittene Tatsache, dass Knochen auch an anderen Stellen auf Biegung und damit auf Zug beansprucht wird (siehe Kap. 4.2, S. 70),
- die experimentell ermittelte Anisotropie des Knochens,
- die experimentelle Messung von Hüftgelenkskräften und deren gute Übereinstimmung mit PAUWELS'
- die röntgenologisch sichtbaren, strukturellen Veränderungen bei *Coxa vara* und *Coxa valga* und
- deren Übereinstimmung mit den theoretischen Spannungstrajektorien (Abb. 3.2) sowie
- aktuelle Simulationen mittels FE-Methode zur Ermittlung von Spannungs- und Dichteverteilungen (Abb. 3.3-3.5).

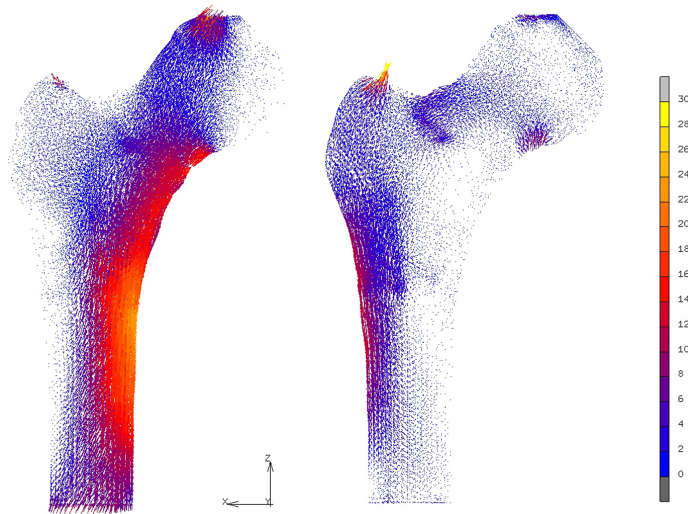


Abb. 3.3: FEM-Simulation der Spannungsverteilung im proximalen Femur. [BOUGUECHA (IFUM), pers. Mitteilung] Im linken Teil der Grafik sind die herrschenden Druck-, im rechten Teil die Zugspannungen als Vektoren dargestellt. Als Last wirkt eine resultierende Gelenkkraft von 2317 N unter einem Winkel von 24° zur Vertikalen am Femurkopf, sowie eine resultierende Muskelkraft von 702 N unter 62° zur Horizontalen am *Trochanter major*. Bei der Darstellung kommt es zur Überlagerung tiefer liegender Spannungsvektoren durch die Projektion der 3-dimensionalen Knochengometrie auf die ebene Fläche.

Sowohl Daten aus *in vivo* Messungen mittels Messendoprothesen [BERGMANN *et al.* 2007; HELLER und BERGMANN 2001; BERGMANN *et al.* 2001, 1998] als auch FEM-Simulationen können aber nur eingeschränkt als Nachweis betrachtet werden. Beide werden nicht den hydrodynamischen Eigenschaften des natürlichen Gelenks gerecht, welches als hydraulisches System die Belastungen vergleichmäßigend auf die gesamte Gelenkfläche verteilt und nicht punktförmig in den subchondralen Knochen einleitet [GARBE 1998, S. 65].

Darüber hinaus gehen die gesichteten FEM-Simulationen stets von vereinfachten Kräfteverhältnissen der angreifenden Muskulatur aus (in Anlehnung an PAUWELS), so dass bei diesen Annahmen keine

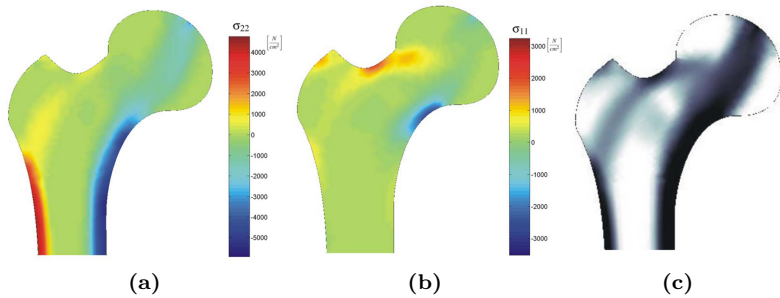


Abb. 3.4: Spannungs- und Dichteverteilung im proximalen Femur. [EBBECKE 2003b, S. 13, 10] Horizontale (a) und vertikale (b) Spannungen im als homogen angenommenen Knochenmaterial. Aus ihnen wurden, mittels evolutiver Algorithmen [EBBECKE 2003a], Dichteverteilungen abgeleitet, die im erreichten Gleichgewichtszustand gut mit der natürlichen Dichteverteilung korrelieren (c).

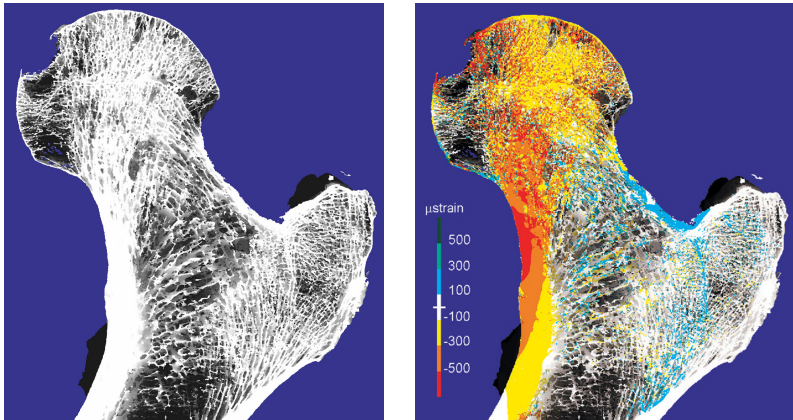


Abb. 3.5: Dehnungsverteilung der Trabekel. [VAN RIETBERGEN *et al.* 2003] Anordnung der Trabekel im aufgeschnittenen μ -FE-Modell des proximalen Femurs, welches aus μ -CT-Aufnahmen generiert wurde (links). Rechts dargestellt sind auftretende Belastungen und deren Verteilung in den Knochenbälkchen unter Bedingungen, die der Standphase beim Gehen entsprechen. Gelbe bis rote Bereiche repräsentieren Druckbelastungen, blaue Bereiche zeigen Zugbeanspruchung der knöchernen Strukturen an.

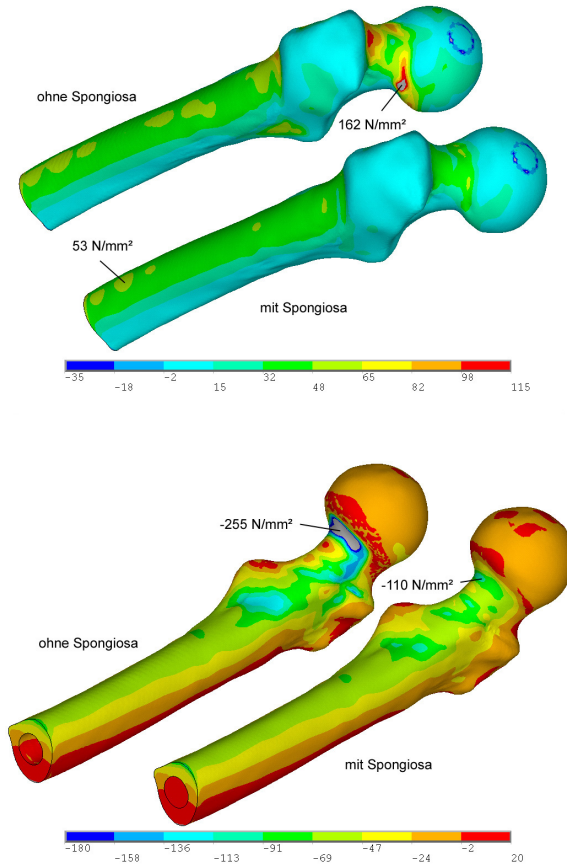


Abb. 3.6: Spannungsverleibmigung durch die Spongiosa. [SACHS 2004, S. 38, 39] Berechnung der Spannungsverteilung im proximalen Femur mit und ohne Beruckichtigung der Spongiosa. (**oben**) Verringerung der Hauptzugspannungen auf ein Drittel (Skalierung der Darstellung auf die Zugfliespannung der Kortikalis von 115 N/mm²). (**unten**) Verringerung der Hauptdruckspannung um den Faktor 2,3 (skaliert auf die Druckfliespannung 180 N/mm²). Eingeschrankt wird die Aussagekraft der Berechnungen durch die stark vereinfachte Lastannahme einer einzigen, vertikalen Huftgelenkskraft von 2750 N. Die Spannungsreduzierung durch angreifende Muskelkrafte bleibt somit unberuckichtigt.

3.2 Biomechanik des Röhrenknochens

kontroversen Ergebnisse zu erwarten sein können. Dass Muskelkräfte aber keinen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Spannungsverhältnisse im Knochen haben, konnte deutlich von DUDA *et al.* [1997], SIMÕES *et al.* [2000], DUDA [2001], GILLIES *et al.* [2002], und BITSAKOS *et al.* [2005] gezeigt werden.

Demzufolge werden vereinfachte Annahmen bei den Randbedingungen ebenfalls nur zu vereinfachten bzw. eingeschränkten Ergebnissen führen [BITSAKOS *et al.* 2005]. Hinzu kommt, dass aktuelle Modellierungen mit der vereinfachten Annahme eines homogenen Knochenmaterials arbeiten. Damit wird aber die insbesondere durch die Trabekelarchitektur bedingte Anisotropie des Knochens nicht berücksichtigt. Weiteren Wissenszuwachs über den Kraftfluss in einem derartig strukturierten Medium kann aus den auf μ -CT-Scans basierenden FEM-Analysen gewonnen werden, wie sie von VAN RIETBERGEN *et al.* [2003] sowie VAN RIETBERGEN und HUISKES [2005] eingesetzt werden (Abb. 3.5).

Ungeachtet dieser Diskussion gilt die kraftleitende Funktion der Spongiosa als unumstritten. Diese wird neben der naheliegenden, funktionellen Interpretation der Trabekelarchitektur auch durch die errechneten Spannungsverteilungen bestätigt. Ergänzend dazu zeigen Berechnungen von SACHS [2004] deutliche Spannungsüberhöhungen in der Kompakta (die zum Teil über den Festigkeitsgrenzwerten liegen), wenn dem Knochen im Rechnermodell die Substanz der Spongiosa entnommen wird (Abb. 3.6). Wegen den deutlich geringeren Grenzwerten der Materialkennwerte der Spongiosa und den tatsächlich geringeren, auftretenden Spannungen im Knocheninneren (siehe Abb. 3.4 a, b) gegenüber den kompakten Randstrukturen, liegt der Schluss nahe, dass eine primäre Funktion der spongiösen Architektur die Kraftleitung im Sinne einer *Kraftverteilung* und *Vergleichmäßigung* ist.

3.3 Hydrodynamische Aspekte der Knochenarchitektur

Neben dieser kraftleitenden Funktion der Spongiosabälkchen wurde durch COPF und Mitarbeitern den trabekulären Strukturen weitere biomechanische Relevanz nachgewiesen. Ihnen war aufgefallen, dass die Gestaltung der Spongiosa zu einem untereinander in Verbindung stehenden Kanalsystem von röhrenförmigen Hohlräumen¹ führt (Abb. 3.7 a). Auffällig ist dabei die steigende strukturelle Ordnung der Röhren vom WARDSchen Dreieck über die Bereiche der Zugtrabekel hin zu den Drucktrabekeln (Abb. 3.7 b-d).

3.3.1 Kraftverteilung und Vergleichmäßigung

Ausgehend von der Kritik an der rein elastostatischen Erklärung der lasttragenden Funktion des spongiösen Knochens [siehe dazu COPF 2004a; PETREŠIN 2004] werden diese Strukturen als Bestandteile eines hydrodynamischen, schockabsorbierenden Systems interpretiert [COPF und HOLZ 1994; COPF 2004a,b]. Dies ist motiviert durch die Frage, wie die filigranen Strukturen des Knochens derartigen Belastungen, wie sie theoretisch als auch messtechnisch ermittelt wurden, standhalten können [COPF 2004b, S. 13]. So ist die bisher als vorrangig lasttragende Struktur angesehene Kompakta im Bereich der Gelenkflächen gerade einmal 80 bis 120 μm dick (Abb. 3.8).

Den Schlüssel zum dafür notwendigen, weiterführenden Verständnis der Biomechanik der knöchernen Strukturen sieht FAUST [2001] in der Abkehr von der bisherigen, rein kontinuumsmechanischen Interpretation. Seine geforderte, biologischere Sichtweise der lebendigen Knochenstruktur zeichnet sich durch eine stärkere Beachtung der funktionellen Bedeutung der flüssigen Phase für das mechanische Verständnis aus.

Diese Forderung korreliert gut mit den Ausführungen HRIBERNIK und RAVNIK [2004], nach denen, entgegen der bisherigen Auffassung, der Raum zwischen den Trabekeln nicht nur mit Fettgewebe, Blut

¹beschrieben ebenfalls bei GARBE [1998, S. 61], aber nicht in diesem Sinne funktionell interpretiert

3.3 Hydrodynamische Aspekte der Knochenarchitektur

und Knochenzellen gefüllt ist. Vielmehr sind die durch das Knochengerüst und elastischen Membranen gebildeten Kavitäten mit zusätzlicher Flüssigkeit gefüllt, welche ca. 10 % des Knochenvolumens ausmacht [HRIBERNIK und RAVNIK 2004; PETREŠIN 2004]. Die sich abzeichnende, funktionelle Interpretation dieser intraossalen Flüssigkeit (*intraossea fluid*) vereint sowohl hydrostatische als auch hydrodynamische Aspekte.

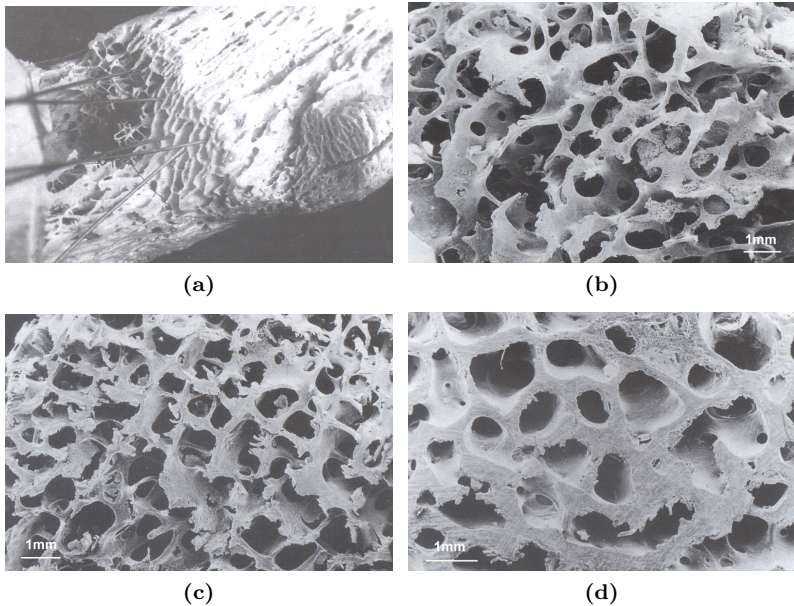


Abb. 3.7: Röhrenförmige Systeme der Spongiosa. [COPF und HOLZ 1994, S. 15, 16, 19] (a) Veranschaulichung der Kanalstrukturen durch eingeführte Drähte. Gebündelter Verlauf der Röhren in Bereichen unterhalb der Kompakta des ADAMSchen Bogens und in Höhe des *Trochanter minors*. (b-d) REM-Aufnahmen zur Darstellung der zunehmenden, strukturellen Ordnung der Röhren im Bereich des WARDschen Dreiecks (b), sowie der Zug- (c) und Drucktrabekel (d).

Aus hydrostatischer Sicht verhindern die nun belastungsrelevanten, da flüssigkeitsgefüllten Kammern ein Ausknicken der Trabekel [FAUST 2001, S. 124], weshalb es nach PETREŠIN [2004] nicht mehr

zulässig ist, bei der Auseinandersetzung mit der Biomechanik der Spongiosa nur von Zug und Druck zu sprechen. Vielmehr müssen auch Flüssigkeiten betreffende Charakteristika mit in die Überlegungen einbezogen werden.

In Ergänzung dazu stehen hydrodynamische, viskoelastische Aspekte der flüssigkeitsgesättigten Knochenarchitektur zur Übertragung von Druckbelastungen – vor allem aber auch zu deren Dämpfung [COPF 2001]. Als zentrales Element dieser Mechanismen werden die oben erwähnten elastischen Membranen benannt. Diese wurden bereits im Vorfeld ihrer Entdeckung aus mathematischen Überlegungen heraus für die Existenz eines hydrodynamischen Systems durch ARGYRIS gefordert [COPF 2004b].

Tatsächlich fand man innerhalb der Röhren membranähnliche Gebilde, deren lamelläre Häutchen aus Kollagenfasern mit Kalziumeinlagerungen bestehen (Abb. 3.8). Diese sogenannten CCL-Tensulae sind 200 bis 400 μm durchmessende „Segel“ mit elastischer Aufhängung an der umliegenden Knochensubstanz (Abb. 3.9), die Kompartimentierungen des Spongiosaraumes bilden [COPF und HOLZ 1994; COPF 2004a]. Auch die eingangs beschriebenen röhrenförmigen Knochenkanäle zwischen den Zug- und Drucktrabekeln sind untergliedert durch Tensulea [HRIBERNIK und RAVNIK 2004], wobei sich besonders viele zwischen subchondraler Kompakta und Epiphysenfuge nachweisen lassen.

3.3.2 Stoßdämpfende Funktionalität

Neben der lasttragenden sowie kraftleitenden Funktion (Verteilung und Vergleichmäßigung) des spongiösen Knochens zeichnet sich daher eine kraftdämpfende Funktion der Spongiosa ab. In Ergänzung zur viskoelastischen Fähigkeit des Gelenkknorpels als „Stoßdämpfer“ zu fungieren [COPF und HOLZ 1994; COPF 2001], stellt sie demnach wegen der großen Oberfläche der elastischen Tensulae und der intraossalen Flüssigkeit ein weiteres kräfteabsorbierendes Subsystem auf Basis hydrodynamischer und viskoelastischer Mechanismen dar. Die auf den Gelenkknorpel wirkenden Belastungen werden auf die darunterliegenden Knochenstrukturen übertragen und erzeugen in den röhrenförmigen Hohlräumen der Trabekel gerichtete, spannungs-

3.3 Hydrodynamische Aspekte der Knochenarchitektur

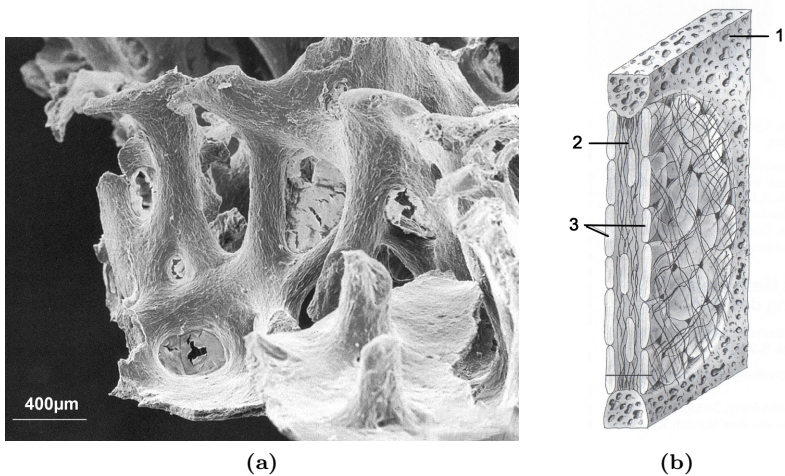


Abb. 3.8: Spongiosabälkchen und CCL-Tensulae. (a) Die subchondrale Kompakta (unterer Bildbereich) wird gestützt von 100 bis 400 μm dicken Knochenbälkchen mit deutlich sichtbaren CCL-Tensulae [COPF 2004a, S. 33]. (b) Schematischer Aufbau eines Tensula als membranartige, zwischen den Knochenbälkchen (1) aufgespannte, elastische Struktur aus Kollagenfasern (2) und Kalziumeinlagerungen (3) [COPF und HOLZ 1994, S. 103].

duzierte Flüssigkeitsströmungen. Des Weiteren scheinen im Knorpel identifizierte Strukturen dazu zu dienen, dass Gelenkflüssigkeit infolge der Gelenkbewegungen durch den Knorpel hindurch in den subchondralen Knochen gepresst wird.

Die in der Summe dieser Effekte durch die intraossale Flüssigkeit weitergeleiteten Kraftimpulse treffen auf die zahlreichen Tensulae, die die Kräfte auf benachbarte Volumina verteilen bzw. auf die umliegenden Knochenbälkchen übertragen [HRIBERNIK und RAVNIK 2004; PETREŠIN 2004]. Dadurch werden lokale Spannungsspitzen vermieden und eine ganzheitliche Belastung des Knochens erreicht.

Eine Schlüsselrolle in der Biomechanik der Spongiosa spielt somit die deutlich erhöhte, funktionelle Oberfläche durch die Tensulae. Die strömungsinduzierten Schwingungen der elastischen Membranen

Kapitel 3 Funktionelle Morphologie des Knochens

[COPF 2004b] wirken ebenso wie die Kompression der intraossalen Flüssigkeit [COPF 2004b] und darin entstehende Turbulenzen [HRIBERNIK und RAVNIK 2004; PETREŠIN 2004] energieverzehrend und damit belastungsdämpfend (siehe Abb. 3.10). Diese funktionelle Interpretation wird gestärkt durch die zahlenmäßige Abnahme der Tensulae nach distal, was gut mit der schwächer werdenden Wirkung von Druckimpulsen korreliert [PETREŠIN 2004].

Die vielschichtige, biomechanische Wirkungsweise des spongiösen Knochens lässt sich in Anlehnung an HRIBERNIK und RAVNIK [2004] in untenstehende, hydrodynamische Gesichtspunkte unterteilen (h1–h5). Daraus wird die sich abzeichnende, „wesentliche Bestimmung der mechanischen Eigenschaften durch die flüssige Phase“ deutlich [FAUST 2001, S. 120]. Ergänzt wurden sie in der zusammenfassenden Darstellung um die elastomechanischen (e1, e2) Aspekte der mineralischen Knochenmatrix:

- | | |
|--|-----|
| h1 – Kraftfluss durch die intraossale Flüssigkeit
(hydrostatische Verteilung) | (V) |
| h2 – Kompression der intraossalen Flüssigkeit | (D) |
| h3 – Turbulenzen der intraossalen Flüssigkeit | (D) |
| h4 – Energieverzehrende Schwingungen der Tensulae | (D) |
| h5 – Kraftauskopplung auf umliegende Knochenbälkchen
durch die Tensulae | (V) |
|
 | |
| e1 – Deformationen der mineralischen Komponente | (D) |
| e2 – Kraftleitung durch die trabekuläre Architektur | (V) |

Gesondert gekennzeichnet sind dabei kraftleitende Funktionen (V), die zu einer Verteilung und Vergleichmäßigung der Belastungen führen und dämpfende, kraftabsorbierende Funktionen (D), welche mittels dissipativer Effekte Bewegungsenergie „verzehren“.

3.3 Hydrodynamische Aspekte der Knochenarchitektur

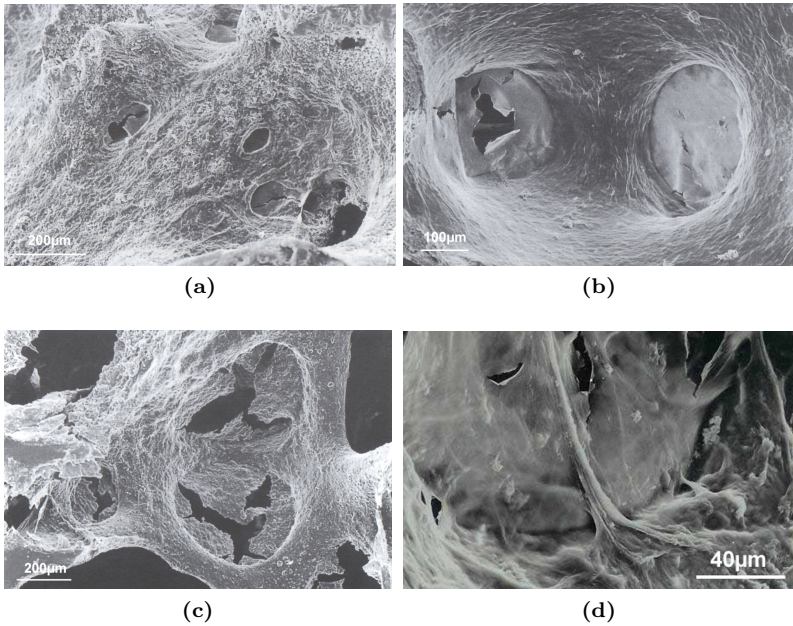


Abb. 3.9: CCL-Tensulae im adulten Knochen. [COPF und HOLZ 1994, S. 20, 21, 29; COPF 2004, S. 39] (a) Tensulae in der subchondralen Kompakta nach Entfernung der Trabekel. (b) Nahaufnahme zweier Tensulae aus dem Knie des Menschen. (c) Zwischen den Spongiosabälkchen der Patella aufgespannte Tensulae. (d) Detail einer Tensula aus der subchondralen Kompakta.

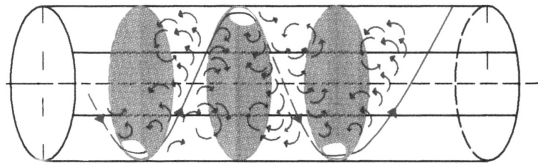


Abb. 3.10: Turbulenzen in den trabekulären Röhren. [COPF 2004b, S. 41] Mögliches Strömungsprofil durch die Röhren der Spongiosa. Versetzte, exzentrische Perforationen in den Tensulae zwingen die spannungsinduzierten Bewegungen der intraossalen Flüssigkeit in eine helikale Strömung und lösen energieverzehrende Turbulenzen in Form von Mikrowirbeln aus.

3.4 Mikroskopisch-zellulärer Aufbau des Knochens

3.4.1 Osteone – Grundbausteine des Knochens

Osteone, wegen ihrer strukturellen Bedeutung von KUMMER [1980, S. 7] als „besondere Organisationsform“ des Knochens bezeichnet (*bone structural unit*), bestehen aus konzentrisch um einen zentralen Gefäßkanal angeordnete Lamellenschichten (*concentric lamellae*) (Abb. 3.11, 3.12). Etwa 20 bis 30 derartige Schichten bilden eine ca. 200 bis 250 µm durchmessende, zylindrische Einheit, die sich mehrere Millimeter durch den Knochen erstrecken kann und nach außen meist durch eine dünne Kittlinie (*cement line*) von der umgebenden Matrix abgegrenzt ist [WEBSTER 2001; AN und DRAUGHN 2000; MARTIN *et al.* 1998; COWIN *et al.* 1991]. Innerhalb der Lamellen zeigen die Kollagenfibrillen eine parallele Ausrichtung, sodass sie sich mit wechselndem Steigungswinkel schraubenförmig um den zentralen Kanal winden [COWIN *et al.* 1991; KUMMER 1980; RAHN 1985a].

In diesem, nach dem englischen Arzt Clopton HAVERS benannten HAVERSSchen Kanal (daher HAVERSSches System (*Haversian system*) als ältere Bezeichnung für das Osteon), verlaufen in Bindegewebe eingebettet Blutgefäße, sowie Nerven- und Lymphbahnen [SCHELL 2003; WEBSTER 2001; COWIN 1999; MARTIN *et al.* 1998]. Unabhängig von der strukturellen Anordnung der Osteone verlaufen gefäßführende VOLKMANNsche Kanäle quer durch den Knochen und verbinden die HAVERSSchen Kanäle untereinander sowie den Knochen mit außenliegenden Strukturen (Abb. 3.1).

Schon bei der Grundeinheit des Knochens ist auffällig, dass bei aller makroskopischen Vielfalt der mikroskopische Aufbau annähernd identisch ist. So besteht die Knochensubstanz zu 2/3 aus mineralischen Bestandteilen und zu 1/3 aus organischer Matrix, Zellen und Wasser, wobei hier die Kollagenfibrillen mit 90% den Hauptanteil einnehmen [COWIN 2001c; AN und DRAUGHN 2000]. Den größten Anteil an der anorganischen Grundsubstanz hat Kalziumphosphat mit etwa 85% [HEGELMAIER 1993; KUMMER 1980], welches meist in kristalliner Form als Hydroxylapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ an den Kollagenfibrillen abgeschieden wird [AN und DRAUGHN 2000].

3.4 Mikroskopisch-zellulärer Aufbau des Knochens

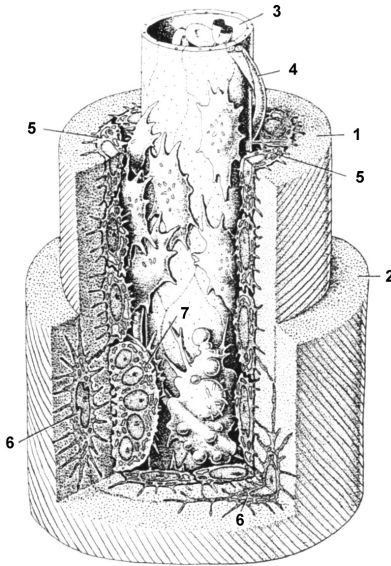


Abb. 3.11: Aufbau des Osteons. [KUMMER 1980] Schematische Zeichnung eines HAVERSSchen Systems bei ca. 900 facher Vergrößerung. 1, 2 – zwei der konzentrischen Lamellen, 3 – Kapillare, 4 – Nervenfasern, 5 – endostale Belegzelle bzw. Osteoblast, 6 – Osteozyt, 7 – Osteoklast.

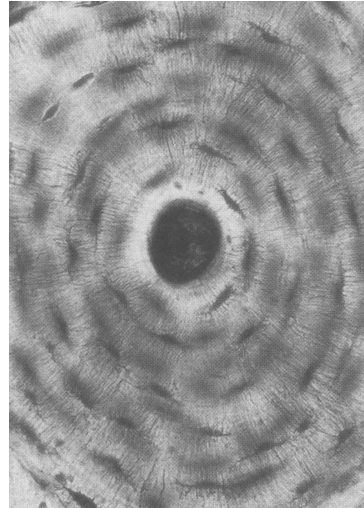


Abb. 3.12: Osteon. [MARTIN *et al.* 1998, S. 48] Querschnitt durch ein Osteon. Deutlich sind der zentrale Gefäßkanal, sowie die konzentrisch angeordneten Lamellen zu erkennen. Die linsenförmigen Gebilde zwischen den Lamellen sind eingebaute Osteozyten mit ihren, als fädige Strukturen erkennbaren Zellausläufern.

Durch den mineralischen Anteil erhöht sich zwar die Härte und Festigkeit des Knochens [HEGELMAIER 1993, S. 9], doch kann die auf prozentuale Anteile reduzierte Zusammensetzung des Knochens dessen Funktionalität nicht widerspiegeln. Für die physiologische Leistungsfähigkeit des Knochens ist die Kombination von organischen und anorganischen Materialien von zentraler Bedeutung [vgl. SCHELL 2003]. Maßgeblich dafür ist das komplexe und erfolgreiche Zusammenwirken strukturgestaltender (Osteoblasten und Osteoklasten) und strukturregulierender Knochenzellen (Osteozyten und Belegzellen), die im folgenden einzeln vorgestellt werden.

3.4.2 Osteoblasten

Überall auf der Knochenoberfläche wo Knochenbildung abläuft, d. h. Wachstums-, Umbau- und Reparaturprozesse stattfinden, sind Osteoblasten epithelartig auf der Knochenoberfläche angeordnet [RAHN 1985a, S. 141]. Es sind einkernige, kuboide, etwa 20 bis 30 μm durchmessende Zellen, deren Aufgabe der Knochenaufbau ist [MAJESKA 2001; COWIN *et al.* 1991]. Dieser geschieht in zwei Phasen:

Zuerst wird eine organische Grundsubstanz (Osteoid) abgeschieden, in die synthetisierte Kollagenfibrillen eingelagert sind. Dieses Gerüst wird dann durch gezielte Abgabe von Mineralsalzen mineralisiert, die in Form von Apatit eingelagert werden.

Die Koordination des Knochenanbaus von etwa 1–2 μm pro Tag wird gewährleistet durch Cytoplasmafortsätze der Osteoblasten, mit denen sie netzwerkartig untereinander in Verbindung stehen (siehe Abb. 3.13 a). Nach der Vorstellung BURGER und KLEIN-NULEND [1999a,b] veranlasst die fortlaufende Nachbildung osteoblastischer Zellen aus den mesenchymalen Stammzellen einzelne Osteoblasten dazu, ihre Syntheseaktivität einzustellen und sich in die kalzifizierende Matrix „einmauern“ zu lassen.

3.4.3 Osteozyten

Diese wandeln dann ihre äußere Gestalt zu einer flachgedrückten, längsovalen Form, deren Längsachse parallel der entsprechenden Lamelle ist [RAHN 1985a]. Dabei schrumpfen sie um bis zu 30% und intensivieren die Kopplung untereinander mittels bis zu 60 cytoplasmatischer Zellausläufer, die zwischen 15 und 30 μm lang werden können [WEINBAUM 2001; COWIN 2001d] und sich 3-dimensional durch die Knochenmatrix erstrecken [COWIN 2002, 1999; COWIN *et al.* 1991; LANYON 1993]. An den Berührungspunkten der Membranen steuern spezielle Kontaktstellen (*gap junctions*) den direkten Austausch von Ionen und Molekülen [MAJESKA 2001; COWIN 2002; MARTIN *et al.* 1998] und gewährleisten die elektrische Kopplung der Zellen (elektrische Synapse, Abb. 3.13 b). Dieses Netzwerk sichert die physische und funktionelle Verbindung der Osteozyten untereinander (sowie zu den oberflächlichen Osteoblasten und Belegzellen) und ist für die Re-

gulation des Kalziumhaushaltes in der jeweiligen Knochenregion von essentieller Bedeutung.

Die mineralisierten Höhlen der Osteozyten werden Lakunen genannt und die mineralisierten Kanälchen der Zellausläufer *Canaliculi*. Durch das Schrumpfen der Zellen und deren Ausläufer entsteht ein extrazellulärer Raum in der Größenordnung von $0,1\ \mu\text{m}$ [WEINBAUM 2001; WEINBAUM *et al.* 1994], der von Knochenflüssigkeit² gefüllt ist [COWIN 2002; YOU *et al.* 2001]. Die Oberfläche der Zellausläufer ist mit einer vliesartigen Anordnung langer, peripherer Membranzymoleküle überzogen (Glycocalyx) und über dünne molekulare „Fäden“³ [WEINBAUM *et al.* 2003; YOU *et al.* 2001; WEINBAUM *et al.* 1994] mit den Wandungen der *Canaliculi* verbunden [WEINBAUM *et al.* 2003; COWIN 2002; WEINBAUM 2001; WEINBAUM *et al.* 1994; YOU *et al.* 2001]. Durch Öffnungen zu den Gefäßkanälen (HAVERSSche und VOLKMANNsche Kanäle) entsteht ein zusammenhängendes, flüssigkeitsgefülltes Kanälchensystem von den intrakortikalen Gefäßen über die Osteoblasten bis zu den Osteozyten [RAHN 1985a]. Die Bedeutung und Funktion dieses **lakunär-canalikulären Netzwerkes** (*lacuno-canalicular network*) ist zur Zeit Gegenstand der Forschung, da in ihm ein Schlüsselement der mechanischen Sensibilität des Knochens vermutet wird (ausführlich in Kap. 4.3, S. 79).

3.4.4 Endostale Belegzellen

Kommt es infolge eines veränderten Stimulus zu einem Ausbleiben der Bildung neuer Osteoblasten aus Vorläuferzellen des Bindegewebes, so stellen nach BURGER und KLEIN-NULEND [1999b] die vorhandenen Osteoblasten ihre Syntheseaktivität ein. Anschließend flachen sie ab und bedecken fortan als sogenannte endostale Belegzellen (*lining cells*) oder Knochendeckzellen epithelartig die gesamte extrazelluläre Knochenoberfläche. Als einziger Zelltyp sind sie auf der inaktiven Oberfläche vorhanden [WEBSTER 2001]. Diese umfasst 80%

²Knochenflüssigkeit ist nach heutiger Auffassung der Sammelbegriff für Flüssigkeiten außerhalb von Blutgefäßen und Nerven in den VOLKMANNschen- und HAVERSSchenkanäle sowie der Extrazellulärflüssigkeit in den *Canaliculi* und den Lakunen.

³in der wissenschaftlichen Diskussion stehen Proteoglycan-Moleküle

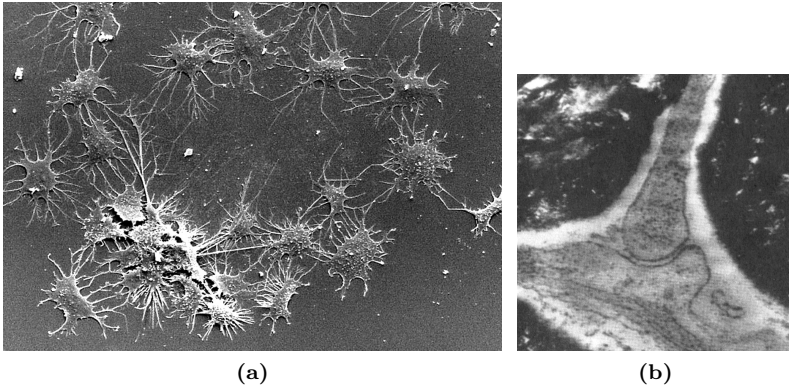


Abb. 3.13: Osteozytisches Netzwerk. (a) Zelluläres Netzwerk von Osteoblasten, die mittels cytoplasmatischer Zellausläufer untereinander in Verbindung stehen (Bildbreite 100 μm) [BURGER und KLEIN-NULEND 1999a, S. 103]. (b) Vergrößerte Darstellung einer *gap junction* zwischen den Zellmembranen zweier Osteozyten [MARTIN *et al.* 1998, S. 47].

der Knochenoberfläche beim Erwachsenen [COWIN *et al.* 1991]. Obwohl die Belegzellen dadurch zusammen mit den Osteozyten mit 95% den weitaus größten Anteil der Knochenzellen stellen [BURGER und KLEIN-NULEND 1999a], ist ihre Funktion und Aufgabe nach wie vor unklar [WINTERMANTEL und HA 1998].

In der Diskussion stehen indirekte Einflüsse auf den Knochenauf- und -abbau [MAJESKA 2001] oder der mögliche Anteil am sensorischen Potential des Osteozyten-Netzwerkes. Wie diese sind die Belegzellen ebenfalls durch zahlreiche Zellausläufer untereinander verbunden, deren Zell-Zell-Kanäle (*gap junctions*) die chemische als auch elektrische Kopplung ermöglichen. Wegen der nahen Verwandtschaft von Osteoblasten, Osteozyten und Belegzellen (verschiedene Differenzierungsstadien eines Zelltyps [MAJESKA 2001]) kann alles umfassend vom „osteozytischen Netzwerk“ gesprochen werden (in Anlehnung an LANYON [1993]).

3.4.5 Osteoklasten

Neben den Osteoblasten, Osteozyten und Belegzellen, die verschiedene Differenzierungsstadien eines Zelltyps darstellen, bilden die Osteoklasten die Ausnahme unter den Knochenzellen. Neben der Form und Gestalt – so sind Osteoklasten vielkernige Riesenzellen mit einem Durchmesser von bis zu 100 μm [WEBSTER 2001; WOLFF 1988; RAHN 1985a] – ist es vor allem die funktionelle Besonderheit. So hebt POGODA die ungewöhnliche Tatsache hervor, dass Knochen als einziges Organ einen Zelltyp enthält, „whose only function is to destroy or resorb the organ hosting it“ [2005, S. 18].

Die Spezialisierung auf Knochenresorption spiegelt dabei der Aufbau der Zellen wider. Die dem Knochen zugewandte Seite zeigt einen deutlichen Bürstensaum. Durch die Zonen „tiefer, intracytoplasmatischer Einfaltungen des Plasmalemmes“ [RAHN 1985a, S. 145], wird ein großer Reaktionsraum für die knochenzersetzenden Säuren und Enzyme geschaffen, sowie eine große Resorptionsoberfläche zur Aufnahme der Abbauprodukte ins Zellinnere. Den Bürstensaum umgibt eine Zone direkten Knochenkontaktes (*clear zone*), die ähnlich eines Dichtungsringes die physische Abgrenzung des Reaktionsraumes gewährleistet. Bei einer Resorptionsleistung eines Osteoklasten von 60 μm pro Tag bilden sich an der Knochenoberfläche infolge der Abbauaktivitäten Einbuchtungen heraus, die HOWSHIPSchen Lakunen genannt werden. Die Steuerung der Abbauaktivitäten muss dabei über indirekte Kommunikation, z. B. mittels biochemischer Botenstoffe erfolgen, da Osteoklasten keine Anbindung an das osteozytische Netzwerk aufweisen. Auch untereinander stehen sie nicht mittels *gap junctions* in Verbindung [COWIN *et al.* 1991].

3.5 Synopsis zur Hydrodynamik des Knochens

Auch wenn die funktionelle Interpretation der vorgefundenen Strukturen (intraossale Flüssigkeit, Tensulae) noch nicht zweifelsfrei bestätigt wurde, zeichnet sich die Hydrodynamik als ein wesentlicher Bestandteil der Biomechanik des Knochens ab. Vor allem die *stoßdämpfende* und *lastverteilende Wirkung* der *flüssigkeitsgetränkten Spongiosa* erfährt zunehmende Bestätigung. Im proximalen Femur wurde dafür der Bereich zwischen subchondraler Kompakta und Epiphysenfuge als besonders relevant identifiziert [COPF und HOLZ 1994; COPF 2001, 2004a,b; FAUST 2001; KALLABIS *et al.* 2003; NACHTIGALL 2002; PETREŠIN 2004; HRIBERNIK und RAVNIK 2004].

In Anbetracht der funktionellen Bedeutung des trabekulären Knochens aus der Summe der unter elastomechanischen und hydrodynamischen Gesichtspunkten beschriebenen Eigenschaften, nennt KALLABIS *et al.* die Spongiosa das „hydroelastische Federsystem“ des Knochens [2003, S. 36] und COPF sie den „tatsächliche Kraftimpuls-Transmitter [...] im proximalen Femur“ [2004b, S. 12].

Kapitel 4

Funktionelle Anpassung des Knochens

Bevor sich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, unter dem Einfluss der DARWINSchen Lehre, die Idee von der funktionell geprägten Gestaltsanpassung der Knochen zu entwickeln begann, stand nicht die Frage nach dem *Wie* im Mittelpunkt der wissenschaftlichen Auseinandersetzung. Vielmehr herrschte Unstimmigkeit darüber, *ob* Knochen überhaupt „formbildende Kräfte innewohnten“ [HEGELMAIER 1993, S. 13], oder ob es „Passivorgane“ sind, denen „jede von ihm selbst ausgehende Formgebung abzusprechen sei“ [zit. nach WOLFF 1991, S. 80]. Als bedeutendster Vertreter dieser Auffassung wird gern L. FICK zitiert, der meinte: „das Phantom von formbildenden Kräften [...] müsse aus der Physiologie verbannt werden“ [zit. nach ebd. S. 80]. Er sah die Funktion des Skelettes lediglich darin, den Aktivorganen (Muskeln, Nervenapparat, Sinnesorgane) als Stütze zu dienen. Etwas zynisch kommentierte VON VOLKMANN diese Anschauung, dass demnach Knochen „Hebel und Stützen zu allerhand Nutzleistungen“ seien, „wie die verschluckte Elle bei dem steifen Schneider; sonst weiter nichts“ [ebd., S. 81].

Neben diesen grundsätzlichen Auseinandersetzungen entwickelten sich erste Theorien über die Qualität des Stimulus für die Gestaltsänderung des Knochens, vor allem im Zusammenhang mit Wachstums- und Heilungsprozessen sowie pathologischen Veränderungen. Wegen der besonderen Bedeutung sei stellvertretend an dieser Stelle die VOLKMANN-HUETERSche Drucktheorie genannt, nach der „vermehrter Druck [...] Wachstum hintangehalten“ und durch „von der Norm abweichende Druckentlastung oder gar [...] Zug [...] das Knochenwachstum verstärkt werde“ [WOLFF 1991, S. 83].

4.1 Das WOLFFsche Gesetz der Transformation des Knochens

In diese Zeit der wissenschaftliche Kontroverse und unter dem Einfluss der neuen DARWINschen Lehre gipfelte Julius WOLFFS Arbeit in der Veröffentlichung seines Hauptwerkes 1892 („Das Gesetz der Transformation der Knochen“), welches noch heute zu den am meisten zitierten Werken in orthopädischen und medizinischen Publikationen zählt [ZIPPEL 1992] – auch wenn ROESLERS Bemerkung nicht abwegig zu sein scheint: „oft zitiert, selten gelesen“ [1987, S. 1027].

Dennoch kann man sagen, dass sich WOLFFS Hoffnungen erfüllten, dass mit „dem vorliegenden Werke [...] ein Wandel in [...] der medizinischen Literatur herbeigeführt“ werde [vgl. 1991, S. 27]. Unterstrichen wird die Bedeutung *und* die Aktualität des Transformationsgesetzes durch die erst 1986 erschienene englische Ausgabe – beinahe 100 Jahre nach Erstveröffentlichung [ZIPPEL 1992; WESSINGHAGE 1991]. Doch was ist „dran“ am WOLFFschen Gesetz und was ging ihm voraus?

4.1.1 Historischer Kontext

Eine der auf WOLFFS Überlegungen maßgeblich einflussnehmende Fragestellung war die nach der Bedeutung der Anordnung der Spongiosabälkchen im Knochen. Schon lange vorher war Anatomen diese innere Struktur der Knochen aufgefallen und wurde die Ausrichtung der Knochenbälkchen mit unterschiedlicher Genauigkeit wiedergegeben – zum Teil „sehr dürftiger Natur“, wie WOLFF selbst bemängelte [1991, S. 3]. Es ist der Verdienst des Züricher Anatoms Hermann VON MEYER die trabekulären Strukturen des Femurkopfes in einer bis dahin noch nicht erreichten Genauigkeit und Gründlichkeit dargestellt zu haben. Darüber hinaus begann er deren Bedeutung unter mechanischen Gesichtspunkten zu erörtern [MAQUET 1992].

WOLFF nannte es später in seinem Werk einen „überaus glücklichen Zufall“ [1991, S. 7], dass während VON MEYER auf einem Kongress der naturforschenden Gesellschaft in Zürich seine Präparate und deren Interpretation vorstellte, auch der Ingenieur und Ma-

thematikprofessor Karl CULMANN anwesend war. Als Begründer der Methode der „graphischen Statik“ erkannte er auffallende Übereinstimmungen in der Anordnung der Spongiosabälkchen und der von ihm konstruierten Spannungslinien. In der 1867 erschienen Gegenüberstellung der VON MEYER gezeichneten Spongiosabälkchen mit den CULMANNschen Spannungstrajektorien in einem an der Gestalt des proximalen Femurquerschnitt angelehnten „Krans“ (Abb. 4.1 b, a), wird heute vielfach die Geburtsstunde des WOLFFschen Gesetzes gesehen [COWIN 1989]. In ihr liegt der Zugang zu einer neuen mathematischen Interpretation der knöchernen Strukturen [ZIPPEL 1992].

Doch über die Beschreibung des statischen Zustandes der spannungsoptimierten Knochenarchitektur hinaus ging es WOLFF in seinen Ausführungen um den Ablauf und die Realisierung der Optimierung als solches. WOLFFs Ausführungen sind somit die Vereinigung struktureller Fragestellungen mit einer auf dem Systemgedanken basierenden Betrachtungsweise [ROESLER 1987].

Der zweite WOLFF maßgeblich beeinflussende Gedanke stammt von ROUX', der mit seinen Arbeiten die Frage nach dem „quantitative self-regulating mechanism“ aufwarf [zit. nach ROESLER 1987, S. 1030]. In ihm sah er einen biologischen Kontrollmechanismus, mit dem Organismen in der Lage sind, sich äußeren Bedingungen anzupassen. ROUX wird somit der Verdienst zugesprochen, den Begriff der „funktionellen Anpassung“ eingeführt zu haben¹ [COWIN 2001c; KUMMER 1992; DEBRUNNER 1988]. Hinzu kommt der erstmalige Hinweis auf die Verknüpfung mit zellulären Prozessen [ROESLER 1987, S. 1030].

WOLFFs Synthese aus diesem Gedankengut war die Formulierung einer Gesetzmäßigkeit, die in der inneren und (später) äußeren Gestalt des Knochens eine optimale Anpassung an die zugrunde lie-

¹Darüber, wer zuerst den Gedanken der funktionellen Anpassung formulierte (auch ohne es bereits so zu bezeichnen), gehen die Meinungen auseinander. So fordert COWIN eine Umbenennung in „ROUX's Law“ [2001c, S. 14], wohingegen ZIPPEL WOLFF 10 Jahre vor ROUX datiert [1992, S. 7]. Wahrscheinlich ist die Ansicht LÖER und WEIGMANN [1992] realistisch, die von einer Entwicklung in gegenseitiger Beeinflussung ausgehen. In ROUX sehen sie den Theoretiker, der sein Wissen für die klinische Anwendung zur Verfügung stellte und in WOLFF den, der es annahm und umsetzte.

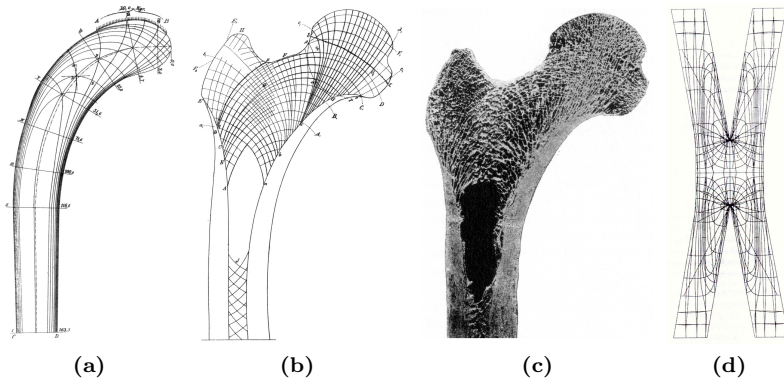


Abb. 4.1: Trajektorielle Interpretation der Trabekelarchitektur. [(a)-(c): Wolff 1991, S. 154, (d): Cowin 2001c, S. 11] Gegenüberstellung von CULMANN'S Kran (a) und VON MEYERS Skizze des proximalen Femurs (b) – beide mit eingezeichneten Spannungstrajektorien für transversale Belastung. (c) WOLFF'S fotografische Abbildung des proximalen Femurs eines 31 jährigen Mannes. (d) Spannungstrajektorien in sich unter 30° kreuzenden Trabekeln bei Überlagerung von axialem Druck und Biegung. Im Gegensatz zu den Knochenbälkchen schneiden sich die unendlich dünnen, mathematischen Linien stets senkrecht.

gende Funktion sah.² Kern seiner Theorie ist somit die Auffassung, dass „die Funktion [...] des Knochens das entscheidende formbildende Element sei“ [HEGELMAIER 1993, S. 14] und sich die Struktur durch An- und Abbauvorgänge nach *streng mathematischen* Gesetzmäßigkeiten nach den Spannungstrajektorien ausrichte.³ Besonderen Wert legte er auf den mathematischen Anspruch seiner Theorie und

² „Es ist demnach unter dem Gesetze der Transformation der Knochen dasjenige Gesetz zu verstehen, nach welchem im Gefolge primärer Abänderungen der Form und Inanspruchnahme [...] bestimmte, nach mathematischen Regeln eintretende Umwandlungen der inneren Architektur und ebenso bestimmten, den selben mathematischen Regeln folgend sekundäre Umwandlungen der äusseren Form der betreffenden Knochen sich vollziehen“ [WOLFF 1991, S. 2].

³ „... ausschließlich in den Richtungen der mathematischen Spannungstrajektorien [ist] Knochensubstanz vorhanden [...] und es erschliesst sich uns damit die wunderbare Tatsache, dass der Knochen in Druck- und Zuglinien aufgebaut ist“ [WOLFF 1991, S. 23].

die von ihm als erstes „richtig“ erkannte, rechtwinklige Kreuzung der Spongiosabälkchen – zwei Fakten, mit denen er sich von den Arbeiten seiner Vorgänger abzugrenzen versuchte.

4.1.2 WOLFFs Gesetz aus heutiger Sicht

Der in der Literatur weitverbreitete Bezug auf das Transformationsgesetz ist kritisch zu bewerten und legt den Schluss nahe, dass es sich dabei um ein verallgemeinertes Verständnis des Gesetzes handelt. So stellt COWIN [2004] fest, dass das Transformationsgesetz als Ausdruck der epigenetischen Beeinflussung von Geweben durch mechanische Belastung angesehen wird – ein Zeichen für den viel allgemeineren Gebrauch des Gesetzes, da WOLFF sich ausdrücklich auf Knochen beschränkte. Auch wenn Autoren wie RUBIN und HAUSMAN [1988] im WOLFFsche Gesetz ohne weitere Konkretisierung eine „mathematische“ Verknüpfung von Form, Funktion und Belastung sehen, spricht dies für eine Verwendung im weiteren Sinne.

Wird der Terminus demnach im weiteren Sinne einer Gestaltsänderung des Knochen als funktionelle Anpassung (*bone* oder *functional adaptation*)⁴ entsprechend der vorherrschenden Spannungsverläufe verwendet, ist dies demnach richtig und zulässig (so z. B. bei ROMANOS *et al.* [2003], KIM *et al.* [2003], SOMMERFELDT und RUBIN [2001], KEAVENY *et al.* [2001], GAUTIER *et al.* [2000], FROST [2001], BURGER und KLEIN-NULEND [1999a] oder BRUNSKI [1999]). Allerdings entspricht dies dann nicht der Vorstellung WOLFFs – und schon gar nicht seinem hohen Anspruch an sein *mathematisches* Gesetz.

Insofern ist die vor allem durch COWIN geführte Kritik am WOLFFschen Gesetz nicht abwegig, denn im engeren Sinne kann es seiner eigenen, strengen Formulierung nicht standhalten. So versäumt COWIN [2004, 2001c, 1989] nicht darauf hinzuweisen, dass die „rigid or mathematical form“ ungültig ist [siehe auch TURNER *et al.* 1994, S. 875] und auch ROESLER [1987, S. 1027] gibt die verbreitete Auffassung wider, dass „Wolff’s Doktrin in großen Teilen aus mechanischem und elastomechanischem Gesichtspunkt unhaltbar sind“.

⁴oft auch in Verbindung mit der Floskel „form follows function“ z. B. bei KIM *et al.* [2003, S. 2116], SOMMERFELDT und RUBIN [2001, S. 92]

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

Hauptkritikpunkt ist dabei, dass WOLFF zwar stets behauptete mathematische Formeln könnten den Einfluss auf die Struktur beschreiben und seine Gesetzmäßigkeit auch streng mathematisch nannte – selbst aber keine Gleichungen aufstellte [FROST 2001, 1994, 1990a; MAQUET 1992].

Der zweite wesentliche Kritikpunkt und gleichzeitig WOLFFs Irrtum ist die Annahme einer 1:1 Übertragbarkeit⁵ von Spannungstrajektorien und Spongiosabälkchen, die keineswegs immer rechtwinklig kreuzen, was selbst die Abbildungen und Präparate WOLFFs zeigen [MAQUET 1992]. Der Fehler, in der dem Transformationsgesetz zu Grunde liegenden Annahme, beruht darin, dass CULMANNs Theorie von einem Kontinuum-Modell ausgeht, das homogene und isotrope Materialeigenschaften aufweist. Gesetzmäßigkeiten, die aber nicht für biologische Gewebe und insbesondere nicht für Knochen gelten.

Hinzu kommt, dass aus der rechtwinkligen Kreuzung der Trajektorien nicht auf den Verlauf der Knochenbälkchen geschlussfolgert werden kann. Im Gegensatz zu diesen liegen Trajektorien entsprechend ihrer mathematischen Natur unendlich dicht beieinander, wohingegen die Knochenstruktur, wie jedes materielle Gitter oder Netzwerk, eine räumliche Mindestausdehnung aufweist. Wie COWIN [2001c] zeigen konnte, verlaufen innerhalb dieser räumlichen Ausdehnung die Trajektoren sehr wohl stets senkrecht zueinander – jedoch unabhängig davon, unter welchem Winkel sich die Streben des Netzwerkes kreuzen (Abb. 4.1 d).

Abgesehen von dieser physikalischen Widerlegung setzt eine senkrechte Anordnung der Knochenbälkchen einen statischen Lastfall voraus, wie es bei CULMANNs Berechnungen der Fall war. Knochen als Teil eines stetig agierenden, lebenden Organismus ist aber wechselnden Lasten ausgesetzt, deren zeitliche Veränderung sich auch in der entsprechenden gemittelten Anpassung der Knochenstruktur widerspiegeln muss [COWIN 2001c; MAQUET 1992].

⁵In letzter Konsequenz würde sie bedeuten, dass die Knochenbälkchen genau wie die Trajektorien unendlich dicht liegen müssten, eine spongiöse Struktur sich also gar nicht ausbilden würde [COWIN 2001c]. Des Weiteren dürften in der neutralen Faser keine knöchernen Strukturen beobachtet werden [MAQUET 1992]. Beides stimmt nicht mit den herrschenden Tatsachen überein.

Was jedoch bei aller Kritik an dem Gesetz von der Transformation des Knochens nicht vergessen werden darf, ist dass WOLFF wie kein anderer vor ihm das Wissen und die Gedanken seiner Zeit zusammenführte und eine das klinische Denken nachhaltigst beeinflussende Debatte auslöste [COWIN 2001c, S. 3]. So ist „die überraschendste Beobachtung beim Lesen der Literatur“ des letzten Jahrhunderts die, „dass es nie den geringsten Zweifel an der Wechselwirkung zwischen Struktur und Funktion der Knochen gegeben hat“ [ROESLER 1987, S. 1026] gar nicht verwunderlich.

Hinzu kommt, dass die aus den Beobachtungen abgeleitete Vermutung einer Übereinstimmung von Spannungsverläufen und Knochenstruktur in einer ersten Näherung zutreffend ist (siehe Kap. 3.2, insbesondere Abbildungen 3.3 und 3.4 auf Seite 46). Die trajektorielle Interpretation der Trabekelarchitektur ist demnach für viele biomechanische Überlegungen als hinreichend genaue Grundlage zulässig und kann somit als Anhaltspunkt dienen. Der Begriff der trajektoriiellen Orientierung beschreibt darum im Folgenden diese zulässige Näherung, unter Beachtung der unzulässigen mathematischen Beschreibung.

4.2 Experimentelle Erkenntnisse

Ausgehend von den historischen Arbeiten ROUXs und WOLFFs war es naheliegend, im Anpassungsprozess des Knochens einen derartigen Optimierungsalgorithmus zu sehen, der bestrebt ist, mit minimalem Materialaufwand maximale Festigkeit zu erzielen. Bei diesem einfachen Rückkopplungsmechanismus zwischen äußerer Belastung und der Architektur des Knochens werden Knochenaufbauprozesse am Ort hoher Belastungen und -abbauprozesse am Ort fehlender Belastung ausgelöst [WOLFF 1991]. Nach Erreichen eines Gleichgewichts zwischen den stetigen An- und Abbauprozessen hat sich nach dieser Vorstellung sowohl makroskopisch (Querschnitt und Schaftform) als auch mikroskopisch (Struktur der Trabekel und Ausrichtung der Osteone) eine belastungsoptimierte Knochenarchitektur eingestellt.

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

Auch jüngere Arbeiten basieren auf einem derartigen Rückkopplungsmechanismus. FROSTs *mechanostat*, der in Anlehnung an ein Thermostat eine Stellgröße an- bzw. abschaltet, nutzt als Schwellwert eine minimal notwendige Dehnung (*Minimum Effective Strain, MES*) in der Knochenmatrix [1983; 1996; 2003], bei deren Überschreitung jeweilige Knochenumbauprozesse einsetzen (Abb. 4.2). Durch die lokale Verstärkung/ Schwächung der Knochenstruktur wird bei gleichbleibender Belastung die resultierende Verformung reduziert/ erhöht, bis sie wieder der physiologischen Vorgabe entspricht. LANYON [1996, S. 38] spricht in diesem Zusammenhang wegen der Anpassung an eine Dehnungsvorgabe von *target strain*.

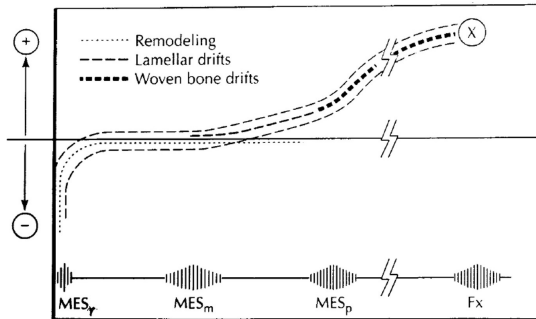


Abb. 4.2: Mechanostat. [nach FROST 2003, S. 1083] Einfluss des mechanischen Stimulus auf die Mechanismen der strukturellen Anpassung. Horizontal aufgetragen sind auftretende Dehnungszustände von null bis zum Grenzwert (F_x) des Totalversagens (Bruch) der knöchernen Struktur (quantitativ). Vertikal die Bilanz des Auf- bzw. Abbaus. MES_r/MES_m – Schwellwertbereich für BMU-basiertes Remodelling/ Modelling; MES_p – Belastungsbereich oberhalb dem es zu lokalem Versagen kommt (Mikrorisse).

Dem gegenüber stehen Ausführungen, die darauf hinweisen, dass diese vereinfachten Annahmen nicht in der Lage sind, experimentelle Ergebnisse der Vergangenheit befriedigend erklären zu können. So wiesen TURNER *et al.* [1994] sowie RUBIN und MCLEOD [1990, S. 106] mit Blick auf die Arbeit von GROSS *et al.* [1997] bzw. RUBIN und LANYON [1985] darauf hin, dass Knochenaufbau nicht immer am Ort der größten Verformung geschieht.

Auch die makroskopische Gestalt der Langknochen mit ihrem typischen Querschnitt und der Schaftkrümmung wird aufgeführt, um komplexere Optimierungskonzepte dem Knochen zuzuschreiben [RUBIN und MCLEOD 1990; LANYON 1987]. So erklären FROSTs Ausführungen die Krümmung der Langknochen mit den angreifenden Muskelkräften [2001; 2000; 1999]. Durch die Krümmung wird seiner Ansicht nach die Biegebelastung im Knochen reduziert [FROST 1982]. Dem entgegen weisen LANYON [1987] sowie RUBIN und MCLEOD [1990] bezugnehmend auf die Arbeit von RUBIN [1984] darauf hin, dass 80 bis 85 % der Biegung im Knochen Folge der Krümmung ist, was für eine gezielte Erhöhung der Dehnung spricht. Dies wird bekräftigt durch die Untersuchungen SKEDROS *et al.* [1996], die feststellten, dass die Kollagenfasern im Knochen so ausgerichtet sind, dass ebenfalls Biegung begünstigt wird.

RUBIN und MCLEOD [1990, S. 101] schlussfolgern daraus, dass das Ziel der Gestaltung von Schaftkrümmung und Querschnitt nicht die Minimierung der Dehnung ist, sondern die Lenkung der äußeren Belastung in definierte Belastungssituationen (siehe auch die experimentellen Grundlagen durch RUBIN [1984] und LANYON *et al.* [1982]). Diese gezielte Verteilung des Dehnungszustandes [SOMMERFELDT und RUBIN 2001, S. 93] führt nach BERTRAM und BIEWENER [1988] zu einer besseren „Vorhersagbarkeit“ der auftretenden Belastung (siehe auch SKEDROS *et al.* [1996, S. 60] und LANYON [1996, S. 39]).

Ziel der funktionellen Anpassung des Knochens ist demnach das Erreichen eines hohen Widerstandes gegen abnormale und unphysiologische Belastungen unter Aufgabe einer optimierten Architektur für koordinierte, physiologische Bewegungen [LANYON 1987]. Ergänzt wird dies durch die Beobachtung, dass nach Verletzungen nicht wieder die ursprüngliche Knochenarchitektur [CUNNINGHAM und GOODSHIP 2005] und damit identische, lokale Dehnungen hergestellt werden [LANYON 1996, S. 39], sondern die Dehnungsverteilung Zielgröße ist. LANYON spricht deshalb von *target strain distribution* [ebd.].

Die gezielte Anpassung an unphysiologische Belastungssituationen wird ergänzt durch einen weiteren Kritikpunkt an vereinfachten Regelalgorithmen: wie EHRlich und LANYON [2002], RUBIN und MCLEOD [1990] sowie LANYON [1987] in ihren Zusammenfassungen

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

zur funktionellen Anpassung hervorheben, können Belastungen im Versagensfall *nicht* als Eingangsgröße für die Optimierung dienen. Vielmehr muss der Knochen in der Lage sein tägliche, physiologische Belastungssituationen (*functional loadings*) als Grundlage für die adaptive Gestaltung seiner Architektur zu nutzen. Bei FROST findet man in diesem Zusammenhang den Begriff der *voluntary mechanical load* (VML) [2004] bzw. *typical peak voluntary mechanical load* (TPVML) [2003] sowie das Postulat eines Sicherheitsfaktors (*bone's safety factor, SSF*) [ebd.] von dem auch andere Autoren wie LANYON [1987] oder RUBIN und MCLEOD [1990] ausgehen.

Darüber, welcher Art die Eingangsgröße der funktionellen Anpassung ist und welche mechanischen Bedingungen sie erfüllen muss, herrscht Uneinigkeit. Zahlreiche Experimente, vornehmlich seit Ende der 70er Jahre, haben neue Erkenntnisse gebracht, aber ebenso zahlreiche neue Fragen aufgeworfen. So ist nicht abschließend geklärt, für welche mechanische Größe der Knochen empfänglich ist. COWIN [2004, S. 91] schließt Spannungen (*stresses*) aus, da es sich dabei um eine abstrakte, mathematische Größe handelt, die Lastsituationen mit geometrischen Gegebenheiten ins Verhältnis setzt. Kritisch steht er auch der Dehnung (*strain*) gegenüber, da er hier die Frage aufwirft, welches dann das Referenzmaß sei. Diese relativiert sich, wenn man wie LANYON *et al.* annimmt, dass „mechanically adaptive bone remodelling may not be related to absolute strain levels but to the relative distribution of strain“ [1982, S. 141].

Uneinigkeit herrscht ebenso, ob es sich bei der Eingangsgröße um eine vektorielle oder skalare Größe handelt. Für vektorielle Größen sprechen die Beobachtungen, dass „bei der Frakturheilung ebenso wie bei der Morphogenese des Knochens gerichtete Prozesse vorliegen“ [HEGELMAIER 1993, S. 37], wodurch es nahe liegt „den Einflußfaktoren eine entscheidende Rolle zuzubilligen, die ebenfalls eine Richtung aufweisen, in erster Linie also physikalischen Faktoren wie Kräften, Wegen und elektrischen Spannungspotentialen“ [ebd.]. Dem kann entgegen gehalten werden, dass solche Größen von der Wahl des Koordinatensystemes abhängig sind [RUBIN und MCLEOD 1990] und deren Registrierung durch biologische Systeme noch schwieriger zu erklären ist.

Am weitesten in der Literatur verbreitet und akzeptiert ist die Vorstellung, den durch die Belastungen des Knochens entstehenden Verformungen der Knochenmatrix (*strains*) bzw. daraus resultierenden Effekten die grundlegende Bedeutung zuzusprechen [HART 2001; RUBIN und MCLEOD 1990]. Das ist deshalb naheliegend, da:

„... the bone's strain situation reflects the relationship between architecture and loading, strain throughout the bone is probably the only functional variable containing all the information necessary to control adaptive modeling/remodeling.“ [LANYON 1993, S. 105]

Wegen der teilweise beobachtbaren Differenz zwischen dem Ort der größten Verformung und der höchsten Knochenaktivität schlussfolgern ebenfalls TURNER *et al.* [1994], dass Knochenzellen nicht direkt auf Gewebedeformationen reagieren, sondern auf *indirekte Effekte*, wie z. B. *spannungsinduzierte Flüssigkeitsströme*. Dies unterstreicht ebenso die Aussage QIN *et al.*, wonach „some transduction processes that are indirectly dependent on normal strains, such as strain gradient, fluid pressure, and strain influenced fluid flow, may serve as critical signals to regulate adaptive cortical bone response“ [1996, S. 868].

Die Probleme bei der Beantwortung dieser grundlegender Fragestellungen werden von RUBIN und HAUSMAN [1988] in ihrer Arbeit konkretisiert, die im komplexen und daher unbekanntem Lastfall im Knochen die Schwierigkeit sehen, osteogenetische Signale zu isolieren. Ihre Forderung: „... it is first necessary to isolate and identify those specific parameters of the physical environment which have a regulatory effect on the adaptive process of the skeleton“ [ebd. S. 505] war und ist Motivation für eine Vielzahl von Untersuchungen.

Während frühere experimentelle Versuchsanordnungen, wie z. B. noch von LANYON *et al.* [1982] verwendet, den Nachteil hatten, keine direkte Aussage über den vorherrschenden Lastfall zu ermöglichen, war es durch die richtungsweisenden Arbeit von HERT ab Anfang der 70er Jahre möglich, durch Implantate gezielt Kräfte in den Knochen einzuleiten [zit. nach LANYON 1996, S. 39]. O'CONNOR *et al.* [1982] wiesen mit dieser Untersuchungsmethode einen direkten Zusammen-

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

hang zwischen Dehnungsgeschwindigkeit (*strain rate*) und Umbauaktivitäten nach und stärkten damit die Vermutung, dass Knochen insbesondere für dynamische Eingangsgrößen empfänglich ist. Nachteilig war aber nach wie vor, dass neben den experimentellen Belastungen die Versuchstiere im Rahmen ihrer täglichen, physiologischen Bewegungen zusätzliche Reize unbekanntem Einflusses erfuhren. Erst mit Einführung mechanisch isolierter Knochen bei Vögeln als Gegenstand des Tiermodells waren definierte Belastungssituationen im untersuchten Knochen möglich.

Durch diese Methode konnten LANYON und RUBIN [1984] endgültig zeigen, dass statische Belastungen zu keiner Antwort der Knochenanpassung (*adaptive response*) führen. Ergänzend dazu wiesen RUBIN und LANYON [1985] die Abhängigkeit des adaptiven Knochenumbaus vom Maß der Dehnung nach. Mit ihren Experimenten aus dem Jahre 1987 bestätigten RUBIN und LANYON die Erkenntnis, dass mechanisch-adaptive Vorgänge im Knochen einen dynamischen Stimulus benötigen, dann aber eine starke Abhängigkeit ihrer Ausprägung von der Intensität der Eingangsgröße aufweisen.

Allerdings zeigte selbiges Experiment ebenso, dass die Schwell- bzw. Zielwerte der mechanisch induzierten Anpassung vom Ort im Knochen abhängig sind, was für eine genetische, ortsabhängige Determinierung der Knochenstruktur spricht (local optimal environment [RUBIN und HAUSMAN 1988, S. 506]). Gleiches Experiment konnte darüber hinaus die „überraschenden Ergebnisse“ [LANYON 1996, S. 39] der Untersuchungen von RUBIN und LANYON [1984] stützen, die zeigten, dass bereits kurzzeitige Belastungen zu einer maximalen Knochenantwort führen.

Durch diese Experimente prägte sich der Begriff der funktionellen Dehnung (*functional strain*) als Stimulus für belastungsinduzierte Anpassungsvorgänge des Knochens. Als physiologischer Bereich werden Werte zwischen 450 und 1000 $\mu\epsilon$ beim Laufen und 2000 bis 3200 $\mu\epsilon$ für diverse sportliche Aktivitäten genannt [FROST 2004; EHRLICH und LANYON 2002; STECK 2001]. Vor allem die Beobachtung, dass über ein weites Spektrum von Tierarten und Aktivitäten diese Grenzwerte im optimierten Knochen vorgefunden werden, spricht für eine grundlegende Bedeutung für die funktionelle Anpassung [RUBIN 1984]. Unterstrichen wird dies durch die experimentel-

len Untersuchungen von FRITTON *et al.* [2000, 1999], die auffällige Übereinstimmungen der Lastgeschichte bei verschiedenen Tierarten zeigten (Abb. 4.3 b).

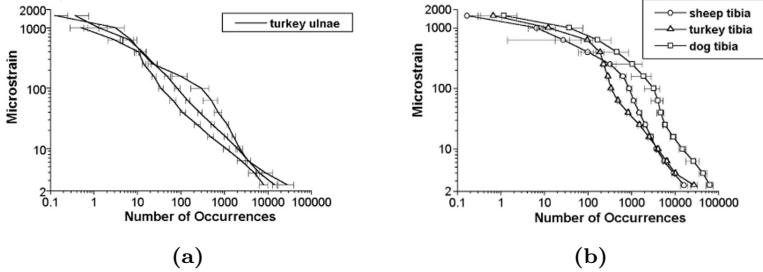


Abb. 4.3: Spektrum der Dehnungszustände. [FRITTON *et al.* 2000] (a) Die zeitliche Summation der einzelnen Dehnungszustände in der Truthahnulna über einen Zeitraum von 24 h zeigt, dass Ereignisse in der Größenordnung $1000 \mu\epsilon$ etwa einmal am Tag, um $100 \mu\epsilon$ etwa 100-mal und Belastungszustände mit wenigen microstrain mehrere 1000-mal am Tag auftreten. Darüber hinaus zeigte sich eine auffällig gute Übereinstimmung der Lastgeschichte für drei verschieden aktive Tierarten (b).

Dieselben Untersuchungen zeigen ebenso, dass Belastungen größer als $1000 \mu\epsilon$ bei alltäglichen Aktivitäten ausgesprochen selten auftreten, während sehr kleine Dehnungen ($<10 \mu\epsilon$) mehrere tausend Mal am Tag gemessen werden konnten. Dafür, dass erste dennoch eine stimulierende Wirkung haben, sprechen oben genannte Erkenntnisse [siehe RUBIN 1984; RUBIN und LANYON 1987], wonach für eine Knochenantwort bereits wenige Belastungszyklen ausreichend sind.

Offen bleibt dabei, wie Knochengewebe in der Lage ist, die einzelnen Werte der Spitzenbelastungen über einen gewissen Zeitraum (naheliegender ist ein täglicher Zyklus) aufzusummieren; bis zum Erreichen eines die Umbauprozesse auslösenden Schwellenwertes. Hinzu kommt die Beobachtung, dass ausgelöste Umbauprozesse Tage anhalten, selbst wenn die dafür verantwortlichen Belastungen nicht mehr auftreten [LANYON 1987].

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

Die logische Konsequenz dieser Überlegungen ist die Frage nach einer Art Gedächtnis oder Speicher [HART 2001]. Damit in engem Zusammenhang steht das vorrangig von CARTER [1987, 1984] entwickelte und bereits vorgestellte Konzept der Lastgeschichte (*loading history*), das summative Effekte einwirkender Kräfte beschreibt. Experimentelle Bestätigung erfuhr die Vermutung zeitlicher Aspekte z. B. durch SRINIVASAN *et al.* [2002], die zeigen konnten, dass Pausen zwischen den Belastungszyklen einen effektiveren Stimulus nach sich ziehen, als kontinuierliche, periodische Belastungen. Je 10 s Pause zwischen den einzelnen Zyklen führte zu einer 18 % höheren Aktivität der Osteoblasten, gegenüber einer ununterbrochenen, mechanischen Anregung über einen identischen Versuchszeitraum.

Ein biochemischer Erklärungsansatz derartiger, zeitlicher Phänomene der Knochenstimulation könnte die Entdeckung sein, dass im Knochen vorhandene Proteoglycanmoleküle durch wenige Lastzyklen eine Umorientierung erfahren [LANYON 1990; SKERRY *et al.* 1988; RUBIN und HAUSMAN 1988]. Sollte den sensorischen Zellen des Knochens eine Empfänglichkeit dafür nachgewiesen werden können, kann dies die beobachteten Erscheinungen erklären. Auffällig ist, dass der Grad der Umorientierung belastungsabhängig ist und etwa 24 bis 48 Stunden anhält, bevor die Moleküle bei fehlender neuerlicher Anregung wieder in ihre Ursprungslage zurückkehren [SKERRY *et al.* 1990; LANYON 1987]. Damit ist ein weiterer denkbarer, indirekter Einfluss der Deformation auf das Knochengewebe aufgezeigt, der als Eingangsgröße der funktionellen Anpassung in Frage kommt.

Betrachtet man noch einmal die Experimente von RUBIN und LANYON [1985], dann fällt auf, dass durch einen künstlichen Lastfall mit $1000 \mu\epsilon$ Aufbauprozesse im Knochen initiiert werden konnten. Dem gegenüber steht das bereits erwähnte Spektrum der funktionellen Dehnung, aus dem sich ableiten lässt, dass unter alltäglichen Bedingungen deutlich höhere Dehnungswerte notwendig sind, um einen messbaren Knochenaufbau zu erzielen. Als Antwort auf die Frage warum Dehnungsniveaus, die bei Einleitung durch Muskelaktivitäten keine Knochenantwort hervorrufen, bei externer Belastung hingegen ein deutliches, osteogenetisches Potential aufweisen, wird auf die Empfänglichkeit des Knochens für „ungewöhnliche Dehnungsmuster“ verwiesen [LANYON 1987].

Bestätigung, dass die Verteilung der Dehnung im Knochen bzw. die Ursache (ob hervorgerufen durch Biegung, Torsion, Zug/Druck) einen messbaren Einfluss hat, lieferten Arbeiten von GROSS *et al.* [1997, 1992], RUBIN *et al.* [1996] COWIN [1987] sowie RUBIN und LANYON [1987]. Dies veranlassten EHRlich und LANYON [2002] zu der zusammenfassenden Aussage, dass Knochenzellen insbesondere auf hohe Dehnungen, hohe Dehnungsgeschwindigkeiten und ungewöhnliche Dehnungsverteilungen (*unusual strain distribution*) reagieren [LANYON 1990, 1996; EHRlich und LANYON 2002; SAXON *et al.* 2004].

Gerade die Relevanz der Dehnungsverteilung wird als Indiz für die Notwendigkeit eines zellulären Netzwerkes angesehen, in dem sich sensorische Zellen über die lokal erfassten Kennwerte austauschen. Wegen der fehlenden Berücksichtigung von Dehnungsgeschwindigkeit und -verteilung bei FROSTs Konzept des MES, erweiterte LANYON [1987] dieses auf den deutlich allgemeineren MESS (*Minimum Effective Strain-related Stimulus*). In späteren Veröffentlichungen legte er dann besonderen Wert auf Abweichungen (Fehler) von normalen (alltäglichen) Belastungssituationen und postulierte die „Fehlerabhängigkeit der funktionellen Anpassung“ (*error driven adaptation*) [LANYON 1990, S. 106].

Neben den Erklärungsmodellen, die Dehnungen über 1000 $\mu\epsilon$ eine physiologische Bedeutung zuschreiben, existieren solche, die deutlich geringerer Deformationen der Knochenmatrix als Stimulus berücksichtigen. Bestärkt werden diese Überlegungen durch Untersuchungsergebnisse, aus denen sich ableiten lässt, dass Knochen in einem besonderen Maße sensibel für frequenzabhängige Effekte der äußeren Belastung ist [MCLEOD und RUBIN 1990, 1992; TURNER *et al.* 1994]. So spekulierten bereits 1988 RUBIN und HAUSMAN, dass es im Knochen Resonanzeffekte geben könnte, die eine breite Variation der Eingangswerte auf einen schmalen sensorischen Bereich der Knochenzellen abbilden. Die Auswertung der Signale von implantierten Dehnungsmessstreifen weisen auf ein unteres Frequenzband hin, in welchem die gemessenen Verformungen gut mit der aktuellen Lokomotion korrelieren.

Darüber hinaus fand man im Bereich von 15–30 Hz Dehnungsspitzen, die sich bezüglich der Frequenz als unabhängig von Bewegungs-

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

geschwindigkeit, Tierart, Größe und Gangart erwiesen. Da diese Dehnungsspitzen ebenso in nicht-lasttragenden Knochen sowie während der Ruhigstellung gefunden wurden [RUBIN und MCLEOD 1990; RUBIN *et al.* 1993], spricht dies für den Verdacht, dass Resonanzmechanismen bzw. Wechselwirkungen zwischen Muskulatur und Skelett osteogenetische Eigenschaften besitzen [QIN *et al.* 2005; COWIN 2002; MCLEOD *et al.* 1998; RUBIN *et al.* 1993]. Außerdem weisen diese Ergebnisse auf spezielle Eigenschaften des sensorischen Systems des Knochens hin, die diesem eine besondere Empfänglichkeit in diesem Frequenzbereich ermöglichen [HART 2001; OTTER *et al.* 1998; TURNER *et al.* 1994].

Wie sehr das osteogenetische Potential mechanischer Einflussgrößen von deren Frequenz abhängt, zeigten auch Untersuchungen von RUBIN und MCLEOD [1990] mit Belastungen im Bereich von $500 \mu\epsilon$. Bei Einprägung mit einer Frequenz von 1 Hz ließ sich kein Effekt im Knochen erzielen. Bei Erhöhung der Frequenz auf 10 bis 60 Hz konnte den sonst identischen Eingangssignalen deutlicher Einfluss auf die knocheninternen Umbauprozesse nachgewiesen werden. Dabei sank der minimal notwendige Dehnungsreiz proportional zur steigenden Frequenz (siehe auch MCLEOD *et al.* [1998]). So wird besonders im Zusammenhang mit der Reduzierung des Knochenschwundes infolge von Osteoporose zunehmend die stimulierende Wirkung hochfrequenter (größer 30 Hz), mechanischer Anregung eingesetzt [RUBIN *et al.* 2004; MCLEOD *et al.* 1999]. Dabei deuten die Ergebnisse darauf hin, dass im Zusammenhang mit sehr kleinen mechanischen Reizen (*low level stimuli*) (kleiner $10 \mu\epsilon$), neben der Knochendichte und -masse [EHRlich und LANYON 2002] vor allem die Trabekelzahl und -architektur signifikant beeinflusst werden kann [LEI *et al.* 2005; RUBIN *et al.* 2000; QIN *et al.* 1999].

Das zumindest widerlegt die Aussage FROSTs, der Dehnungen unterhalb des MES, unabhängig von der auftretenden Frequenz, stimulierenden Einfluss auf die funktionelle Anpassung absprach [1990b, S. 416]. Stattdessen festigen diese Ergebnisse die Relevanz der mechanische Stimuli niedriger Intensität als bedeutenden Teil der Lastgeschichte [MCLEOD *et al.* 1999].

4.3 Mechanosensorisches System

4.3.1 Allgemeines Konzept und Struktur

Obwohl es seit der allgemeinen Akzeptanz des WOLFFSchen Gesetzes keinen Zweifel mehr an der funktionellen Anpassung des Knochens gegeben hat [vgl. ROESLER 1987, S. 1026], ist bis heute der grundlegende Mechanismus nicht verstanden. Viele Arbeiten gehen angesichts obiger Ergebnisse zu Recht von einem mechanisch induzierten Knochenumbau aus, ohne dass Klarheit über die Art und Weise herrscht, *wie* Knochen in der Lage ist, die vorliegende Belastung zu detektieren und notwendige Umbauprozesse entsprechend gezielt zu steuern [COWIN 2007; WANG *et al.* 2007; BONEWALD 2006; LEI *et al.* 2005; POGODA *et al.* 2005; VAN RIETBERGEN und HUISKES 2005; RUIJMAN *et al.* 2005b,a; KIM *et al.* 2003; BURGER und KLEIN-NULEND 1999a; LUO *et al.* 1995; LANYON 1993].

Das dafür notwendige mechanosensorische und ebenso regulatorische System kann, um dem Komplex der offenen Fragen Struktur zu verleihen, in folgendes einfache Schema überführt werden:

1. mechanische Eingangssignal
2. Übertragungsglied (für das primäre, mechanische Signal)
3. Messglied (Realisierung der Mechanotransduktion)
4. Signalverarbeitung und Regulation
5. Übertragungsglied (für das sekundäre, biologische Signal)
6. Stellglied

Nach dem Verständnis COWINS, der den Begriff des mechanosensorischen Systems prägte, umfasst dieses die Punkte zwei bis vier. Um eine Abgrenzung zum regelungstechnischen Begriffs des Reglers zu erreichen, wurde auf den biologischen Begriff der Regulation zurückgegriffen. Die damit gekoppelte Signalverarbeitung unterstreicht die hohe Komplexität der dabei ablaufenden Prozesse.

Wegen der in Kapitel 4.2 dargestellten Unsicherheit welche physikalische Größe den Lastfall im Knochen widerspiegelt, wurde die Diskussion des mechanischen Eingangssignals mit in die folgenden Ausführungen aufgenommen. Hinzu kommen die Systemelemente fünf

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

und sechs – wegen ihrer grundlegenden Bedeutung für die belastungsadaptiven Umbauprozesse des Knochens.

Bei diesen herrscht Einigkeit bezüglich der Identifizierung des Stellglieds in Form der Effektorzellen [COWIN 2002; FROST 1996, 2000, 2004; RUIJERMAN *et al.* 2005a]. Dabei wurde den Osteoblasten knochenbauende und den Osteoklasten knochenabbauende Fähigkeiten nachgewiesen (siehe Kap. 3.4, S. 56). Wegen der dort ebenfalls aufgeführten, fehlenden Integration der Osteoklasten in das osteozytische Netzwerk, ist bei diesen die molekulare Beeinflussung in Form von Botenstoffen von zentraler Bedeutung [BURGER und KLEIN-NULEND 1999a; BURGER 2001; HUO und BROWN 2003; LENZ und NACKENHORST 2003; POGODA *et al.* 2005; SOMMERFELDT und RUBIN 2001].

Für die folgende, weitere Betrachtungen des mechanosensorischen Systems wurde nicht eine strukturelle Vorgehensweise gewählt, da die einzelnen Komponenten im direkten, funktionellen Zusammenhang zueinander stehen. Stattdessen wird sich an der Bedeutung und dem Einfluss der einzelnen Elemente orientierend vorgegangen, was zugleich die historische Entwicklung der vorgestellten, mechanistischen Theorie der Mechanosensorik widerspiegelt.

4.3.2 Osteozyten – mechanosensorische Zellen

Zentrales Element der am weitesten entwickelten und akzeptierten Modellvorstellung für den mechanisch induzierten Knochenumbau ist das Netzwerk der in die Knochenmatrix eingebetteten Osteozyten [BONEWALD 2006; BURGER 2001; COWIN 2007; LANYON 1987; LENZ und NACKENHORST 2003; MAJESKA 2001; NICOLELLA *et al.* 2005; STECK 2001; WANG *et al.* 2007, 1999; WEINBAUM *et al.* 2003; YOU *et al.* 2001]. Neben zunehmender experimenteller [KNOTHE TATE 2001] und simultativer [RUIJERMAN *et al.* 2005a] Bestätigung sprechen logische Überlegungen für die Osteozyten als zentrales Element zur Steuerung und Regulierung des adaptiven Umbaus der Knochenarchitektur.

So benötigt dieser einen effektiven Rückkopplungsmechanismus, um den aktuellen Lastfall und die Belastbarkeit der aktuellen knöchernen Architektur (somit den Grad der Anpassung) in Relation zu

setzen. Wegen der Verteilung der Osteozyten im gesamten Knochen, vor allem auch innerhalb der Matrix, scheinen sie bereits aus „organisatorischer“ Betrachtung⁶ bestens geeignet zu sein, zum einen die sensorischen, zum anderen die regulatorischen Anforderungen an das mechanosensorische System zu erfüllen [LANYON 1993].

Unterstützt wird diese naheliegende Annahme durch die nachweislich hohen sensorischen Fähigkeiten der Osteozyten, die sich als sensibler für mechanische Beanspruchung erwiesen als Osteoblasten [COWIN 2002; STANFORD 1999]. COWIN argumentiert weiter, dass als Alternative nur Osteoblasten in Frage kämen (die endostalen Belegzellen betrachtet er wegen ihrer gemeinsamen Abstammung als Oberflächen-Osteozyten [2002]). Diese müssten aber in einem bisher nicht nachgewiesenen Maße empfänglich für mechanische Dehnungen sein und wären wegen ihrer Beschränkung auf die Knochenoberfläche und dem fehlenden direkten Kontakt zur mineralisierten Knochenmatrix (durch die organische Osteoidschicht) in ihrer Mechanosensorik eingeschränkt. Dem entgegen werden Osteoblasten als „primäre sensorische Zellen“ z. B. von BROMME [2000] favorisiert.

4.3.3 Lakunär-canaliculäres Netzwerk

Die Argumentation für Osteozyten als „mechanosensorische Zellen“ COWIN [2002, S. 256] kann nicht ohne die gleichzeitige Betrachtung und Beurteilung des durch sie gebildeten lakunär-canaliculären Netzwerkes geführt werden. Vieles spricht sogar dafür, dass die funktionelle Bedeutung der Osteozyten erst durch die strukturellen Besonderheiten dieses physikalischen Netzwerkes ermöglicht wird. LANYON [1993] untermauert diese Auffassung, indem er bis dahin dem lakunär-canaliculären Netzwerkes zugeschriebene, mögliche Funktionen diskutiert und zu dem Schluss kommt, dass diese nicht in befriedigendem Maße das Vorhandensein erklären können [siehe auch COWIN 2002]. So wurde aufgeführt, dass die Knochenkanälchen die Festigkeit des Knochens erhöhen können. Mikrorisse, die sich infolge von Überbelastungen der mineralisierten Matrix bilden, werden

⁶im Sinne der drei-dimensionalen, räumlichen Anordnung innerhalb des Knochens

durch die von den Kanälchen und Lakunen bedingten Unstetigkeiten in ihrer Ausbreitung gehindert.

Lebende Zellen sind in solch einem festigkeitserhöhenden Netzwerk allerdings nicht notwendig, was den Eindruck verstärkt, dass die primäre Aufgabe der Knochenkanälchen im Zusammenhang mit den lebenden Knochenzellen zu suchen ist. In Erwägung wurde auch gezogen, dass Osteozyten ein regeneratives Potential besitzen, so dass sie nach Freisetzung durch osteoklastische Aktivitäten für den Knochenaufbau reaktiviert werden können. Dem steht allerdings die viel höhere Anzahl neugebildeter Osteoblasten am Ort des Knochenaufbaus gegenüber. Auch das Vorhandensein von Osteozyten in Knochen, die lebenslang keinen Umbau erfahren, wie z. B. die Gehörknöchelchen, stärkt diese Annahme nicht [LANYON 1993].

Sucht man demnach die Aufgabe der Osteozyten in ihrer lokalen, aktuellen Anordnung im Knochen, liegt die Vermutung nahe, ihre Hauptfunktion in der Regulierung des Mineralhaushaltes zu sehen. Ohne Zweifel spielen Osteozyten eine wesentliche Rolle im Kalziumstoffwechsel [RAHN 1985a] und dem extravasalen Stofftransport im Knochen [KUMMER 1980]. Diese Funktion steht aber hauptsächlich unter hormonellem Einfluss, was die Kommunikation der osteoblastischen Zellen mittels elektrischer Synapsen (*gap junction*) nicht befriedigend zu erklären vermag [LANYON 1993].

4.3.4 Spannungsinduzierte Flüssigkeitsströme

Wesentlicher Bestandteil der Theorie sind Flüssigkeitsströme im extrazellulären Raum des lakunär-canalikulären Netzwerkes. Diese entstehen, wenn bedingt durch die mechanische Last auf die flüssigkeitgetränkte Knochenmatrix [STECK 2001] Poren im Knochen expandiert und andere komprimiert werden. Die resultierenden Druckunterschiede werden durch Flüssigkeitsströme vom Ort des höheren zum Ort des niedrigeren Druckpotentials ausgeglichen [YOU *et al.* 2001; KNOTHE TATE 2001; COWIN und WEINBAUM 1998].

Von den vier ausführlich bei COWIN [2001b, 1999] diskutierten Porositäten im Knochen spielen seiner Ansicht nach nur die lakunär-canalikuläre Porosität (*lacunar-canalicular porosity, PLC*) eine Rolle für druckgenerierte Flüssigkeitströme. In den Hohlräumen zwi-

schen Kollagenfasern und Apatitkristallen (*collagen-apatite porosity, PCA*) können Flüssigkeitsströme vernachlässigt werden. Die meiste Knochenflüssigkeit ist in der PCA durch chemische Wechselwirkungen mit den Kristallen fest gebunden [COWIN 1999; WEINBAUM *et al.* 1994]. Auch in den Hohlräumen der HAVERSSchen und VOLKMANNschen Kanäle und der intertrabekulären Strukturen werden seiner Auffassung nach (wegen der um mehr als den Faktor 1000 größeren Ausdehnung) keine nennenswerten Druckunterschiede generiert.

Dadurch bleiben aber die Beobachtungen anderer Autoren unberücksichtigt, die die Entstehung spannungsinduzierter Flüssigkeitsströmungen zwei verschiedenen Ursachen zuschreiben: „mechanical deformation of the medullary canal and deformation of the cortical bone“ [MCLEOD *et al.* 1998, S. 181]. Die Beschreibung COWINS, wonach der Druck im medullären Raum identisch des herrschenden Blutdrucks sei [1999, S. 221], bestätigen die Experimente MCLEOD *et al.* [1998] nicht. Vielmehr wurde eine deutliche Frequenzabhängigkeit des Drucks im Knochenmarkraum (*intramedullary pressure*) bei mechanischen Belastungen festgestellt.

Bestärkt wird diese Beobachtungen durch Untersuchungen QIN *et al.* Zur Überprüfung der Hypothese, dass Knochenumbau tatsächlich durch strömende Flüssigkeiten in der Knochenmatrix beeinflusst wird und nicht nur direkt auf Deformationen der Knochenmatrix zurückzuführen ist, wurden FEM-Simulationen mit dieser Einschränkung durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass auch bei fehlenden Verformungen der Knochenmatrix, allein die Druckunterschiede im spongiosen Raum nennenswerte Strömungen im kortikalen Bereich erzeugen [QIN *et al.* 2000]. 2001 konnten QIN *et al.* an der isolierten Vogelulna dann zeigen, dass die so erzeugten Strömungen tatsächlich adaptive Knochenumbauvorgänge auslösen können [siehe auch QIN *et al.* 2003].

Die Aufgaben des Stromes der Knochenflüssigkeit wurde angesichts dieser Erkenntnisse erweitert. Neben der bereits bekannten Versorgung der Osteozyten mit Nährstoffen und Mineralien sowie dem Abtransport von Stoffwechselendprodukten und des Ionenüberschusses wurde dem Flüssigkeitsstrom eine Schlüsselrolle bei der Vermittlung der mechanischen Belastung an die Osteozyten zugesprochen. Durch Druckunterschiede induzierte, zirkulierende Flüssigkeiten in

Kapitel 4 Funktionelle Anpassung des Knochens

den Hohlräumen des lakunär-canaliculären Netzwerkes werden demnach als zentrales Element der Übertragung des mechanischen Reizes auf die sensorischen Zellen des Knochens angesehen [HAMILTON *et al.* 2004; QIN *et al.* 2003, 2001].

In der einfachsten Veranschaulichung erfahren die in den Canaliculis liegenden cytoplasmatischen Zellausläufer der Osteozyten durch die Strömung mechanische Belastungen. Durch mechanosensible Zellorganellen werden diese in zelluläre Signale umgewandelt. Da sich Osteozyten als unsensibel gegenüber pulsierenden Drücken erwiesen haben, kommen hier insbesondere Schubdeformationen an den Zellmembranen in Betracht [EHRlich und LANYON 2002; BURGER 2001; BROMME 2000; COWIN und WEINBAUM 1998]. Durch Reibung zwischen strömender Flüssigkeit und dem Zellausläufer werden Schubspannungen (*fluid shear stress*) in der Zellmembran erzeugt, die zu Deformationen (*fluid shear strain*) führen.

Als mögliches Übertragungsglied des mechanosensorischen Systems muss das Konzept der spannungsinduzierten Flüssigkeitsströme sowohl der theoretischen als auch experimentellen Überprüfung standhalten. Härtestes Auswahlkriterium ist dabei das in in vielen Publikationen beschriebenes Paradoxon der Knochenphysiologie [WANG *et al.* 2007; COWIN 2002; YOU *et al.* 2001; WEINBAUM 2001; BURGER und KLEIN-NULEND 1999a,b].

Durch experimentelle Untersuchungen, vor allem um RUBIN und LANYON, konnte in den 80er Jahren ermittelt werden, dass Knochen bei Dehnungsbelastungen unter 0,001 mit Abbau (Atrophie) [RUBIN und LANYON 1985; LANYON 1984] und über 0,003 mit Aufbau (Hypertrophie) reagiert [LANYON 1987]. Dem stehen *in vitro* gemessene, für eine zelluläre Antwort notwendige Dehnungen in der Größenordnung von 1–3% gegenüber [WANG *et al.* 2007; BURGER 2001; COWIN und WEINBAUM 1998]. Das Übertragungsglied des mechanosensorischen Systems muss demnach verstärkende Wirkung haben, um die Werte im Knochen (COWIN *et al.* [1991] nennen sie *tissue-level strain*) in zellrelevante Signale zu übertragen (*cell-level strain*). Demnach muss „bone tissue [...] possess a lever system whereby the small matrix strains are transduced into a larger signal that is sensed by bone cells“ [BURGER 2001, S. 5].

4.3 Mechanosensorisches System

Unter Anwendung der ursprünglich für geomechanische Fragestellungen entwickelten Theorie der Poroelastizität konnte gezeigt werden, dass die errechneten, strömungsinduzierten Scherspannungen zwischen 0,8–3 Pa [BURGER und KLEIN-NULEND 1999a] auffallend gut mit der experimentell ermittelten Sensibilität der Zellen zwischen 0,2–6 Pa übereinstimmen [COWIN und WEINBAUM 1998]. Durch Berücksichtigung der vorhandenen Anisotropien im Knochen wurde damit eine Verstärkung der strömenden Flüssigkeiten im lakunär-canalikulären Netzwerk um den Faktor 10 errechnet [COWIN *et al.* 1991; COWIN 1999, 2001b].

Dass bestärkt die Ansicht, in der strukturellen Besonderheiten des Knochenbaus (z. B. lakunär-canalikuläres Netzwerk) und den physikalischen Eigenschaften der Knochenmatrix, den Teil eines Signal-Übertragungsmechanismus zu sehen [STANFORD 1999]. So konnten mikrostrukturelle Anomalien in der Knochenmatrix, wie sie die HAVERSSchen Kanäle und die Lakunen darstellen, die Verursachung von Dehnungsspitzen nachgewiesen werden. Diese führen zu deutlich höheren, lokalen Dehnungsgradienten, als sich aus der globalen Belastung des Knochens schließen ließe [KIM *et al.* 2004; HAMILTON *et al.* 2004; LENZ und NACKENHORST 2003]. WANG *et al.* [1999] konnten darüber hinaus im Zusammenhang mit den HAVERSSchen Kanälen eine Frequenzabhängigkeit der erzeugten Drücke nachweisen. Das fügt sich zusammen mit den Ergebnissen MCLEOD *et al.* [1998] gut in das durch die experimentellen Erkenntnisse gezeichnete Bild des Knochenumbaus ein (siehe Kap. 4.2, S. 69).

Weitere Bestätigung erfuhr die Theorie durch den experimentellen Nachweis lastinduzierter Flüssigkeitsströme durch KNOTHE TATE *et al.* [2000] sowie die Korrelation dieser mit simulierten Strömungen durch STECK *et al.* [2003, 2001]. Den funktionellen Zusammenhang konnten QIN *et al.* [2003] mit ihren Experimenten zeigen, indem sie am mechanisch isolierten Vogelknochen Aufbauvorgänge in Abhängigkeit von den induzierten Drücken nachwiesen. Des Weiteren zeigten die Berechnungen von MI *et al.* [2002] eine hohe Korrelation der theoretischen Verteilung der *fluid shear stresses* mit der von GROSS *et al.* [1997] experimentell ermittelten Knochenneubildung.

Auf das Paradoxon gingen NICOLELLA und LANKFORD [2002] und NICOLELLA *et al.* [2005] in ihren Experimenten ein, die Spannungs-

überhöhungen von extern anliegenden 2000 μe auf lokale Werte in der Größenordnung von 15.000 bis 23.000 μe im Bereich der Osteozyten (je nach Dauer der Lasteinwirkung) registrierten. Den letztlichen Mechanismus der Mechanoregistrierung schreiben sie aber der direkten Verformung der Osteozyten zu, unabhängig davon, ob diese durch strömende Flüssigkeiten oder direkte Matrixdeformationen hervorgerufen werden. Beiden Ursachen werden durch die Arbeit von MULLENDER *et al.* [2003] verschiedene biochemische Zellantworten zugeordnet, ohne dass damit die Frage nach dem eigentlichen Mechanismus abschließend geklärt werden konnte.

4.3.5 Zelluläre Mechanismen der Mechanosensorik

Seit den Untersuchungen WEINBAUM *et al.* [1994] wird ebenfalls die funktionelle Bedeutung der Glycocalyx der Zellausläufer in Betracht gezogen. Der mechanosensorische Wirkungsmechanismus der in den Flüssigkeitsstrom reichenden Membranmoleküle kann dabei als analog dem der Haarzellen im Innenohr angesehen werden [COWIN *et al.* 1991; WEINBAUM *et al.* 2003; WEINBAUM 2001]. Darüber hinaus wird die Bedeutung fädiger Strukturen diskutiert, die zwischen Zelloberfläche der Zellausläufer und Wandung der Canaliculi verspannt sind (siehe Kap. 3.4.3, S. 58). Durch die strömenden Flüssigkeiten werden diese ähnlich wie Segel im Wind verformt und übertragen diese Verformung auf die Zellmembran bzw. in das darunter liegende Zytoskelett aus Aktinfilamenten. Mit diesem Erklärungsmodell ist es möglich dem mechanosensorischen System einen Verstärkungsfaktor von 10 bis 100 nachzuweisen [YOU *et al.* 2001; WEINBAUM 2001], wodurch es dem Paradoxon der Knochenphysiologie gerecht wird. Darüber hinaus erweist sich dabei ebenfalls die Sensitivität als Funktion der Frequenz, wobei über ein weites Frequenzspektrum die induzierten Schubspannungen ein Produkt aus Frequenz und Dehnung sind. Dies korreliert auffallend gut mit der beobachteten Frequenzabhängigkeit der Knochenumbauprozesse [COWIN 2002; MCLEOD *et al.* 1998].

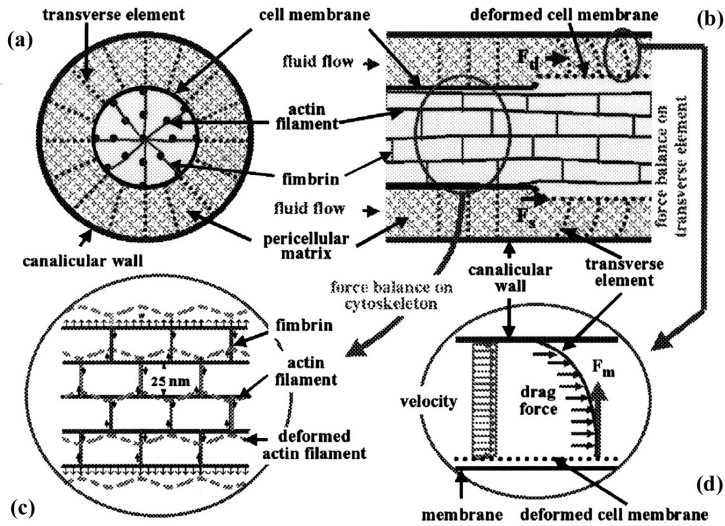


Abb. 4.4: Schema der Zellausläufer in den Canaliculi. [WEINBAUM 2001, S. 712] (a) Querschnitt durch ein Canaliculi mit innenliegendem Zellausläufer eines Osteozyten. (b) Zugehöriger Längsschnitt mit Verspannungen zwischen Zellmembran und Kanälchenwand durch die extrazelluläre Matrix. (c, d) Schematische Veranschaulichung der strömungsinduzierten Kraftwirkung auf die Zellmembran.

Neben der mechanischen Auswirkung der Flüssigkeitsströme stehen weitere, daraus resultierende indirekte Phänomene, wie erhöhter Transport molekularer Stoffe [STECK 2001] oder elektrische Phänomene im Blick der Forschung. Werden im Knochen existierende ungebundene Ladungen (Ionen in der extrazellulären Flüssigkeit) gegenüber gebundenen (an den Zelloberflächen und den Wänden der Canaliculi) verschoben, entstehen Potentialunterschiede [KNOTHE TATE 2001]. Im Gegensatz zu früheren Annahmen, bei denen den piezoelektrischen Eigenschaften der Kollagenfasern und der Apatitkristalle [RUBIN und HAUSMAN 1988] Einfluss auf das Umbauverhalten des Knochens zugeschrieben wurden, werden heute die strömungsinduzierten Potentiale (*strain generated potential, SGP*) wegen der Grö-

Benennung von 2 mV als dominant angesehen [KNOTHE TATE 2001; POLLACK 2001; COWIN *et al.* 1991; MAK 1990]. OTTER *et al.* [1998] wiesen außerdem darauf hin, dass piezoelektrische im Gegensatz zu den elektrokinetischen Effekten zu kleine Relaxionszeiten aufweisen, um als Signal für den Knochenumbau in Frage zu kommen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von WEINBAUM *et al.* [1994] konnte der Entstehungsort der SGPs im lakunär-canaliculären, extrazellulären Raum lokalisiert werden. Elektrokinetische Effekte als Folge der spannungsinduzierten Flüssigkeitsströme im lakunär-canalikulären Netzwerk können somit ebenfalls als sekundäre Auswirkungen der Deformation der Knochenmatrix die Mechanosensorik durch die Osteozyten ermöglichen.

4.4 Synopsis zur funktionellen Anpassung

Auch wenn die Frage nach dem letztlichen, zellulären Prozess noch nicht abschließend geklärt ist, bestehen kaum Zweifel an der zentralen Rolle der Osteozyten und der spannungsinduzierte Flüssigkeitsströmungen im lakunär-canalikulären Netzwerk (vgl. Abb. 4.5). Diese realisieren die mechanosensorische Fähigkeit des Knochens und schaffen somit die Möglichkeit zur funktionellen Anpassung an die herrschende Belastungssituation. Die eingangs vorgestellte Systematik des mechanosensorischen (regulatorischen) Systems kann folglich durch konkrete biologisch-skelettale Strukturen hinterlegt werden:

1. mechanische Eingangssignal
2. lakunär-canaliculäres Netzwerk
3. mechanosensorische Zellen (osteozytisches Netzwerk)
4. strukturregulierende Zellen (Osteozyten)
5. lakunär-canaliculäres Netzwerk
6. strukturgestaltende Zellen (Osteoblasten und -clasten)

Volumenänderungen in den Porositäten des Knochens als Folge auftretender, belastungsbedingter Verformungen verursachen demnach unter anderem die notwendigen Druckgradienten für die Zirkulation der Knochenflüssigkeit. Vermittelt durch die verstärkende Wir-

4.4 Synopsis zur funktionellen Anpassung

kung der strukturellen Merkmale des lakunär-canalikulären Netzwerkes und der darin *spannungsinduzierten Flüssigkeitsströme* [WANG *et al.* 2007; COWIN 2007; HAMILTON *et al.* 2004; LENZ und NACKENHORST 2003; QIN *et al.* 2003, 2001; MI *et al.* 2002; STECK *et al.* 2003; STECK 2001; STECK *et al.* 2000; KNOTHE TATE 2001; KNOTHE TATE *et al.* 2000; COWIN 2002, 2001b,d, 1999; BURGER und KLEIN-NULEND 1999a,b] wirken somit die der Knochenmatrix aufgeprägten Dehnungen durch sekundäre Effekte auf die mechanosensorischen Zellen des Knochens [COWIN 2002; MAJESKA 2001; NICOLELLA *et al.* 2005; STECK 2001; WANG *et al.* 1999; WEINBAUM 2001; WEINBAUM *et al.* 2003; YOU *et al.* 2001]. Anschließend steuert das osteozytisches Netzwerk die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten, um durch Vergleich der aktuellen Belastbarkeit der Knochenstruktur mit der wirkenden Belastung und den genetischen Vorgaben die optimale Anpassung des Knochens zu erhalten.

Neben elastomechanischen Verformungen der Knochenmatrix konnten Druckschwankungen im Knochenmarksraum die Induzierung von Flüssigkeitsströmungen im kortikalen Knochen und daraus resultierend ein Beeinflussung der Umbauprozesse nachgewiesen werden [QIN *et al.* 2000, 2001; MCLEOD *et al.* 1998]. Druckschwankungen von *Flüssigkeiten in den Spongiosaräumen* sind somit ebenfalls der Mechanosensorik des Knochens zugänglich bzw. diese nicht auf die Dehnungen der mineralischen Komponente beschränkt.

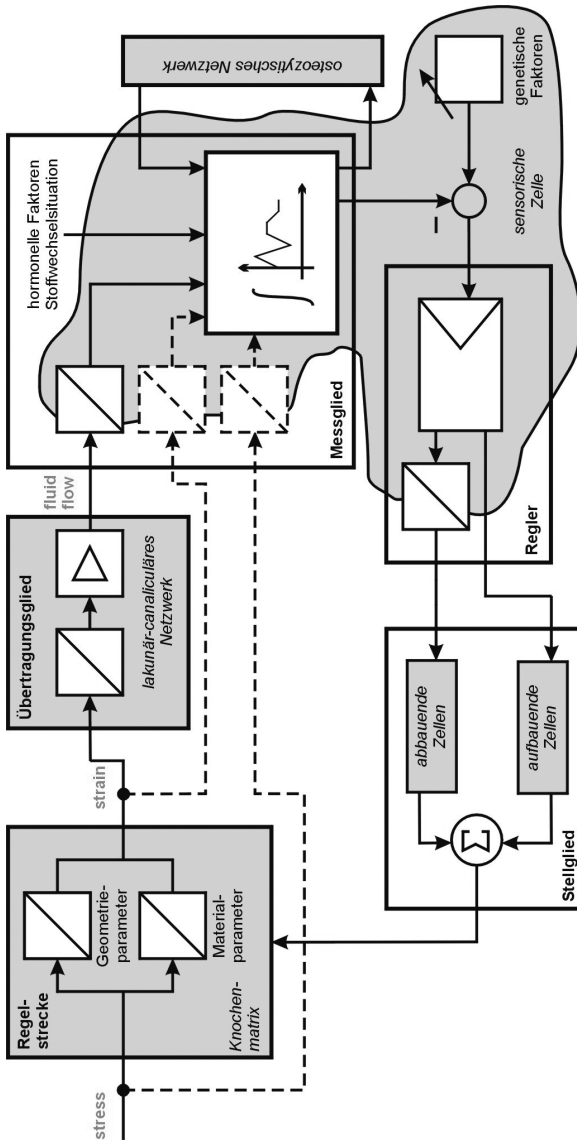


Abb. 4.5: Regelkreis des mechanosensorischen Systems. Schematische Veranschaulichung des mechanosensorischen Systems als Teil eines komplexen Regelwerkes für die funktionelle Anpassung des Knochens. Deutlich wird die Schlüsselrolle osteozytischer Zellen am adaptiven Umbauprozess, welche die Sensorik und die Transduktion, mittels komplizierter und teilweise noch nicht bekannter Regelalgorithmen, in sich vereinen. Der Regler aus dem Schema, mittels zur Generierung des Stellsignals für die Effektorzellen dient, ist dabei nicht mit der viel allgemeineren Regulation und Signalverarbeitung (Punkt vier der Systematik) zu verwechseln. Deren komplexe Algorithmen und Prozesse schließen die unbekannte Verarbeitung aller Eingangssignale sowie den Abgleich mit genetischen Vorgaben mit ein.

Kapitel 5

Verhalten von Implantaten in Knochengewebe

Nachdem die bisherigen Kapitel in erster Linie den physiologischen Grundlagen der Zelldifferenzierung hin zu knöchernen Geweben und deren dauerhaften, funktionellen Anpassung gewidmet waren, wird nun der Schwerpunkt auf die daraus resultierenden Wechselwirkungen mit lasttragenden Implantaten gelegt. Die dargestellten, biologischen Grundlagen sind die notwendige Basis für das Verständnis derartiger Vorgänge im Implantat-Knochen-Interface (IKI) und dem periprothetischen Knochen, die nachweislich unter mechanischem Einfluss stehen.

In Kapitel 5.1 ist dazu der Fokus auf die mechanobiologischen Prozesse im IKI gelegt. Schwerpunkt ist das Erreichen einer frühzeitigen, knöchernen Fixation des Implantates im umgebenden Knochengewebe. Hierfür sind insbesondere die Erkenntnisse aus Kapitel 2.1 (S. 5) über die mechanisch beeinflusste Gewebedifferenzierung und die Mechanismen der Frakturheilung relevant – sowie deren Abhängigkeit von mechanische Bedingungen, wie in Kapitel 2.2 (S. 31) ausführlich behandelt. Wie dadurch gezeigt werden kann, ist dabei die Primärstabilität des Implantates von grundlegender Bedeutung als notwendige Voraussetzung für eine frühzeitige, d. h. schnellstmögliche, knöcherne Integration. Wie ebenfalls gezeigt wird, ist diese primäre Verankerung wiederum von grundsätzlicher Notwendigkeit für einen dauerhaft erfolgreichen Implantat-Knochen-Verbund (IKV).

Die dauerhafte Aufrechterhaltung der lasttragenden, knöchernen Integration des Implantates stellt somit den Gesichtspunkt des Langzeitverhaltens bzw. der Dauerfestigkeit dar, dem Kapitel 5.2 gewidmet ist. Dieser Aspekt der Implantat-Knochen-Interaktion ist vorran-

gig durch die Problematik der aseptischen Lockerungen bestimmt. Hier fließen als Grundlage dienende Ausführungen aus Kapitel 4.2 und 4.3 zur Wirkungsweise und dem Mechanismus der funktionellen Anpassung ein.

5.1 Mechanobiologie des Interface

– Aspekte der frühen, knöchernen Integration

5.1.1 Analogie von Implantatein- und Knochenheilung

Betrachtet man die operativ geschaffene Grenze zwischen natürlichem, biologischem Knochengewebe und künstlichem, technischem Implantat mit Blick auf die ablaufenden regenerativen Prozesse, so können mit dem Wissen um die natürliche Wundheilung ähnliche, zum Teil sogar identische Mechanismen identifiziert werden. Denn es ist nahe liegend davon auszugehen, dass Knochengewebe zur Wahrung und Wiederherstellung seiner Funktion *ursachenunabhängig* auf vielfach bewährte Reparationsmechanismen zurückgreift. „[B]one fracture healing and peri-implant healing exhibit many similarities“, wie DAVIES [2005, S. 938] schrieb.

Dazu steht nicht im Widerspruch, dass identische, grundlegende Mechanismen (appositionelles Wachstum, Ossifikationsformen, Gewebedifferenzierung, Remodelling) unter verschiedenen Umgebungsbedingungen zu unterschiedlichen Ausprägungen führen. So findet man augenscheinlich verschiedene Heilungsprozesse zwischen spongiosen Knochen (wegen der großen, umbauaktiveren Oberfläche) und kompaktem Knochen [vgl. DAVIES 2005]. Diese Variationen erschweren den eindeutigen Beleg analoger, zellulärer Abläufe.

Dies führte nach DAVIES dazu, dass die analoge Betrachtung von Knochenheilung und Implantateinheilung „has engendered much debate since some authors have emphasized this notion while others have suggested that the presence of an implant induces a different mode of healing“ [2005, S. 938].

5.1 *Mechanobiologie des Interface* – *Aspekte der frühen, knöchernen Integration*

Ein Vertreter letzterer Ansicht ist ENGELHARDT. Er weist insbesondere darauf hin, dass von Implantaten kein physiologischer, bioelektrischer oder biochemischer Impuls ausgeht und somit die Weitergabe von Informationen „an der Kontaktfläche mit dem Implantat endet, bzw. in umgekehrter Richtung unerfüllt bleibt“ [1983, S. 21].

Diese Ansicht ist zum Teil berechtigt, vor allem wenn man adaptive Umbauprozesse infolge des veränderten Belastungszustandes betrachtet. Diese sind wegen der nichtlebenden Eigenschaften technischer Materialien und deren fehlenden Fähigkeit zur eigenständigen Umgestaltung *auf den knöchernen Bereich* des lasttragenden IKVs *beschränkt*. Daher kommt dem verbliebenen Knochenvolumen eine besondere Bedeutung und Belastung in Blick auf die funktionelle Anpassung zu. Somit müssen die Wundheilungsprozesse nicht nur die Regeneration im IKI gewährleisten, sondern sich ebenso gegenüber biomechanischen Aspekten bewähren [PULEO und NANCI 1999].

Trotz dieser erhöhten Anforderung an regenerative Prozesse im Bereich zwischen Implantat und Knochen gibt es eine Vielzahl von Autoren, die klare Analogien zwischen der Heilung rein knöcherner Defekte und des Einwachsens von Implantaten sehen [CARTER und GIORI 1991; PULEO und NANCI 1999; LINDER 1990; OLDER 1990; EINHORN 1998; SCHENK und HERRMANN 1983; MORSCHER 1998] bzw. diese ganz selbstverständlich zur Grundlage ihrer Ausführungen machen [BRUNSKI 1999; STANFORD 1999; STANFORD und BRAND 1999; DAVIES 2005, 1996]. So schlussfolgerten bereits 1983 SCHENK und HERRMANN aus ihren Beobachtungen, dass „für eine intermediäre Stützgewebsbildung [...] die für die Spaltheilung bei Frakturen gültigen Prinzipien“ gelten [S. 56].

Mit Blick auf die Prozesse der Gewebedifferenzierung, wonach Knochen nach Verletzungen mittels bindegewebiger, knorpeliger oder knöcherner Gewebestrukturen ausheilen kann, schreibt LINDER [1990, S. 4]: „... when implants are inserted into the body, this healing potential is being used.“ Eine identische Auffassung vertreten CARTER und GIORI in ihren Ausführungen, die sie mit der Zusammenfassung abschließen, dass „tissue regeneration [...] is fracture healing or the development of an interface“ [1991, S. 377].

Dass es zulässig ist, aus dem Wissen über die Knochenheilung und der Gewebedifferenzierung Rückschlüsse auf die Vorgänge beim Ein-

wachsen von künstlichen Komponenten in Knochengewebe zu ziehen, wird ebenso von PILLIAR bestätigt, der „a close parallel between the development of bone ingrowth into porous coated implants and fracture healing“ sieht [1991, S. 381]. Bekräftigt wird dies durch die aktuelleren Ausführungen von STANFORD und BRAND, wonach „after implant placement, a complex series of wound healing steps leads to the initial formation of a stable interface“ [1999, S. 556].

Daraus schlussfolgernd vertreten JINGUSHI und BOLANDER die Auffassung, dass „a detailed understanding of the response of bone tissue to the surface of implanted materials“ ein zugrunde liegendes Verständnis „of normal tissue response“ voraussetzt [1991, S. 250]. Da die Reaktion auf eine Implantatoberfläche eine Modifikation der natürlichen Knochenreaktion auf Verletzung darstellt [vgl. ebd. S. 259], fordert PILLIAR [1991, S. 382] erlangtes Wissen aus Studien über Osteogenese auf das bisher deutlich weniger erforschte Gebiet der Knochenbildung um Implantate zu übertragen. Eine Forderung, die DAVIES [2005] aufgreift und die explizit Gegenstand dieser Arbeit ist.

5.1.2 Osteokonduktion und Osseointegration

Werden künstliche Implantate als Fremdkörper in knöcherne Strukturen eingebracht, findet der erste Gewebekontakt der technischen Oberfläche mit Blut statt [BRUNSKI 1999; DAVIES 1996; ERIKSSON *et al.* 2003, 2004]. Die dabei zu beobachtende Hämatombildung unterscheidet sich nicht von anderen Verletzungsreaktionen; wird in ihrem weiteren Verlauf aber sowohl von der Oberflächentopologie als auch den chemischen Eigenschaften bestimmt [THOMSEN und ERICSON 1991]. Das Heilungsschema variiert somit im Rahmen des regenerativen Potentials des Knochens mit dem Implantatdesign [BRUNSKI 1999; DAVIES 1996].

Der Designprozess von Implantaten muss demzufolge sowohl die *Inhibition* von ungünstigen Heilungsbedingungen [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001, S. 99], als auch die *Stimulation* im Sinne **geleiteter Osteoneogenese** (gezielte Steuerung des Heilungspotentials und der Knochenregeneration) zum Ziele haben [WITTE, pers. Mitteilung].

5.1 *Mechanobiologie des Interface* – *Aspekte der frühen, knöchernen Integration*

Nach der Erstbenetzung mit Blut und Gewebeflüssigkeiten ist es vor allem die Ausbildung eines Fibrinnetzwerkes, dass in den folgenden Tagen über die knöcherne Integration des Fremdkörpers entscheidet. Das Maß der Anhaftung der Fibrinfäden an der Implantatoberfläche ist bestimmend für die Möglichkeit der Wanderung osteogenetischer Zellen zur Oberfläche [DAVIES 2005, S. 941]. Dabei können infolge ungünstiger Haftungsbedingungen auf der Oberfläche schwach ausgebildete Fibrinnetzwerke durch Relativbewegungen im IKI (oder bereits durch Eigenbewegungen der Zellen) reißen [DAVIES 2005; GÖTZ 2004]. Die Notwendigkeit des Vorhandenseins dieser strukturellen Umgebung, die als Gerüst eine Knochenneubildung begünstigt, wird ebenso von LIND und BÜGNER [2001] betont. Die dadurch induzierte Ausdifferenzierung knochenbildender Zellen aus unspezialisiertem Mesenchymgewebe ist dabei der identische, fundamentale, biologische Prozess, wie er auch bei jeder Form der Knochenheilung zu beobachten ist [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001, S. 97]. Kommt es infolge dieser **Osteoinduktion** zu einer Wanderung osteogenetischer Zellen und gesteigerter Knochenneubildung, so spricht man von **Osteokonduktion** [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001; LIND und BÜGNER 2001; GÖTZ 2004; DAVIES 2005].

Abhängig vom Ort der Knochenneubildung kann zwischen Distanz- und Kontaktosteogenese unterschieden werden [DAVIES 2005; SCHLEGEL 2004]. Bei der **Distanzosteogenese** ist die vorhandene Knochenoberfläche Ausgangspunkt der Neubildung und die abgeschiedene neue Knochenmatrix wächst auf die inaktive Implantatoberfläche zu. Die gewebebildenden Zellen werden demnach an der Oberfläche des Implantatbettes zur Verfügung gestellt und verlagern sich infolge ihrer eigenen Syntheseaktivitäten in Richtung Implantatoberfläche, bis diese umschlossen wird.

Dem gegenüber steht das Phänomen der **Kontaktosteogenese**, bei der die Knochenneubildung auf der Implantatoberfläche beginnt. Der Vorteil einer direkten Anbindung von Knochen an die Implantatoberfläche durch dortiges appositionelles Wachstum wird durch erhöhte Anforderungen an die notwendigen Voraussetzungen erschwert. Da Osteoblasten nach begonnener Matrixabscheidung keinen gestalterischen Einfluss mehr nehmen können, muss die Besiedelung der Implantatoberfläche erfolgt sein, bevor die eigentliche Knochenneu-

bildung beginnt. Die Osteokonduktion erhält somit einen besonderen Stellenwert für die Osteogenese, da „the most important aspect of early peri-implant healing is the recruitment of osteogenic cells and their migration to the implant surface“ [DAVIES 2005, S. 938]. Daraus lässt sich ableiten, dass „implant surface microtexture has a profound effect on these early healing stages“ [ebd.].

Die weitere begriffliche Zuordnung variiert mit der zugrunde liegenden Literatur. Häufig wird Distanzosteogenese mit bioinerten, metallischen Werkstoffen in Zusammenhang gebracht und diese dann als **Osseointegration** bezeichnet [DAVIES 2005; GÖTZ 2004; RICCI *et al.* 1991; HANAWA 1991]. Wegen der höheren osteokonduktiven Wirkung bioaktiver Werkstoffe wird ihnen eher die Fähigkeit zur Kontaktosteogenese zugesprochen [SCHLEGEL 2004] und dann aber ebenfalls als Osseointegration bezeichnet.

Daraus wird ersichtlich, dass noch keine abschließende Einigkeit darüber herrscht, was im Detail unter Osseointegration zu verstehen ist. SCHLEGEL [2004] weist darauf hin, dass der Begriff der Osseointegration keine Aussage über den Mechanismus der regenerativen Prozesse macht, sondern lediglich die Tatsache der lasttragenden Verankerung von Implantaten wiedergibt. Nicht unter funktionellem sondern zeitlichem Gesichtspunkt fordert GÖTZ ergänzend dazu, Osseointegration als „Prozess aufzufassen [...] anstatt als Ergebnis“ [2004, S. 3].

Aus diesen Gründen hat sich eine biomechanische Definition in der klinischen Anwendung etabliert [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001, S. 97], die unter Osseointegration einen Prozess versteht, „whereby clinically asymptomatic rigid fixation of alloplastic material is achieved, and maintained, in bone during functional loading“ [ALBREKTSSON *et al.* 1994, S. 101]. Grund dafür ist auch, dass die historische Definition eines direkten Kontaktes zwischen Knochen und Implantat ohne Bindegewebe im Interface [SCHLEGEL 2004; MORSCHER 1998; ALBREKTSSON 1990] praktisch nur bedingt brauchbar war. Eine derartige Fixation kann wegen der zu geringen Auflösung und auftretenden Überlagerungseffekte radiologisch kaum bestimmt werden [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001; ALBREKTSSON *et al.* 1994].

5.1 Mechanobiologie des Interface – Aspekte der frühen, knöchernen Integration

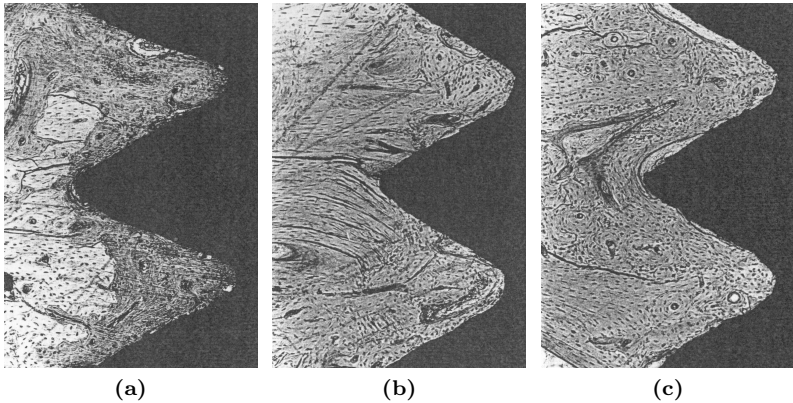


Abb. 5.1: Knöchernes Einwachsen von Implantaten. [ALBREKTSSON und JOHANSSON 1991, S. 361] Lichtmikroskopische Aufnahme eines IKIs nach (a) 6, (b) 16 und (c) 52 Wochen. Die Abbildungen verdeutlichen, dass Osseointegration ein zeitabhängiger Prozess ist, aus dem eine enge funktionelle Abhängigkeit von Primär- und Langzeitstabilität des Implantates folgt. Bei ausreichender Stabilität erfolgt zunehmender, knöcherner Kontakt zwischen Implantat und Knochen bis zur osteonischen Durchbauung (c) des im Laufe des Einheilungsprozesses zügig gebildeten lamellären Knochens (b). Das spricht für eine funktionelle Anpassung des umliegenden Knochengewebes. Allerdings kommt es auch bei dauerhaft stabil eingewachsenen Implantaten zu keinem 100%igen Knochenkontakt [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001, S. 99].

5.1.3 Einfluss von Oberflächenchemie und -topologie

Der besonderen Bedeutung der Oberflächenchemie und -topologie für die Osteokonduktion als Schlüsselfaktor für eine erfolgreiche Anbindung ans Knochengewebe [DAVIES 2005] stehen nach wie vor unzureichende Kenntnisse der genauen, zellulären und biochemischen Prozesse im Interface gegenüber¹ [GÖTZ 2004; BRUNSKI 1991]. Aus diesem Grund stehen neben makro- vor allem mikroskopische Modifikationen der Oberflächentopologie sowie biochemische Optimie-

¹weiterführende Informationen zum aktuellen Verständnis der Zellreaktionen im IKI bei THOMSEN und ERICSON [1991], JINGUSHI und BOLANDER [1991], PULEO und NANJI [1999], BRUNSKI [1999] sowie DAVIES [1996, 2005]

zungspotentiale im Mittelpunkt der Forschung. So z.B. die Erhöhung der Oberflächenenergie (*surface energy*) [ALBREKTSSON *et al.* 1994; ERIKSSON 1985; ALBREKTSSON 1990], der Einsatz von Wachstumsfaktoren [LIND und BÜGNER 2001; ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001], die Biofunktionalisierung der Implantatoberfläche [LENARZ und HA FERKAMP 2005]) oder aber die Verwendung bioaktiver Werkstoffe, insbesondere Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

Chemische Oberflächenmodifikation

Da Hydroxylapatit (HA) als keramischer Werkstoff für lasttragende Implantate keine ausreichende Zugfestigkeit aufweist, kommt die Kalzium-Phosphat-Verbindung vor allem als bioaktive Beschichtungen zum Einsatz [BREME *et al.* 2001]. Die Publikationen der letzten Jahre lassen dabei keine abschließende Aussage über deren Bewertung gegenüber unbeschichteten Implantatsystemen zu.

So gibt es Veröffentlichungen experimenteller Untersuchungen die Hydroxylapatit positiv bewerten und der Beschichtung eine höhere osteokonduktive Wirkung zuschreiben [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001; BREME *et al.* 2001; BREUSCH *et al.* 2000; DUMBLETON und MANLEY 2004; LUKOWSKY 2003; RICCI *et al.* 1991]. Zusammen mit der Fähigkeit zur Überbrückung größerer Lücken zwischen Implantat und Knochen [ALBREKTSSON *et al.* 1994; BREME *et al.* 2001; DUMBLETON und MANLEY 2004; KONTTINEN *et al.* 2005; MCKOY *et al.* 2000] und der direkten physikalischen Anbindung wegen der ähnlichen chemischen Zusammensetzung [DE BENEDITTIS *et al.* 1999; BREME *et al.* 2001; JALLOT 1998; KONTTINEN *et al.* 2005; RICCI *et al.* 1991; SCHLEGEL 2004] führt eine HA-Beschichtung zu einem qualitativ größeren Knochenverbund [CIMERMAN *et al.* 2005; ROMANOS *et al.* 2003] und einem belastungsstabileren Interface [DE BENEDITTIS *et al.* 1999; DUMBLETON und MANLEY 2004; MCKOY *et al.* 2000; MORONI *et al.* 1998]. Dem IKV wird somit eine schneller erreichte und letztlich höhere Festigkeit zugeschrieben, als bei unbeschichteten Implantaten [D'ANTONIO *et al.* 1996; CIMERMAN *et al.* 2005; DORR 1994; JAFFE und SCOTT 1996; MCKOY *et al.* 2000; MORONI *et al.* 1998; KONTTINEN *et al.* 2005; SCHLEGEL 2004]. Daraus folgt die Ansicht, dass HA-beschichtete Oberflächen zu einer besseren

5.1 Mechanobiologie des Interface – Aspekte der frühen, knöchernen Integration

und beschleunigten Osseointegration führen, die sich positiv auf die Langzeitstabilität auswirkt [DUMBLETON und MANLEY 2004; JAFFE und SCOTT 1996].

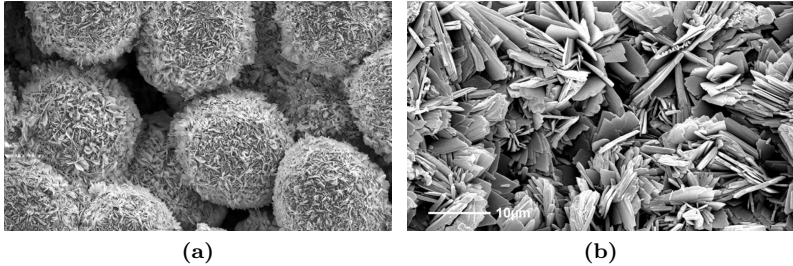


Abb. 5.2: Hydroxylapatit-Beschichtung. [DOT 2000, S. 6] (a) Elektrolytisch abgeschiedene HA-Schicht (BONIT®) auf aufgesinterten Titankügelchen. (b) Detailaufnahme der feinkristallinen Struktur, die eine große osteoinduktive Oberfläche bietet und durch Kapillareffekte eine vollständige Benetzung mit Körperflüssigkeit ermöglicht.

Dem gegenüber stehen Publikationen, in denen sich die Autoren kritisch mit der Befürwortung der HA-Beschichtung auseinandersetzen [STEFLIK *et al.* 1999]. Sie stimmen zwar zu, dass quantitativ mehr Knochen im direkten Kontakt mit der Implantatoberfläche steht, durch die eingeschränkte Haftfestigkeit der Hydroxylapatitschicht auf dem Substrat die Festigkeit des gesamten Verbundes aber nicht höher ausfällt [CAMERON 1994a; GONDOLPH-ZINK 1998]. Einen möglichen Ausweg könnten hier elektrolytisch abgeschiedene HA-Schichten bieten, denen im Gegensatz zu Plasmaspritzverfahren eine verbesserte Schichthaftung bescheinigt wird [DOT 2000; SCHLEGEL 2004]. ALBREKTSSON [1998] und DÁVID [1990] ergänzen zudem, dass sich die positiven Publikationen auf Kurzzeitstudien beziehen und warnen vor dem langfristigen Einsatz von Hydroxylapatit.

Zumindest machen diese kritischen Anmerkungen deutlich, dass weitere, klärende Untersuchungen notwendig sind. Unterstrichen wird dies durch die von DAVIES [2005] geführte Diskussion, der die Funktion der HA-Beschichtung vor allem in der verbesserten Osteokonduktion durch die mikrotopografisch komplexe Vergrößerung der Ober-

fläche und weniger in deren chemischer Besonderheit sieht. Das verdeutlicht, wie wenig die Zusammenhänge zwischen Oberflächenchemie und Mikrogeometrie geklärt sind.

So sprechen RICCI *et al.* [1991] der Mikrogeometrie die größere Bedeutung zu, während DE BENEDITTIS *et al.* [1999] einen stärkeren Fokus auf die chemische Oberflächencharakteristik fordern. Ihrer Ansicht nach ist die biologische Reaktion des umliegenden Knochengewebes (neben der Oberflächenrauigkeit) vor allem durch dessen chemische Zusammensetzung zu begründen, was letztlich in die Diskussion um Biokompatibilität bzw. Bioinertheit von Materialien mündet. Dabei verweisen sie insbesondere auf die Passivierungsschicht, die durch Einlagerungen von Phosphat- und Kalziumionen aus der umgebenden Gewebeflüssigkeit in die Titanoberfläche eine dem Apatit ähnliche bioaktive Grenzschicht bildet. Zum qualitativ gleichen Ergebnis kam auch HANAWA [1991, S. 58]. Damit trat er dem üblichen Erklärungsmodell der Bioverträglichkeit von Titan entgegen, das diese in dessen Passivierungsschicht begründet sieht. Nach HANAWA [1991] und DE BENEDITTIS *et al.* [1999] ist die Passivierungsschicht jedoch für die Korrosionsbeständigkeit verantwortlich, die hohe Biokompatibilität aber auf den eingelagerten Kalziumphosphatapatit zurückzuführen.

Oberflächenstruktur und Interfacestabilität

Auch wenn es der Anschaulichkeit dient, Sachverhalte in einzelne Aspekte zu untergliedern, muss mit Blick auf die Oberflächeneigenschaften künstlicher Implantatwerkstoffe eine zu strenge Trennung kritisch hinterfragt werden. Wie an den Ausführungen zur HA-Beschichtung ersichtlich, lassen sich chemische Modifikationen der Oberfläche weder funktionell noch mechanisch von geometrischen Modifikationen² trennen. So beeinflussen beide signifikant die Anhaftung von Regenerationsgewebe und damit die zu erreichende Osseointe-

²Angesichts der vielfältigen Möglichkeiten der Oberflächenstrukturierung zur Erhöhung der biologischen Fixation zementloser Prothesen, ihre Ausführungen und Einteilungen sei an dieser Stelle auf die weiterführende Literatur bei CAMERON [1994a], MCKOY *et al.* [2000], MITTELMEIER *et al.* [1999, 1997] sowie MORSCHER [1983b] verwiesen.

5.1 Mechanobiologie des Interface – Aspekte der frühen, knöchernen Integration

gration. Ist es bei Oberflächenrauigkeiten im Bereich kleiner $10\ \mu\text{m}$ nach THOMSEN und ERICSON [1991] vor allem die Beeinflussung der zellulären Reaktionen und damit die biochemische Anhaftung an die Implantatoberfläche (*bonding*), sind es vor allem mechanische Gesichtspunkte, die bei Rauigkeiten größer $10\ \mu\text{m}$ eine dominante Rolle spielen.

Dazu zählen das Interface stabilisierende Verklebungen und Verzahnungen zwischen Knochen und Implantat, d. h. die Erzeugung formschlüssiger Verbindungen [MORSCHER 1998] im Gegensatz zu kraft- bzw. stoffschlüssiger Fixierung. Durch die *Segmentierung* des ursprünglich glatten Schaftdesigns lassen sich dort auftretende, globale Mikrobewegungen durch *Reduzierung der freien Weglänge* minimieren [CAMERON 1994b]. Durch die Schaffung von *Kompartimentierungen der Implantatoberfläche* können demnach Mikrobewegungen im IKI durch Verblockung verringert bzw. durch die höhere Nachgiebigkeit der oberflächlichen Strukturen ausgeglichen werden [MITTELMEIER *et al.* 1997, S. 122]. Durch Oberflächenstrukturierung von Implantaten verbessern sich die mechanische Bedingungen für das Einwachsen (mechanische Stabilisierung des Interfaces) folglich sowohl durch *Reduzierung der Relativbewegungen* [CAMERON 1994b, S. 146] als auch durch *Minimierung von nachteiligen Scherspannungen* entlang der Oberfläche [STANFORD 1999].

Bewegungen zwischen Implantat und Knochen

Mit Blick auf die zellulären Prozesse der Osseointegration, insbesondere der notwendigen Anhaftung des Fibrinnetzwerkes für die Besiedelung der Implantatoberfläche mit knochenbildenden Zellen, ist es naheliegend, dass die Minimierung von Mikrobewegungen, als Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Osseointegration angesehen wird [MORSCHER 1998]. Anderfalls führen diese zu großer Instabilität und Unruhe im Interface, als deren Folge bindegewebige Einkapselung der Implantate [BRUNSKI 1991; MCKOY *et al.* 2000; PILLIAR 1991; ROHLMANN *et al.* 1988] und somit verhindertes knöchernes Einwachsen beschrieben wird [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001; DORR 1994; MCKOY *et al.* 2000; ROHLMANN *et al.* 1988; RYD 1994; TURNER *et al.* 2003; SIMON *et al.* 2003]. Als Grenzwert für Mikrobewe-

Kapitel 5 Verhalten von Implantaten in Knochengewebe

gungen über dem eine Osseointegration nicht mehr möglich ist, findet man in der Literatur 100 bis 150 μm [ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001; BRUNSKI 1999; DORR 1994; MCKOY *et al.* 2000; MORSCHER 1998; PILLIAR 1991; PULEO und NANCI 1999; QIN *et al.* 1996], seltener auch Werte um 200 μm [KONTTINEN *et al.* 2005; ORLIK *et al.* 2003].

Wie auch bereits bei der Frakturspaltbewegung und -breite ist eine Trennung von Relativbewegungen und Porengröße aus physikalischer Sicht nicht sinnvoll. Richtiger ist es ähnlich der intrafragmentären Dehnung, einen Verhältniswert aus beiden Größen zur Grundlage der Ausführungen zu machen. So konnte CAMERON [1994a, S. 52] zeigen, dass die effektive Porengröße um den doppelten Betrag der Bewegung verringert wird (Abb. 5.3). RYD [1994] ergänzt zudem, dass Mikrobewegungen größer als 1/2 bis 1/3 der Porengröße ebenfalls das Einwachsen des Knochens in die strukturierte Implantatoberfläche verhindern können, was analog auf die reduzierte, effektive Porengröße zurückgeführt werden kann.

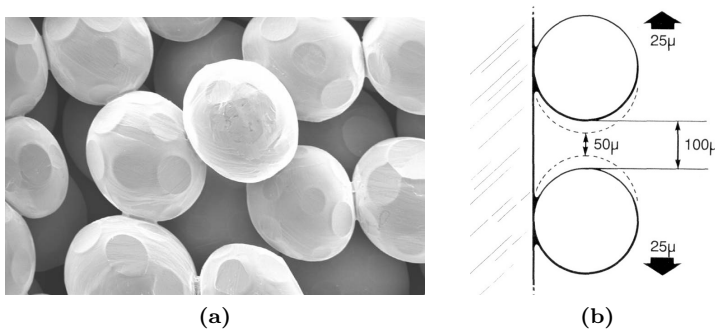


Abb. 5.3: Einfluss der Porengröße. (a) Aufgesinterte Titankügelchen zur Oberflächenvergrößerung (*porous coating*). [DOT 2000, S. 6] (b) Veranschaulichung des Einflusses der Mikrobewegungen auf die effektive Porengröße [CAMERON 1994b, S. 154].

Aus diesem Grund bindet PILLIAR [1991] den angegebenen Wert für die Mikrobewegungen an die zugrunde gelegte Porengröße von 50 bis 200 μm . Darüber hinaus findet man empfohlene Richtwerte für die Porengröße, zwischen (50) 100 und 400 μm [CAMERON 1994a;

5.1 *Mechanobiologie des Interface* – *Aspekte der frühen, knöchernen Integration*

MCKOY *et al.* 2000; ORLIK *et al.* 2003; RYD 1994; THOMSEN und ERICSON 1991]. DYRNA [1995] unterscheidet dabei zwischen Poren die das Einwachsen von Knochengewebe ermöglichen (ab 75 μm) und solchen, in denen sich Osteone ausbilden (ab 250 μm).

5.1.4 **Kraftwirkung im Implantat-Knochen-Interface**

Wie bereits aufgezeigt, ist ein weiterer wichtiger Aspekt der Oberflächenstrukturierung die Reduzierung der für das knöcherne Einwachsen nachteiligen Scherspannungen. Unter diesem biomechanischen Gesichtspunkt lassen sich ganz analoge Gesetzmäßigkeiten wie bei der Gewebedifferenzierung (Kap. 2.1.1, S. 6) und der Frakturheilung (Kap. 2.1.3, S. 23) beobachten, die auch bezüglich der Ausdifferenzierung von knöchernen Strukturen im IKI gültig sind. Ebenso ist die auf Seite 39 geführte Diskussion über die Auswirkung der Durchblutungs- bzw. Drucksituation – durch die gegebene Allgemeingültigkeit der Heilungs- und Regenerationsprozesse – auf die Vorgänge im Interface übertragbar. So beschreibt LINDER [1990] im Zusammenhang mit analogen, mechanischen Bedingungen sowohl bindegewebiges Einwachsen (Abb. 5.4), als auch die Ausbildung von Faserknorpel und knöcherne Einheilung (Abb. 5.1). Auch diese Parallele unterstreicht einmal mehr den Einfluss biomechanischer Faktoren auf die Qualität der Verankerung von Implantaten in Knochengewebe, wie ROMANOS *et al.* [2003] hervorheben.

Daraus ergibt sich, dass auftretende Scherkräfte im IKI ebenso kritisch betrachtet werden müssen. Diese werden als nachteilig bezüglich des Einwachsens und der erfolgreichen Osseointegration der Implantate angesehen [STANFORD 1999], wofür QIN *et al.* [1996] den experimentellen Nachweis erbrachten.

Der funktionelle Hintergrund ist dabei identisch. Negative Auswirkungen der resultierenden Bewegungen auf die Wiederherstellung der physiologischen Durchblutungssituation sind ebenso wie bei der Frakturheilung von Bedeutung [BRUNSKI 1999]. Hinzu kommt die eingangs erwähnt Verhinderung der Anhaftung von Fibrinfäden [DAVIES 2005, 1996; SCHLEGEL 2004; BRUNSKI 1991] sowie deren Zerreißen bei zu umfangreichen Scherbewegungen. Darüber hinaus werden die vorhandenen Mesenchymzellen zur Ausbildung von Bindegewebe

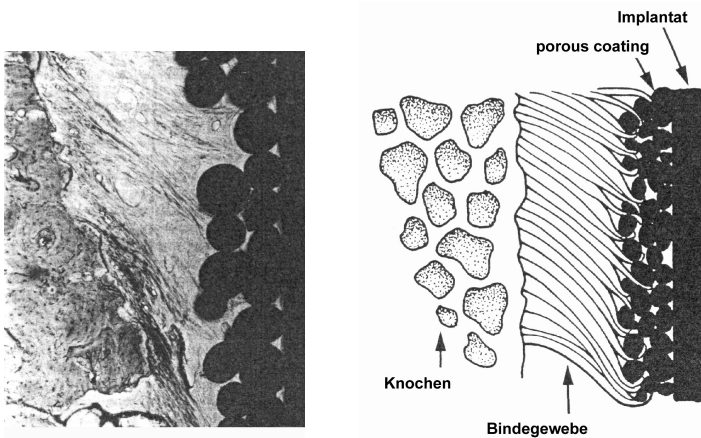


Abb. 5.4: Bindegewebiges Einwachsen von Implantaten. [PILLIAR 1991, S. 381] Ausrichtung der Kollagenfasern zwischen Knochengewebe und porous coating des Implantates entsprechend der Richtung der herrschenden Kräfte und Mikrobewegungen.

durch die auftretenden Relativbewegungen in Bereichen ohne Druckspannungen angeregt [ROHLMANN *et al.* 1988] – entsprechend der geltenden Gesetzmäßigkeiten zur Gewebedifferenzierung.

Daraus schlussfolgert MORSCHER [1998] die ideale Lastübertragung durch Druck und fordert die Ausrichtung der Implantatoberfläche in Richtung des herrschenden Kraftflusses. Wo dies durch die nicht streng axiale Wirkung der Last (durch zusätzliche Überlagerung mit Biegungs- und Torsionsbeanspruchungen) nicht möglich ist [KONTTINEN *et al.* 2005], sollte dies durch entsprechend aufgebrachte Vorspannungen kompensiert werden [MORSCHER 1998].

Andere Autoren geben weniger spezifische Empfehlungen, sprechen aber ebenfalls von *axialer Kompression als Knochenbildungsreiz* im Interface [CLARK *et al.* 2005; LEE 1990]. Dafür heben sie umso deutlicher die Bedeutung einer *Reduzierung von Scherbewegungen* im Interface hervor. Daran, das hier in der Implantatentwicklung der Schwerpunkt gesetzt werden sollte, läßt die Aussage QIN *et al.* [1996] keinen Zweifel:

5.1 *Mechanobiologie des Interface* – *Aspekte der frühen, knöchernen Integration*

„Design effects that minimize specific shear components of the strain milieu may indeed be more critical to implant success than design considerations amplifying other components of the strain milieu.“ [S. 867]

Ebenso unterstreicht STANFORD [1999], dass: „...clinical outcomes [...] provide evidence that surface roughness must be optimized and that the implant design must incorporate architectural design features to control interfacial shear strain“ [S. 90].

Letzteres Zitat macht den engen Zusammenhang der mechanischen Parameter deutlich. Auftretende Scherkräfte können nicht ohne die resultierenden Mikrobewegungen diskutiert werden und diese nicht ohne ihre Abhängigkeit von der vorhandenen Oberflächenstruktur. Umgekehrt vermag weder die mikroskopische [STANFORD 1999] noch die makroskopische [MORSCHER 1983b] Oberflächengestaltung allein, die biomechanischen Rahmenbedingungen für das Einheilen ausreichend zu optimieren.

Zusammenfassend sei an dieser Stelle noch einmal betont, dass für die mechanisch optimierte Heilung im IKI ganz ähnliche Bedingungen gelten, wie sie bereits für Knochendefekte im Allgemeinen aufgezeigt wurden. Demnach sind für eine erfolgreiche Osseointegration dieselben Voraussetzungen ausschlaggebend wie für die Primärheilung [MORSCHER 1998]. Insbesondere auf die Reduzierung von Scherspannungen und Mikrobewegungen, als Voraussetzung für einen dauerhaften, stabilen Knochenverbund zum Implantat, ist beim Design durch geeignete Beeinflussung des Kraftflusses und Oberflächenmodifikationen zu achten. In Analogie zur Frakturheilung konnten CLARK *et al.* [2005] zeigen, dass axiale Kräfte das Einwachsen begünstigen. Eine unmittelbare Belastung nach Implantation steht dem knöchernen Einwachsen nicht entgegen [ROMANOS *et al.* 2003; MEYER *et al.* 2004; BRUNSKI 1991], kann dieses aber bei ungünstiger Dynamik und zu hohen Belastungsspitzen verzögern [BERGMANN *et al.* 2007; BRUNSKI und KIM 2000].

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate

– Aspekte des Langzeitverhaltens

Nachdem sich im vorangegangenen Kapitel 5.1 in erster Linie mit der schnellstmöglichen, knöchernen Einheilung der Implantate (Osseointegration) auseinandergesetzt wurde, werden nun Ausführungen zu deren dauerhaften Aufrechterhaltung, d. h. zur Langzeitstabilität folgen. Dazu wird der Implantat-Knochen-Verbund (IKV) ganzheitlicher betrachtet und über das Implantat-Knochen-Interface hinaus die geltenden, mechanischen Gesetzmäßigkeiten beachtet.

Vor der Erweiterung des Fokus auf den periprothetischen Knochen sei an dieser Stelle nochmals besonders betont, dass beide Aspekte weder getrennt behandelt noch als unabhängig voneinander betrachtet werden dürfen. Es kann dazu die vielfach geteilte Auffassung nur unterstrichen werden, dass Langzeitstabilität nur durch *gleichberechtigte* Beachtung der frühzeitigen, knöchernen Heilung des IKVs erzielt werden kann. DAVIES betont dies, indem er schreibt: „...one cannot hope to understand the development of the implant-tissue interface without including both the short- and long-term aspects of the interface development“ [1991, S. 19].

So hebt auch MORSCHER [1998] hervor, dass dauerhafte Verankerung lasttragender Implantate bei zementfreier Operationstechnik nur durch Erlangen ausreichender Osseointegration möglich ist, für die wiederum die Primärstabilität als oberstes Gebot gilt. Eine optimale Fixierung des Implantates im Knochen muss demnach als notwendige Voraussetzung für Langzeitstabilität angesehen werden [THOMSEN und ERICSON 1991]. Nach ORLIK *et al.* besteht kein Zweifel, dass:

„... the primary stability of cementless stems is the key biomechanical factor determining the overall stability of the implant.“ [2003, S. 825]

Die Bewahrung lasttragender Implantate vor Versagen als Folge der mechanischen Beanspruchung geschieht somit durch die Sicher-

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

stellung der primären Funktion des Interfaces³ über die Einheilungsphase hinaus. Dazu sind Relativbewegungen zwischen Implantat und Knochen, die sich aus den unterschiedlichen Elastizitätsmoduln von Knochen und Implantat ergeben⁴ [ORLIK *et al.* 2003; SIMON *et al.* 2003] sowie dem Phänomen des Knochenschwundes infolge des veränderten Kraftflusses (Lastabschirmung, *stress shielding*) im periprothetischen Bereich Beachtung zu schenken [BITSAKOS *et al.* 2005; EPARI *et al.* 2005; GILLIES *et al.* 2002; JUNG *et al.* 2004; LUKOWSKY 2003; MCKOY *et al.* 2000; MOMMSEN 2002; VAN RIETBERGEN und HUISKES 2005; SIMÕES und VAZ 2002; SUMNER *et al.* 1998; TURNER *et al.* 2003]. Beide sind in den medizinischen und orthopädischen Publikationen der letzten Jahre immer wieder unter dem Sammelbegriff **aseptische Lockerungen** als Hauptursache für das Versagen lasttragender Implantate identifiziert worden [BRUNSKI und KIM 2000; MORSCHER 2003; LUKOWSKY 2003; SIMÕES *et al.* 1998; WIDMER *et al.* 1997].

Bei der Reduzierung der Mikrobewegungen spielt neben der äußeren, makroskopischen Gestalt und den Werkstoffeigenschaften der Implantate, wie schon beim knöchernen Einwachsen, die Oberflächengestalt eine bedeutende Rolle [MCKOY *et al.* 2000; NELISSEN *et al.* 1998]. Die dort aufgezeigten Prinzipien müssen daher ebenso unter dem Gesichtspunkt der Langzeitstabilität mit in den Optimierungsprozess einfließen.

Auf die Verhinderung von Knochenatrophien im periprothetischen Bereich hat die Implantatoberfläche ebenfalls, wenngleich aber indirekten Einfluss. In diesem Zusammenhang ist es vor allem der Grad

³nach MCKOY *et al.* [2000] und BRUNSKI [1991] die Gewährleistung des sicheren und effektiven Lasttransfers

⁴Unter Relativ- bzw. Mikrobewegungen werden zyklische Bewegungen verstanden, die sich infolge täglicher Aktivitäten [RYD 1994] als Verschiebung von Implantat- und Knochenoberfläche ergeben. Ursächlich werden sie vor allem den Unterschieden in der elastischen Verformung der verschiedenen steifen Materialien zugeschrieben [KONTTINEN *et al.* 2005; LEE 1990; ORLIK *et al.* 2003; RIECHERS 1984; RYD 1994]. Andere relevante Einflussfaktoren wie die Implantatgeometrie oder die Haftfestigkeit des IKVs werden häufig vernachlässigt. Aus diesem Grund wird im Folgenden der Fokus auf die Implantatsteifigkeit gelegt. Auf Auswirkungen anderer Designparameter wird in späteren Abschnitten eingegangen.

der knöchernen Einheilung und Haftfestigkeit zwischen Implantat und Knochen, der sich über die Art des Kraftflusses im Interface (Art der Verankerung, siehe S. 118) auf die Umbauprozesse in der Umgebung des Implantates auswirkt [CAMERON 1994b; JAFFE und SCOTT 1996; KÜSSWETTER und ALDINGER 1991b; NELISSEN *et al.* 1998]. Darum sind insbesondere Erkenntnisse aus der funktionellen Anpassung des Knochens aus den Kapiteln 4.2 (S. 69) und 4.3 (S. 79) für die Implantatoptimierung zu berücksichtigen.

5.2.1 Stress shielding

Dass in den Knochen eingebrachte Implantate die Spannungsverteilungen verändern, gilt heute als unbestritten. Da der Lasttransfer nach den Gesetzen der Mechanik im steiferen Material erfolgt, wird der Knochen in der Umgebung der Prothese durch die meist deutlich steiferen Implantatwerkstoffe in seiner Beanspruchung entlastet [MCKOY *et al.* 2000]. Erst im distalen Bereich verläuft der Kraftfluss über das Implantat-Knochen-Interface wieder in den ursprünglich lasttragenden knöchernen Strukturen. Im proximalen Bereich kommt es daher entsprechend der Gesetzmäßigkeiten der funktionellen Anpassung zur Knochenatrophie [SUMNER *et al.* 1998]. Die Folge ist die Schwächung des knöchernen Lagers des lasttragenden Implantates, welche ein Versagen des knöchernen IKVs und somit die Auslockerung des Implantates nach sich zieht [MOMMSEN 2002].

Wegen der Reduzierung der auftretenden Spannungen im Knochen, die unter den für den Knochenhalt notwendigen Grenzwert des mechanischen Stimulus sinken, wird von Lastabschirmung bzw. *stress shielding*⁵ gesprochen. Mit Blick auf die mechanistischen Hintergründe des mechanosensorischen Systems und dessen Empfänglichkeit für Dehnungen und deren Sekundäreffekte (siehe Kap. 4.3, S. 79), ist es zutreffender, wie GILLIES *et al.* [2002] von *strain shielding* zu sprechen. Auch MOMMSEN spricht im Zusammenhang mit der veränderten Belastungssituation von „Dehnungsreduktionen im betroffenen

⁵Unter *stress shielding* wird neben der Benennung der Ursache meist ebenso die einschließende Betrachtung der Folgen, d. h. des resultierenden Knochenschwundes verstanden. Lastabschirmung gibt den Begriff daher nur unzureichend wider.

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

Restknochen“ [2002, S. 88], wenn auch nicht mit dem Anspruch, dadurch der Funktionsweise des mechanosensorischen Systems gerecht zu werden.

Aus der Notwendigkeit eines physiologischen Stimuli zur Verhinderung der Knochenrückbildung ergeben sich somit zwei Forderungen. Zum einen durch ein verändertes Prothesendesign die Krafteinleitung von der Prothese auf den Knochen prinzipiell proximaler zu gestalten. Zum anderen einen größeren Anteil des Kraftflusses wieder auf den Knochen zu verlagern, um somit eine physiologischere Dehnungsverteilung trotz technischen Fremdkörpers zu erzielen.

5.2.2 Einfluss der Implantatsteifigkeit

Mit Blick auf die Festigkeitsunterschiede von technischen Werkstoffen und biologischen Knochengewebe wurden historisch gesehen zuerst die Werkstoffeigenschaften, konkret der E-Modul der Implantate, zur Optimierung herangezogen. Dieses ergab sich aus den immer wieder bestätigten Überlegungen, dass durch Verringerung des E-Moduls der Prothese auch der anteilige Kraftfluss durch die Prothese verringert und somit die ursprüngliche Spannungsverteilung im Knochen besser realisiert werden kann. So zeigten OTANI *et al.* [1993a] in ihren Untersuchungen, dass Prothesen mit knochenähnlichem E-Modul zu einer höheren Krafteinleitung im proximalen Bereich führen und dadurch das beschriebene Phänomen des *stress shieldings* vermindert wird. Weniger *stress shielding* durch Implantate geringerer Steifigkeit konnten auch SUMNER *et al.* [1998] sowie TURNER *et al.* [2003] in ihren Experimenten nachweisen. Ebenso wie SIMON *et al.* [2003] und MOMMSEN [2002], die derartigen Werkstoffen eine gleichmäßigere und physiologischere Spannungsverteilung zuschrieben.

Einsatz isoelastischer Werkstoffe

Historisch bedeutsam ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung der isoelastischen Prothese durch Robert MATHYS (erstmal implantiert 1973), deren mechanische Eigenschaften durch das gewählte Polyacetal nahe dem des Knochengewebes lagen [MORSCHER 1983b,c]. Dennoch führte dieses Konzept zu keinem bahnbrechenden Erfolg.

Kapitel 5 Verhalten von Implantaten in Knochengewebe

Nachgebessert wurde die erste Generation der isoelastischen Prothese durch einen verstärkenden Metallkern, um die beobachteten Instabilitäten im proximalen Bereich zu kompensieren. Dadurch wurden aber die theoretischen, mechanischen Vorteile des Grundkonzeptes kompensiert (Abb. 5.5).

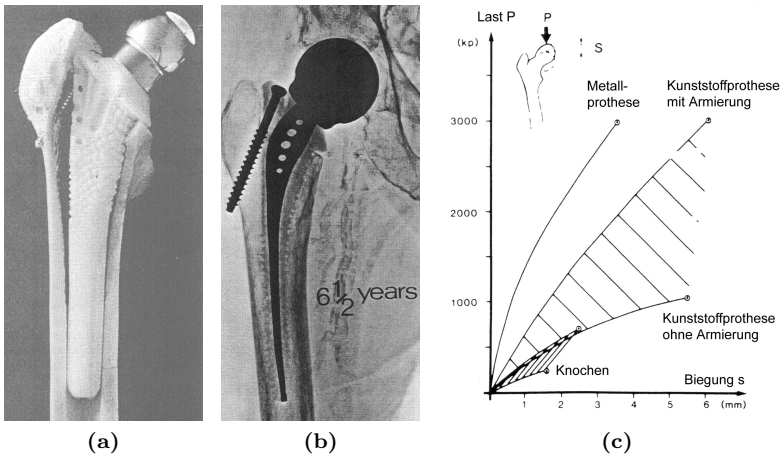


Abb. 5.5: Isoelastische Prothese. [MORSCHER und DICK 1983, S. 83, 84] Isoelastische Prothese nach MATHYS, (a) Modell der ersten Generation aus dem Jahre 1975. (b) Nachgebesserte Variante ab 1977 mit verstärkter Metallarmierung. (c) Last-Dehnungskennlinie der verschiedenen Prothesenmodelle im Vergleich mit dem Knochen.

Hinzu kommen grundlegende Differenzen zwischen dem Konzept der Isoelastizität und der realen Knochenphysiologie und Biomechanik. Im Idealfall hieße dies ein Angleichen der mechanischen Eigenschaften des technischen Implantatwerkstoffes an die Knocheneigenschaften. Praktisch ist dies aber nicht möglich. Als Gründe sind hierfür die Anisotropie des Knochens, die fehlende funktionelle Anpassung technischer Werkstoffe sowie individuelle Schwankungen bei den patientenspezifischen Parametern zu nennen [MORSCHER 1998; RIECHERS 1984].

Auswirkungen auf die Mikrobewegungen

Des Weiteren ist für das Scheitern des Konzepts der verbreitete Irrtum zu nennen, dass angenommen wird, isoelastisch bedeute weniger Relativbewegungen zwischen Implantat und Knochen [ROHLMANN *et al.* 1988]. Dem entgegen zeigt eine große Anzahl experimenteller und simulativer Studien, dass nachgiebigere Implantatwerkstoffe zu deutlich höherer Beweglichkeit im Interface und damit zu einer Gefährdung der Langzeitstabilität führen. Das veranlasste bereits 1988 ROHLMANN *et al.* zu der zusammenfassenden Bemerkung, dass „for a given load, the displacement and relative motions at the interface are greater for the model with an isoelastic prosthesis than for that with a metallic implant“ [S. 610]. Die errechneten Relativbewegungen für die isoelastische Prothese waren dabei am proximalen Ende am größten, was sich auffallend mit der hohen Zahl notwendiger Wechseloperationen deckt. Diese wurden auf die zu große, proximale Flexibilität der Prothese zurückgeführt [MORSCHER 1983c,a].

Zu dem gleichen Ergebnis, dass ein isoelastischer Schaft zu einem Anstieg der Relativbewegungen im proximalen Bereich führt, kam auch GESE [1992] mittels FEM-Simulationen sowie OTANI *et al.* [1993b] durch experimentelle Untersuchungen (siehe Abb. 5.6 und Erläuterungen). Sein Resümee unterstreicht die ältere Aussage ROHLMANN'S:

„Thus, although people think flexibility of the stem is an advantage for long-term clinical success since it transfers more stress proximally, flexibility may be a greater disadvantage for femoral stem fixation and may bring a greater rate of mechanical loosening because of higher proximal micromotions. [...] The results of this study shown that the flexibility of the femoral component was [...] disadvantageous for proximal fixation.“ [OTANI *et al.* 1993b, S. 74]

Die nachteiligen Auswirkungen reduzierter Implantatsteifigkeit bestätigen ebenfalls weitere, relevante Publikationen. 1994 schrieb CAMERON, dass flexible Schäfte zu erhöhten Scherbewegungen zwischen

Kapitel 5 Verhalten von Implantaten in Knochengewebe

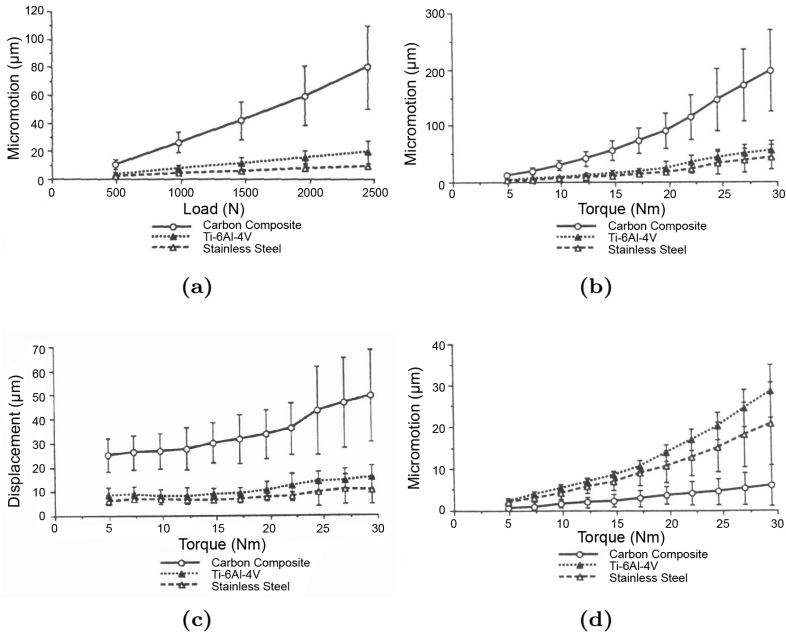


Abb. 5.6: Mikrobewegungen bei Langschaftprothesen. [OTANI *et al.* 1993b, S. 72f.] (a) Proximale, mediolaterale Mikrobewegungen bei axialer Belastung nach je 30 Zyklen. Signifikant höhere Mikrobewegungen für das weniger steife Material (Carbon Composite) im Gegensatz zu den Metalllegierungen. Tendenziell gleiches Ergebnis ermittelte OTANI *et al.* [1993b] für antero-posteriore Bewegungen; aber ohne signifikantem Unterschied (ohne Abb.). Für den distalen Bereich ergaben sich weniger Mikrobewegungen für steifere Materialien. Allerdings waren diese um eine Größenordnung geringer als proximal und die Unterschiede zwischen den Werkstoffen nicht signifikant. (b–d) Treppenförmig aufgebrachte, gesteigerte rotatorische Belastung. Messung der dauerhaften Setzbewegungen (b) und der Relativbewegungen nach jedem Belastungsschritt mit einem Messmoment von 5 Nm (c, d). Gegenüberstellung von rotatorischen Relativbewegungen; proximal (c) und distal (d). Besonders die deutlich höheren Relativbewegungen für den weniger steifen Werkstoff im proximalen Bereich liegen innerhalb kritischer Werte für eine erfolgreiche Osseointegration.

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

Femur und Implantat führen, die das Einwachsen verhindern können. HARVEY *et al.* [1999] zeigte durch tierexperimentelle Studien am Hund, dass größere Flexibilität des Schaftes die Interfacestabilität gefährden kann, da Scherbewegungen zunehmen. Ebenso wiesen JUNG *et al.* [2004] durch Computersimulationen die Reduzierung von Prothesenbewegungen durch steifere Materialien nach.

Wegen der in obigen Abschnitten deutlich gemachten Unabdingbarkeit eines stabilen und bewegungsarmen Implantat-Knochen-Interfaces für die Langzeitstabilität ergeben sich demnach *gegenläufige Forderungen* aus Relativbewegungen und *stress shielding* [GESE 1992]. Angesichts dessen ist es unerlässlich bei Designprozessen nach Möglichkeiten der Vereinbarkeit beider Problemstellungen zu suchen.

Demnach werden HARVEY *et al.* mit ihrer Aussagen „therefore, a balance must be struck between the competing objectives of stress-shielding and interface stability“ [1999, S. 103] den Forderungen MORSCHER gerecht. Dieser warnt in seinen Ausführungen vor „eindimensionalem Denken“ und fordert zur „multifaktoren Betrachtungsweise“ bei der Implantatentwicklung auf [2003, S. 116]. So kann der Anspruch OTANI *et al.* im Sinne einer Zielformulierung für das Erreichen einer dauerhafter Implantatverankerung Motivation der weiteren Entwicklung sein:

„These problems may be alleviated by designing flexible femoral components that have minimal motion between the implant and bone.“ [1993a, S. 584]

5.2.3 Implantatgeometrie und Kraftfluss im Knochen

In Ergänzung zu den Einflüssen der Werkstoffeigenschaften haben geometrische Aspekte des Implantatdesigns Auswirkungen auf die Langzeitstabilität. Das ergibt sich aus der Tatsache, dass die Steifigkeit des Implantates ein Produkt aus Werkstoffparametern *und* Geometrie ist [MORSCHER 1983c; HARVEY *et al.* 1999]. Modifikationen der makroskopischen Gestaltung der Prothese haben demzufolge Einfluss sowohl auf die Knochenresorption als auch auf die Interfacestabilität, welche sich vor allem im Maß der vorhandenen Mikrobewegungen und damit Scherbeanspruchungen des IKI widerspiegelt.

Bestätigt wird die Bedeutung der Implantatgeometrie als relevanter Designparameter durch Arbeiten von GILLIES *et al.* [2002], JUNG *et al.* [2004], MOMMSEN [2002] sowie SIMÕES und VAZ [2002], welche Form und Gestalt der Prothese sogar als Haupteinflussfaktoren für den proximalen Kraftfluss identifizierten. Letztere schlussfolgerten aus ihren Untersuchungen, dass der Effekt des *stress shieldings* vernachlässigbar vom Material abhängig sei und formuliert das Resümee: „for a press-fit fixation method, the effect of stress-strain shielding is strongly controlled by the prosthesis geometry and is not so dependent on the material“ [SIMÕES und VAZ 2002, S. 345].

Mikrobewegungen und stress shielding

Auf den Einfluss der Implantatgeometrie auf die Wechselwirkungen von Implantat und Knochengewebe weist ebenso die unzureichende, herkömmliche Erklärung des *stress shieldings* hin. In der bisherigen, mechanistischen Erklärung werden Steifigkeitsunterschiede der interagierenden Materialien als Ursache benannt. Da Spannungs- und Verzerrungstensor durch Stoffgesetze miteinander verknüpft sind, führen unterschiedliche Werkstoffparameter bei identischer Kraftwirkung zu unterschiedlichen Gestaltsänderungen. Im einfachsten Fall folgt aus dem geringeren E-Modul des Knochens (E_{kn}) gegenüber dem des Implantates (E_{imp}) aus

$$\sigma = \varepsilon E = \varepsilon_{kn} E_{kn} = \varepsilon_{imp} E_{imp} \quad (5.1)$$

mit $E_{kn} > E_{imp}$ demnach $\varepsilon_{kn} > \varepsilon_{imp}$. Die Differenz der unterschiedlich ausgeprägten Verformung der verschiedenen steifen Materialien führt zu Relativbewegungen im Interface:

$$\Delta s = |\varepsilon_{kn} - \varepsilon_{imp}| \cdot \quad (5.2)$$

Durch Annäherung der Implantatsteifigkeit durch geeignete Werkstoffwahl an die des umgebenden Knochengewebes ($E_{imp} \rightarrow E_{kn}$) müssten folglich wegen $\varepsilon_{imp} \rightarrow \varepsilon_{kn}$ die Relativbewegungen Δs verschwinden. Dies stimmt wie auf Seite 111 und insbesondere in Abbildung 5.6 dargestellt nicht mit der experimentell ermittelten Wirklichkeit überein. Ebenso vermag der Verweis auf den größeren Anteil des

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

Kraftflusses im steiferen Implantatmaterial als alleinige Erklärungsgrundlage den Beobachtungen nicht standhalten. Analog würde aus der Erhöhung der Nachgiebigkeit des Implantatwerkstoffes reduzierte Mikrobewegungen folgen und nicht die tatsächlich zu verzeichnende Verstärkung (insbesondere der proximalen Relativbewegungen).

Offensichtlich liegt die Ungenauigkeit des Erklärungsmodells in der fehlenden Berücksichtigung der Geometrie des Implantatdesigns und der Knochenphysiologie begründet. So wird geschlussfolgert, dass der Anteil des Kraftflusses im Implantat und im Knochen wegen der Steifigkeitsunterschiede verschieden sei. Unberücksichtigt bleibt dabei, dass die Belastung durch die unterschiedliche Lokalisation der wirkenden, äußeren Kräfte bereits grundsätzlich verschieden ist.

So erfolgt im endoprothetisch versorgten Gelenk die Einleitung der Gelenkkräfte und damit der Last ausschließlich ins Implantat. Eine anteilige Belastung des Knochens ist demnach erst bei erfolgreicher Übertragung (Auskopplung) des Kraftflusses über das IKI möglich. Analog erfolgt die Einleitung von Muskelkräften nahezu ausschließlich in die knöchernen Strukturen. Die anteilige Belastung des Implantates durch Muskelkräfte ist wiederum erst nach erfolgter Übertragung möglich (Abb. 5.7c).

Bedingt durch den geometrischen Abstand der Angriffspunkte der verschiedenen, äußeren Kräfte sowie ihre zum Teil erheblichen Unterschiede in Betrag und vor allem Richtungssinn führen somit zu ursächlich bereits verschiedenen Verformungen der beteiligten Materialien. Gleichung 5.1 muss demnach insofern modifiziert werden, dass nicht grundsätzlich angenommen werden kann, dass die auftretenden Belastungen von Knochen und Implantat identisch sind. Wie aus Abbildung 5.7c ersichtlich, folgt aus der Berücksichtigung des vektoriellen Charakters der äußeren Kräfte, dass ebenso die Verformungen in Gleichung 5.2 in Abhängigkeit ihres Richtungssinns betrachtet werden müssen.

Insbesondere die funktionell und geometrisch getrennte Betrachtung der Wirkung von Gelenks- und Muskelkräften auf den IKV wird somit der großen Bedeutung der angreifenden Muskelkräfte gerecht, wie sie in Kapitel 3.2 dargelegt wurde. Diese Betrachtungsweise korreliert gut mit der beobachteten Erhöhung proximaler Relativbewegungen.

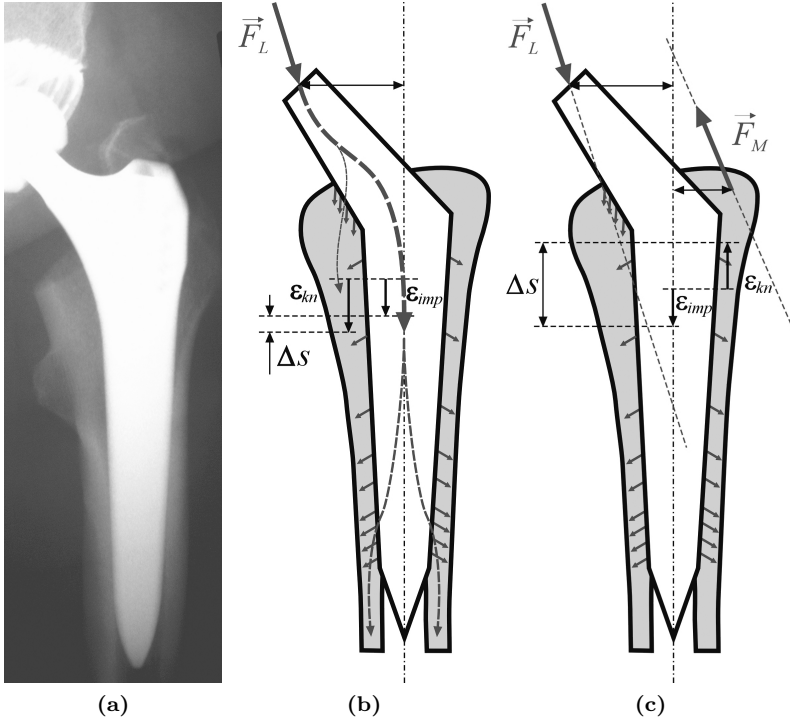


Abb. 5.7: Kraftfluss und Mikrobewegungen im IKV. (a) Linke, endoprothetisch versorgte Hüfte. Zweymüller-Modell [HEGELMAIER, pers. Mitteilung]. (b) Übliche Veranschaulichung des Kraftflusses im Implantat und umliegendem Knochengewebe. Wegen der höheren Steifigkeit erfolgt der größte Teil des Kraftflusses im Implantat, wofür beobachtbare, distale Verdickungen der umgebenden Kompakta sprechen. Relativbewegungen entstehen als Differenz der unterschiedlich starken Verformung der verschieden steifen Materialien. (c) Erweiterung des Erklärungsmodells auf die Wirkung der Muskulatur, insbesondere der am *Trochanter major* angreifenden Abduktoren. Relativbewegungen werden dadurch vor allem im proximalen Bereich durch den unterschiedlichen Richtungssinn der angreifenden Kräfte verstärkt.

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

Hinzu kommt, dass im vereinfachten Erklärungsmodell von einer theoretisch möglichen Kraftübertragung vom Implantat auf den Knochen ausgegangen wird. Lediglich die unterschiedliche Steifigkeit sorgt dafür, dass der Kraftfluss bis in die distalen Bereiche durch die Prothese erfolgt.

Berücksichtigt man das Implantatdesign bei den Überlegungen zum Kraftfluss im Implantat und Knochen, so fällt im Gegensatz dazu auf, dass insbesondere bei den klassischen Langschaftprothesen die Geometrie kaum Möglichkeiten bietet, Verformungen der technischen auf die biologische Komponente und umgekehrt zu übertragen. Einzig die Verspannung durch die kraftschlüssige *press-fit*-Verbindung und der Versatz im Halsbereich der Prothese ermöglicht es dem nachgiebigeren Knochenmaterial, Bewegungen des Implantates zu folgen (Abb. 5.7 b). Ebenso wenig können die durch die Wirkung der Muskelkräfte verursachten Deformationen der Knochenmatrix wegen der fehlenden Verblockung von Implantat- und Knochenoberfläche übertragen werden (siehe Kap. 5.1.3, S. 100). Dieser Umstand führt zu den experimentell bestätigten, hohen Relativbewegungen zwischen Implantat und Knochen.

Darüber hinaus verstärkt die fehlende Übertragungen von Implantatdeformationen auf das umliegende Knochengewebe die ohnehin geringeren Verformungen einer lasttragenden, metallischen Endprothese gegenüber des ursprünglich lasttragenden Knochenmaterials. Die dadurch reduzierte Beanspruchung des Knochen führt aus funktioneller Sicht zum beschriebenen *strain shielding* im periprothetischen Knochen. In dessen Folge werden durch die fehlenden spannungsinduzierten Flüssigkeitsströme keine Belastungen mehr durch das mechanosensorische System registriert, weshalb das Knochengewebe atrophiert.

Einfluss der Schaftlänge

Unter den geometrischen Parametern von Hüftendoprothesen stellte sich für die Verringerung der Belastungsabschirmung des Knochengewebes die Schaftlänge als besonders dominant heraus. So identifizierte PUSSEL [2000] mittels FEM-Simulationen, neben anderen geometrischen Modifikationen, die Schaftlänge als den größten Einflussfaktor

tor. Dabei ermittelte er bei kurzem Schaft eine den physiologischen⁶ Bedingungen am besten angenäherte Belastung der Kortikalis.

Ebenfalls die Schaftlänge als Haupteinflussfaktor ermittelte MOMMSEN [2002] bei ihren Untersuchungen. Durch Veränderung der Prothesenlänge konnte sie Unterschiede in der Knochenentlastung von bis zu 54% nachweisen; Modifikationen des E-Moduls erbrachten maximal 19%. Auch FEM-Simulationen von BOUGUECHA bestätigten den dominanten Einfluss der Prothesengeometrie auf den Kraftfluss – im Gegensatz zum E-Modul des Werkstoffes [pers. Mitteilung]. Neben den positiven Effekten auf die Lastabschirmung im proximalen Femur wies KOWALCZYK [2001] durch durchgeführte FEM-Optimierung der Prothesengeometrie nach, dass eine Verkürzung der Schaftlänge ebenfalls zur Reduzierung der Scherspannungen im Interface und damit zur Reduzierung der Mikrobewegungen führt.

Verankerungskonzepte und Kraftwirkungen

Durch diese Proximalisierung der Krafteinleitung ergibt sich die durch obige Untersuchungen belegte gleichmäßigere und physiologischere Krafteinleitung. Verstärkt wird dies durch die daraus resultierende Reduzierung der distalen Verankerung, was unmittelbar zu einer erhöhten Lastaufnahme im proximalen Knochen führt. Neben diesem positiven Effekt des erhöhten Knochenreizes durch den *Ort der Verankerung* trägt der Verzicht auf den langen Schaft und damit die Abkehr von der klassischen Keil-Rohr-Verklemmung [vgl. COPF 2004b, S. 12] durch die *Art der Verankerung* zu einer physiologischeren Krafteinleitung bei.

Diese Verteilung des Implantates im medullären Raum der Diaphyse (*press-fit*) wurde zur Gewährleistung der notwendigen Primärstabilität mit Einführung der zementfreien Prothesenmodelle entwickelt. Als mögliche Art der Verankerung berücksichtigt sie dabei nicht den normalen Kraftverlauf im Knochen [COPF und HOLZ 1994; COPF 2004b; DORR 1994; KALLABIS *et al.* 2003], sondern wurde aus technischen Überlegungen heraus entwickelt.

⁶wird im Folgenden von physiologischer Krafteinleitung gesprochen, meint dies den natürlichen Verhältnissen im Knochen ohne Implantat bestmöglichst angenäherte Zustände nach Implantation

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

Aus der biologischen Betrachtung des Knochens und dessen in Kapitel 3.1 beschriebenen Strukturmerkmale hingegen wird deutlich, dass die vorrangige Kraftleitung im Femurschaft in dessen Längsrichtung erfolgt (axial). Sowohl der bogig in den Schaft übergehende Verlauf der Trabekel (Kap. 3.2, S. 43) als auch die Orientierung der Osteone (siehe Kap. 2.1.4, S. 28) spiegeln die Tatsache wider, dass proximal aufgenommenen Kräfte axial nach distal geleitet werden.

Diesem natürlichen Kraftverlauf stehen nach Einbringen der Implantate durch deren Verkeilen radial gerichteten Druckspannungen in der Kompakta – und bedingt durch das stielige Design Schubspannungen im IKI gegenüber. Nach COPF [2004b, S. 12] liegt demnach die Ursache der großen Probleme bei dauerhafter Implantatverankerung in der fehlenden Berücksichtigung der Knochenphysiologie begründet. Neben dem bereits ausführlich dargestellten Phänomen des *stress shieldings* werden Resorptionserscheinungen und Mikrobrüche als Konsequenz der unphysiologischen Überbelastung in radialer Richtung beschrieben [DORR 1994; KÜSSWETTER und ALDINGER 1991a]. Angesichts dessen fasst COPF seine abschließende Bewertung der üblichen primären Verankerung damit zusammen, „dass sich Knochen als lebendiger Organismus gegenüber den mechanisch gut ausgearbeiteten Keilprothesen nicht behaupten kann“ [2001, S. 117].

Als Alternative zur kraftschlüssigen Verankerung wird vorrangig in der dentalen Implantologie die Osseointegration beschrieben [BRUNSKI 1999; DAVIES 2005; ROMANOS *et al.* 2003]. Durch den Stoffschluss nach Erreichen der knöchernen Einheilung tritt eine andere Belastungssituation zwischen Knochen und Implantat auf. KÜSSWETTER und ALDINGER [1991a] unterscheiden darum zwischen Spannungen im Knochen (*bone-stresses*) und Spannungen im Interface (*interface-stresses*), deren Anteile abhängig von der Verankerungsart sind.

Als vereinfachende Darstellung zeigt Abbildung 5.8 die auftretenden Kräfte im IKI bei keilförmigen Prothesendesign infolge der auf das Implantat wirkenden Last [vgl. KÜSSWETTER und ALDINGER 1991a, S. 29]. Diese führt zu einer mechanischen Beanspruchung des IKIs, welche die Kraft \vec{F}_L repräsentiert. Da die Betrachtungen auf einen lokalen Ausschnitt der gesamten Kontaktfläche zwischen Implantat und Knochen fokussiert sind, werden die durch die Implantat-

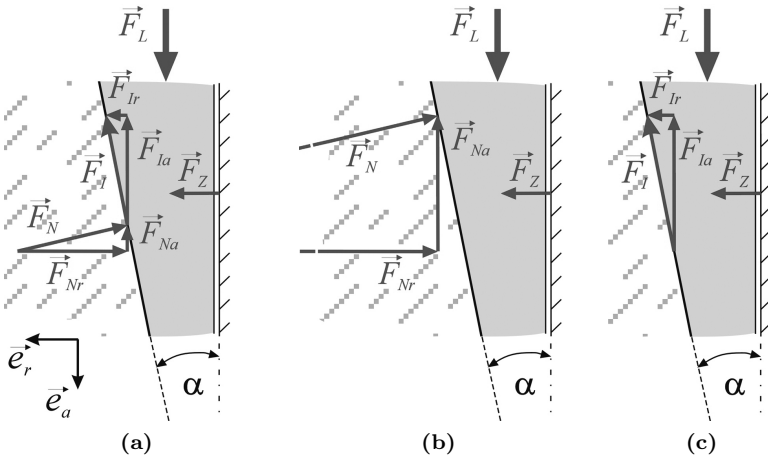


Abb. 5.8: Kräfteverhältnisse bei konischer Schaftgeometrie. (a) Wirksame Kräfte an den Kontaktflächen zwischen Implantat und Knochen. Die eingeleitete Last führt je nach Verankerungsart zu senkrecht zur Oberfläche wirkenden Normalkräften \vec{F}_N und im Interface liegenden Interfacekräften \vec{F}_I . Deren axiale Komponenten wirken als Gegenkräfte zur eingeleiteten Last \vec{F}_L . Radial gerichtete Komponenten verursachen hingegen unphysiologische Kraftwirkungen im umliegenden Knochen. (b) Kräfteverhältnisse bei rein kraftschlüssiger Fixierung der Prothese und bei vollständig lasttragender Osseointegration (c).

geometrie auftretenden Zwangskräfte \vec{F}_Z durch das axiale Loslager widergegeben.

Bedingt durch die klassische Geometrie herkömmlicher Prothesen entstehen Normalkräfte senkrecht zur Implantatoberfläche \vec{F}_N . Des Weiteren wirken infolge der Oberflächentopologie bzw. knöcherner Verwachsungen des Knochens mit der Implantatoberfläche Kräfte im Interface \vec{F}_I , die sich genauso wie \vec{F}_N in Abhängigkeit vom Verjüngungswinkel α in radiale und axiale Komponenten zerlegen lassen.

Die beiden prinzipiell verschiedenen Verankerungsarten können dabei als theoretische Extremwertbetrachtungen angesehen werden. So tritt eine *press-fit*-Verankerung nicht ohne aus den Klemmkraften resultierende Reibkräfte im Interface auf. Ebenso ist der Grad der festhaftenden (*bonded*) Fixierung von topologischen und biochemi-

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate
– Aspekte des Langzeitverhaltens

schen Parametern der Oberfläche abhängig. Raue, strukturierte bzw. bioaktiv beschichtete Oberflächen stellen somit eine Mischform zwischen reinem Kraft- und reinem Stoffschluss dar.

$$\sum F \text{ in } \vec{e}_a : F_L - F_{Na} - F_{Ia} = 0 \quad (5.3a)$$

$$\sum F \text{ in } \vec{e}_r : F_Z + F_{Ir} - F_{Nr} = 0 \quad (5.3b)$$

Aus den geltenden Kräftegleichgewichten in axialer \vec{e}_a und radialer \vec{e}_r Richtung nach den Gleichungen 5.3 ergibt sich die anteilige Kompensation der Last durch die axialen Anteile der Normalkräfte und Interfacekräfte. Nach Einführung eines Koeffizienten $\lambda \in [0, 1]$, der die Anteile der Verankerungsarten an der Implantatfixierung beschreibt, ergibt sich für das Kräfteverhältnis nach Gleichung 5.3 a:

$$F_L = \underbrace{(1 - \lambda)F_L}_{F_{Na}} + \underbrace{\lambda F_L}_{F_{Ia}} \quad (5.4)$$

Die Verankerung durch ausschließlich formschlüssige Verklebung des Implantates wird demnach durch $\lambda = 0$ beschrieben, die vollständig lasttragende Ossifikation durch $\lambda = 1$. Für die tatsächliche Größenordnung von λ liegen in der Literatur keine Angaben vor. Lediglich zum Grad der mit Knochengewebe verwachsenen Oberfläche finden sich bei ALBREKTSSON und JOHANSSON [2001, S. 99] Angaben (70–80%). Da der hier eingeführte Koeffizient aber ebenso die Haftfestigkeit der Anbindung umfasst, sind derartige Angaben nur bedingt übertragbar. Das verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, z. B. mittels instrumentierten Fixateur extern, zur Bestimmung der Eigenschaften des IKVs.

Für die weiteren Ausführungen wird daher eine theoretische Grenzwertbetrachtung durchgeführt. Aus $\lambda \rightarrow 0$ folgt aus Gleichung 5.4, dass $F_{Ia} \rightarrow 0$ und folglich sowohl F_I als auch deren radiale Komponente F_{Ir} verschwinden (Abb. 5.8 c).

Für die axial und radial wirkenden Komponenten der Normalkraft ergeben sich aus den geometrischen Beziehungen unter Verwendung des Verjüngungswinkel α des Prothesenkonus:

Kapitel 5 Verhalten von Implantaten in Knochengewebe

$$F_{Na} = F_N \sin\alpha \quad \curvearrowright \quad F_N = \frac{F_{Na}}{\sin\alpha} \quad (5.5)$$

und aus

$$F_{Nr} = F_Z = F_N \cos\alpha \quad \curvearrowright \quad F_{Nr} = F_{Na} \frac{\cos\alpha}{\sin\alpha}. \quad (5.6)$$

Durch die Betrachtungen aus Gleichung 5.4 ergibt sich somit für die radiale Komponente der Normalkraft eine deutliche Überhöhung auf Grund der ungünstigen geometrischen Bedingungen (vgl. Abb. 5.9 a, dunkelblaue Kurve):

$$F_{Nr} = F_L \frac{\cos\alpha}{\sin\alpha}. \quad (5.7)$$

Der Zustand λ nahe null repräsentiert hinreichend gut die Verhältnisse im IKI in den ersten Tagen und Wochen nach Implantation, d. h. die Frühphase der Heilung, die für eine erfolgreiche Osseointegration entscheidend ist. Welche Konsequenzen sich daraus für das Implantatdesign ergeben, wird in Kapitel 6.1.4 dargestellt.

Analog lässt sich der Fall betrachten, dass bei ideal fester, stoffschlüssiger Verbindung zwischen Implantat und Knochen, die aus der Last resultierenden Kräfte F_L nur Gegenkräfte im Interface hervorrufen (Reibkräfte sind dabei ausgeschlossen, da diese Folge von Normalkräften sind). Mit der Annahme $\lambda \rightarrow 1$ folgt aus Gleichung 5.4, dass die axiale Komponente der Interfacekraft F_I vollständig die Last kompensiert ($F_{Ia} = F_L$). Ebenso ergibt sich daraus, dass wegen $F_{Na} = 0$ Normalkräfte einschließlich der radialen Kraftwirkung verschwinden. Aus den geometrischen Beziehungen ergibt sich:

$$F_{Ia} = F_I \cos\alpha \quad \curvearrowright \quad F_I = \frac{F_{Ia}}{\sin\alpha} \quad (5.8)$$

und aus

$$F_{Ir} = -F_Z = F_I \sin\alpha \quad \curvearrowright \quad F_{Ir} = F_{Ia} \frac{\sin\alpha}{\cos\alpha}. \quad (5.9)$$

Nach Einsetzen von $F_{Ia} = F_L$ erhält man für die radialen Kraftwirkungen der Interfacekräfte auf den umliegenden Knochen:

5.2 Aseptische Lockerungen lasttragender Implantate – Aspekte des Langzeitverhaltens

$$F_{Ir} = F_L \frac{\sin\alpha}{\cos\alpha}. \quad (5.10)$$

In Abbildung 5.9 ist die Bedeutung der hergeleiteten Gleichungen veranschaulicht. Aus 5.9 a geht hervor, dass bei *press-fit*-Verankerung die radialen Komponenten der auftretenden Kräfte eine deutliche Überhöhung erfahren (blaue Kurvenschar für $\alpha \rightarrow 0$). Wegen des bei den Schaftprothesen kleinen Verjüngungswinkels α kann somit bereits bei geringen Lasten nicht mehr von physiologischer Kraftleitung im periprothetischen Knochen gesprochen werden.

Ebenso wird aus den Diagrammen die primäre Abhängigkeit von der Implantatgeometrie deutlich. So ist bei den üblichen geometrischen Verhältnissen (beispielhaft sind 2° , 5° und 8° in Abb. 5.9 b dargestellt) ein hohes Maß an Haftfestigkeit zwischen Knochen und Implantat notwendig ($\lambda \rightarrow 1$), um eine physiologische Krafteinleitung zu erzielen (hellblaue Kurvenschar für $\alpha \rightarrow 0$ in Abb. 5.9 b). Wie bereits KÜSSWETTER und ALDINGER [1991a, S. 29] betonten, ist demnach das Maß der Spannungen im Knochen, und daher ebenso das Maß des *stress shieldings*, sehr von der Art der Verankerung abhängig. Das unterstreicht einmal mehr die Bedeutung einer erfolgreichen Osseointegration für die Langzeitstabilität von lasttragenden Implantaten.

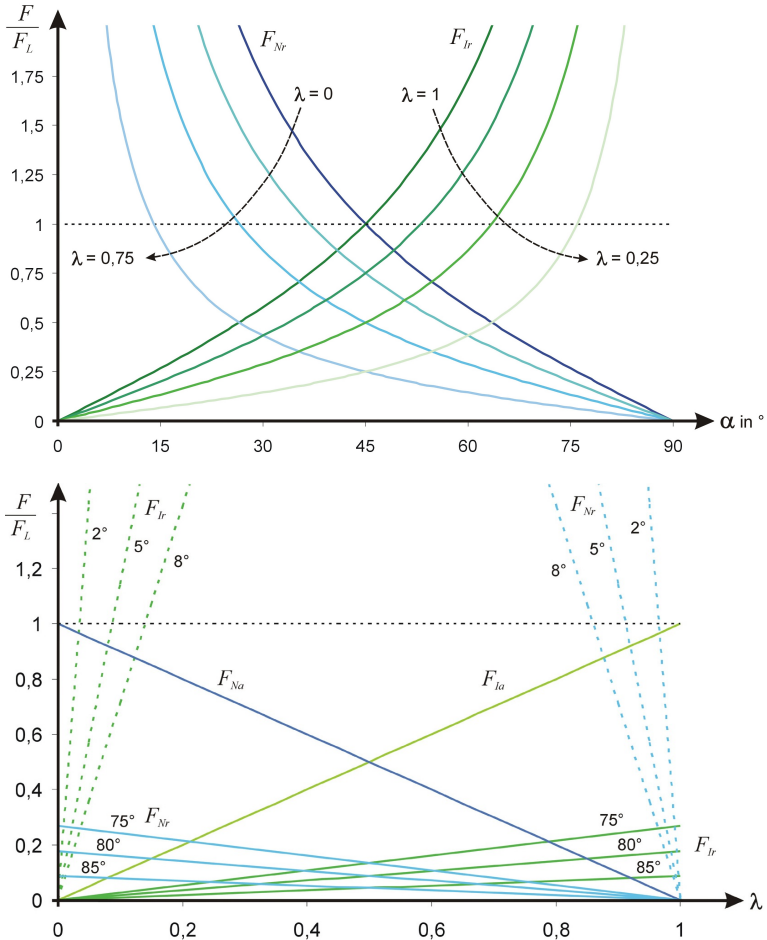


Abb. 5.9: Kräfte im IKI. Veranschaulichung der Abhängigkeit der Kräfte im Interface und im Knochen von geometrischen Verhältnissen und der Verankerungsart. **(a)** Deutliche Überhöhung der radialen Kraftwirkung F_{Nr} bei *press-fit* ($\lambda = 0$) bei geringem Verjüngungswinkel α des Schaftdesigns. Diagramm **(b)** veranschaulicht die vorrangige Abhängigkeit von den geometrischen Verhältnissen. Dies wird verstärkt dadurch, dass entgegen der vereinfachten Betrachtung λ von α abhängig ist. Im Interface wirkende Reibkräfte stellen diesen funktionellen Zusammenhang her, der umso ausgeprägter ist, je größer α ist.

Kapitel 6

Optimierungspotentiale und deren Umsetzung im Implantatdesign

Im vergangenen Kapitel konnte der Zusammenhang zwischen den physiologischen Grundlagen des Knochengewebes und ihrer Bedeutung für die Interaktion mit technischen Fremdkörpern aufgezeigt werden. Insbesondere die Relevanz der Regenerationsfähigkeit für die zügige, knöcherne Integration wurde wegen der bestehenden Analogie zur Frakturheilung herausgearbeitet. Ebenso wurde die Bedeutung der Anpassungsfähigkeit des Knochens an veränderte mechanische Umgebungsbedingungen für die erfolgreiche, dauerhafte Verankerung von lasttragenden Implantaten hervorgehoben.

Folgende Kapitel sollen nun dazu dienen, die sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Implantatentwicklung aufzuzeigen und einzelne Designmerkmale auszuarbeiten. Kapitel 6.1 dient dabei der Extraktion spezieller, mechanischer Aspekte einschließlich ihrer physiologischen Hintergründe, funktionellen Zusammenhänge und Auswirkungen. In Kapitel 6.2 werden diese gebündelt, ihre Korrelationen aufgezeigt und in schematisch veranschaulichte Designmerkmale überführt. Die angefertigten Prinzipskizzen stellen beispielhafte Lösungsansätze dar, die als Grundlage und Inspiration des weiteren konstruktiven Entwicklungsprozesses dienen sollen.

Die aufgezeigten Prinzipien haben in ihrer verallgemeinerten Form Gültigkeit für alle lasttragenden Implantate. Ihre konkrete Umsetzung hat sich an der Biomechanik des als Implantatbett dienenden Knochengewebes zu orientieren. Wegen der komplexen biomechanischen Verhältnisse, die der proximale Femur wegen seiner hohen mechanischen Belastung aufweist, wurden die ausgearbeiteten Optimierungspotentiale auf diese Situation angewendet.

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Nach erfolgter Implantation lassen sich die ergebenden, funktionellen Zusammenhänge zeitlich in drei wesentliche Abschnitte untergliedern. Von grundlegender Bedeutung ist die vorhandene Primärstabilität des Implantates, welche vom Beginn der ersten postoperativen Belastung gewährleistet sein muss. Da heutzutage eine unmittelbare, schmerzadaptive Belastung der betroffenen Gliedmaße klinischer Standard ist (und zudem Muskelkräfte wie nachgewiesen einen signifikanten Einfluss haben), muss das Implantatdesign praktisch einen festen Sitz direkt in Anschluss an die Operation gewährleisten. Langwierige Heilungsvorgänge scheiden daher für die postoperative Fixierung aus.

Zeitlich gesehen schließt sich daran eine Spanne von Tagen bis wenigen Wochen an, die primär entscheidend ist für die erfolgreiche Osseointegration des Implantates. Wie bereits in Kapitel 5.1.4 (S. 103) hervorgehoben wurde, spielen dabei Prozesse der Gewebedifferenzierung und der Frakturheilung eine entscheidende Rolle.

6.1.1 Konsequenzen aus der Gewebedifferenzierung

Aus den derzeit gültigen, in Kapitel 2.1.1 (S. 6) vorgestellten Hypothesen zur Gewebedifferenzierung können somit Forderungen an die Implantatentwicklung abgeleitet werden. Sowohl aus dem Schema von CLAES *et al.* (Abb. 2.4, S. 16) als auch aus dem von CARTER *et al.* (Abb. 2.3, S. 15) wird ersichtlich, dass auf die Zellgeometrie verzerrend wirkende Dehnungen nachteilig für die Bildung knöcherner Gewebe sind. Im IKI muss deshalb, u. a. durch entsprechende Wahl der Makrogeometrie, dafür Sorge getragen werden, dass Scherspannungen und resultierende Scherbewegungen minimiert werden.

Aus dem lokalen Spannungstensor $\underline{\mathbf{S}}$ nach Gleichung 2.1 ergibt sich somit die Forderung nach $\tau_{ij} \rightarrow 0$ und die Wirkung auftretender Kräfte in Form von Normalspannungen σ_i . Durch das wässrige Milieu im IKI und die isotrope Kraftwirkung des Druckes in komprimierten Flüssigkeiten gilt: $\sigma_x \approx \sigma_y \approx \sigma_z \approx \sigma_{hyd}$.

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Aus der Proportionalität der deviatorischen Vergleichsspannung τ_{dev} zu J_2 des Spannungsdeviators nach Gleichung 2.11 resultiert aus $\tau_{dev} \rightarrow 0$ und der paarweisen Subtraktion annähernd gleich großer Normalspannungen, dass sich die deviatorische Schubspannung minimiert und dadurch ebenso die isochoren Verzerrungen (*distortional strains*). Das führt dazu, dass entsprechend Abbildung 6.1 die mechanischen Bedingungen der Gewebedifferenzierung in die Zone knöcherner Gewebeausbildung verlagert werden (dunkelgrüner Pfeil). Die farbliche Hinterlegung in Gleichung 6.1 und in Abbildung 6.1 veranschaulichen den Zusammenhang.

$$\underline{\underline{S}} = \begin{pmatrix} \sigma_x & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \sigma_y & \tau_{yz} \\ \tau_{zy} & \tau_{zy} & \sigma_z \end{pmatrix} \quad (6.1)$$

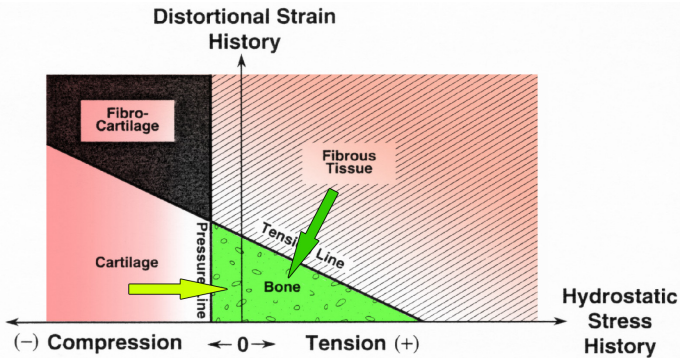


Abb. 6.1: Optimierte mechanische Bedingungen im IKI. [nach CARTER und BEAUPRÉ 2001, S. 166] Mittels geeigneter, konstruktiver Gestaltung der krafteinleitenden Flächen können optimale mechanische Bedingungen für die Ausdifferenzierung knöcherner Gewebe geschaffen werden, was die Osseointegration fördert und verbessert. Die konstruktive Vermeidung von deviatorischen Schubspannungen verlagert die mechanischen Bedingungen in den Bereich der Knochenbildung und die Ausbildung bindegewebiger Umkapselung wird vermieden (dunkelgrüner Pfeil). Durch ausreichend große Auslegung der Krafteinleitungsflächen können Spannungsverhältnisse im IKI rechts der *pressure line* erreicht werden (hellgrüner Pfeil).

In der praktischen Umsetzung bedeutet dies eine derartige Gestaltung der Kontaktflächen zwischen Implantat und Knochen, dass vorrangig Druckkräfte und nur minimale Scherkräfte übertragen werden. Konstruktiv leitet sich daraus die Forderung ab, dass der Winkel δ zwischen Normalenvektor \vec{n}_k der einzelnen Kontaktfläche (Krafteinleitungsfläche) und der Richtung der Kraftwirkung \vec{F} möglichst klein zu gestalten ist.

Diese Forderung steht in Übereinstimmung mit den experimentell ermittelten Bedingungen an die Einheilung lasttragender Implantate. Diese ergaben ebenfalls die Forderung nach einer kraftflussorientierten (longitudinale) Ausrichtung der Implantatoberfläche und die damit verbundene Reduzierung der Scherbeanspruchung im Interface [CLARK *et al.* 2005; LEE 1990; MORSCHER 1998; QIN *et al.* 1996; STANFORD 1999].

Ergänzend dazu leitet sich aus Abbildung 6.1 sowie den Ausführungen Kapitel 2.1.1 ab, dass zu hohe, lokale Druckbelastungen ebenso die Ausbildung knöcherner Gewebe einschließlich deren Erhalt verhindern können (hellgrüner Pfeil). Dafür sprechen z. B. atrophische Umbauprozesse unterhalb des Kragens einiger herkömmlicher Prothesenmodelle [HEGELMAIER, pers. Mitteilung]. Der funktionelle Hintergrund ist dabei in der lokalen Überbelastung des Knochengewebes auf Grund der geringen Fläche der Krafteinleitung zu sehen. Die Forderung an das Implantatdesign erweitern sich dadurch zu:

- ⇒ longitudinal ausgerichtete Krafteinleitungsflächen
- ⇒ Reduzierung von Scherbewegungen im IKI
- ⇒ große, krafteinleitende Oberfläche

6.1.2 Konsequenzen aus der Frakturspaltheilung

Zu einem analogen Ergebnis kommt man, wenn man die in Kapitel 2.2 zusammengestellten Erkenntnisse zu den mechanischen Bedingungen bei der Frakturheilung auswertet. Aus ihnen wird ebenfalls ersichtlich, dass Scherbewegungen zwischen Fragmenten die Knochenheilung nachteilig beeinflussen (siehe S. 37). Wegen der analog geltenden Gesetzmäßigkeiten im Frakturspalt und im IKI ergeben sich dar-

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

aus identische Forderungen an die lasttragenden Kontaktflächen des IKVs.

Die Notwendigkeit der Verminderung von Scherkräften und demzufolge die vorrangige Übertragung von Druckkräften durch den Spalt der Knochenheilung (Abb. 6.2 a) resultiert in einem zu minimierenden Kontaktflächenwinkel δ . Ist die wesentliche Frakturfläche nicht in Richtung der dominierenden Kraftwirkung ausgerichtet, kann diese – durch aufgebrachte Vorspannungen oder Zwangskräfte erzeugende Fixierungen – umgeleitet werden [siehe MORSCHER 1998]. Dieses Konzept kommt bei der Versorgung derartiger Fraktur zur Anwendung, wo der Frakturspaltverlauf zu hohen Scherbelastungen führen würde (Abb. 6.2 b). Durch Anwendung der verschiedenen Osteosyntheseverfahren wird der Kraftfluss so umgeleitet, dass im Frakturspalt die Heilung fördernden Druckkräfte wirken und daraus geringe und tolerable Bewegungen resultieren (Abb. 6.2 c). In Analogie dazu schreiben CARTER und GIORI [1991, S. 371] der radial wirkenden Kompression bei *press-fit*-Verankerung die Schaffung der notwendigen, mechanischen Voraussetzungen für die knöchernen Einheilung zu.

Darüber hinaus machen die vergleichenden Betrachtungen deutlich, welches Optimierungspotential die Auseinandersetzung mit Störungen des idealen Heilungsverlaufs bei Frakturen birgt (vgl. Erläuterungen zu Abb. 6.2). So wird die Entstehung sogenannter Pseudarthrosen unter anderem auf unzureichend günstige, mechanische Bedingungen zwischen den Fragmenten zurückgeführt. Bedingt durch eine zu große, mechanische Unruhe, d. h. zu große auftretende Scherkräfte im Frakturspalt, kommt es zu keiner knöchernen Überbrückung und Durchbauung des Spaltes. Stattdessen bilden sich die herrschenden Bedingungen tolerierende Gewebe wie Knorpel oder bindegewebige Strukturen. Durch die Analogie zur fehlerhaften Einheilung von Implantaten in Form bindegewebiger Einkapselung können aus der Auseinandersetzung mit Pseudarthrosen ebenfalls die Forderungen nach einem Scherspannungen und Mikrobewegungen reduzierenden IKI abgeleitet werden (siehe Abb. 6.3).

Neben dem Verständnis der Ansprüche an die mechanischen Bedingungen in Form der auftretenden Kräfte und Interfacebewegungen für die anfängliche Phase der Einheilung lassen sich aus den Erkenntnissen der Frakturheilung ebenso Schlüsse für die Defektsituation nach

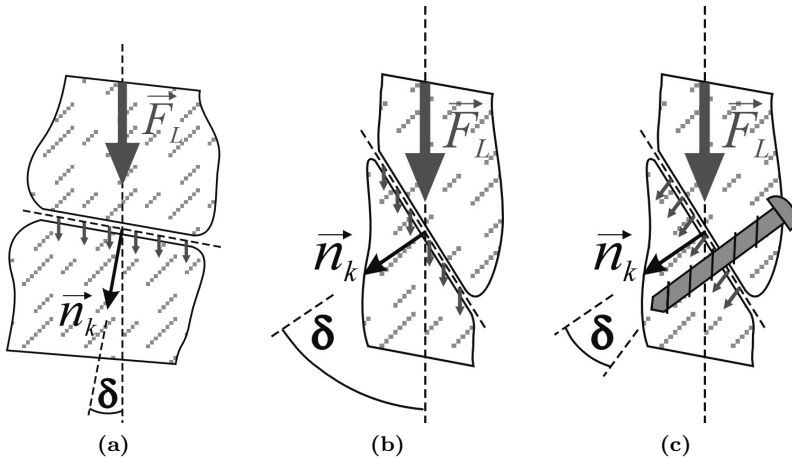


Abb. 6.2: Kraftwirkungen im Frakturspalt. Erkenntnisse der Frakturheilung, insbesondere aus den funktionellen Untersuchungen von Pseudarthrosen, können der Implantatoptimierung dienen. Im Frakturspalt wirkende Kompression (a) führt zur Kallusbildung und zu dessen anschließender, knöcherner Ausheilung. Treten im Frakturspalt unphysiologisch hohe Scherspannungen auf (b), reicht die stabilisierende Wirkung der gebildeten Zwischengewebe nicht für die knöcherne Durchbauung aus. Analog lässt sich erklären, warum um Implantate bei starken Relativbewegungen gebildete Bindegewebskapseln nicht wie der Frakturkallus verknöchern und so das Implantat fixieren. (c) Stabilisierende Osteosyntheseverfahren reduzieren zwar auch das Maß der auftretenden Scherbewegungen, verändern aber in erster Linie die dominierende Kraftwirkung hin zur Kompression.

Implantation ziehen. Aus den Erfahrungen mit verschiedenen Frakturspaltgrößen ergibt sich die Notwendigkeit, durch das Implantatdesign für eine möglichst geringe Differenz zwischen Mantel des Implantates und operativ geschaffenen knöchernen Implantatbett zu sorgen (Reparationsvolumen) [siehe auch ENGELHARDT 1983, S. 21]. Daraus folgt die Forderung nach Formschluss der beiden Verbundpartner, wie es z. B. bei Prothesen mit Press-Sitz oder mit Gewindegängen versehenen (z. B. dentalen) Implantaten der Fall ist (siehe Abb. 6.4 a, b).

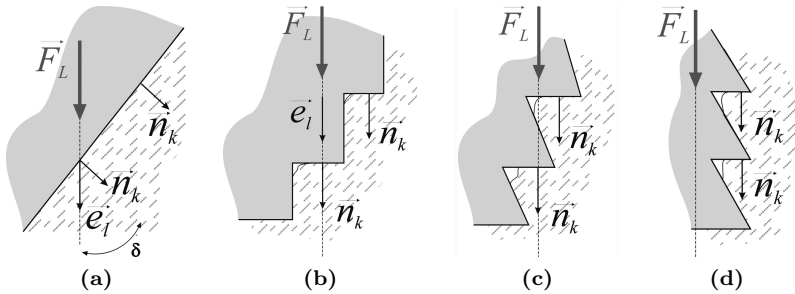


Abb. 6.3: Kraftflussorientierte Krafteinleitungsflächen. (a) Häufigste Ausrichtung der Krafteinleitungsflächen bei herkömmlichen Prothesenmodellen. Dem entgegen führt die Auseinandersetzung mit den Heilungsmechanismen knöcherner Gewebe und deren optimale Effektivität zu longitudinalen, lasttragenden Kontaktflächen (b–d). Durch Faltung der oberflächlichen Geometrie (gebrochene Oberfläche) kann dieser Forderung entsprochen und eine ebenfalls notwendige, vergrößerte funktionelle Oberfläche geschaffen werden.

Wo dies durch komplexere Geometrien, insbesondere bei Hinterschnidungen nicht gewährleistet werden kann, ist das entstehende Reparationsvolumen durch Auffüllen mit Spongiosa zu minimieren (siehe Abb. 6.4 c, d). Dieser Sachverhalt ist vor allem bei individuell gefertigten Implantatgeometrien zu beachten, die bei einheitlicher Raspelgeometrie zu einem großen Reparationsvolumen führen.

- ⇒ longitudinal ausgerichtete Krafteinleitungsflächen
- ⇒ Reduzierung von Scherbewegungen im IKI
- ⇒ kleines Reparationsvolumen durch optimalen Formschluss

6.1.3 Betrachtungen zum Verankerungsort

Nach erfolgreichem, knöchernem Einwachsen des Implantates in das operativ geschaffene Knochenbett durch die gezielte Steuerung und Stimulation der Osteoneogenese, umfasst die Langzeitstabilität die Aufrechterhaltung dieses Zustand. Dazu steht die Vermeidung bzw. Minimierung (Inhibition) von Störgrößen im Mittelpunkt. Wie in

Kapitel 6 Optimierungspotentiale für das Implantatdesign

Kapitel 5.2 (S. 106) ausgearbeitet, umfassen die zu vermeidenden aseptischen Lockerungen sowohl auftretenden Knochenschwund (den periprothetischen Knochen betreffende Erscheinungsform) als auch das langfristige Versagen der stoffschlüssigen (knöchernen) Fixierung durch lastinduzierte Mikrobewegungen (die Kontaktzone betreffend).

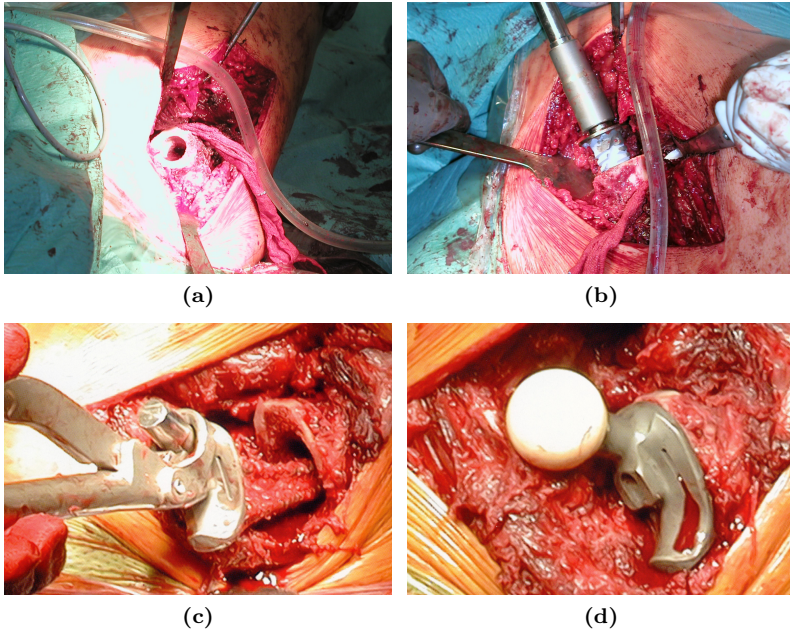


Abb. 6.4: Postoperatives Reparationsvolumen. (a, b) Minimierter Knochendefekt durch geometrische Übereinstimmung von hohlraum-schaffendem Instrumentarium und Prothesenform bei der SPIRON®-Prothese mit Gewinde [ARGE^{UPO} Medizintechnik GmbH & Co. KG, Hannover, pers. Mitteilung]. (c, d) Große (relativ zum Implantatvolumen gesehen), operativ geschaffene Defektsituation im Knochen bei der trabekulär-orientierten Hüftendoprothese nach COPF/HOLZ und anschließende Minimierung des Reparationsvolumen durch entnommene Spongiosa [BIONIC 2004, S. 55].

Aus den vereinfachten Überlegungen zum Kraftfluss im IKV und dessen Leitung durch das steifere Implantatmaterial bis zu dessen distalen Ende (vgl. Abb. 5.7) ergibt sich die bekannte Forderung

nach Proximalisierung der Krafteinleitung. In Anbetracht der in Kapitel 5.2.3 (S. 113) aufgezeigten, primären Abhängigkeit einer proximaleren und physiologischeren Belastung des Knochengewebes von der Prothesengeometrie und insbesondere der Schaftlänge folgt daraus die Verkürzung der Schaft- bzw. Prothesenlänge zur Minimierung der distalen Krafteinleitung. Bekräftigt wird diese Designänderung der Hüftendoprothesen durch die nachweislich verringerten Relativbewegungen zwischen Implantat und Knochen KOWALCZYK [2001].

Dass es sich dabei um keine neue Erkenntnis handelt, zeigen die beispielhaft aufgeführten, aktuellen Implantatentwicklungen bzw. -modelle in Abbildung 6.5 (b, c sowie e–i) auf Seite 135. Sie unterstreichen den aktuellen Trend der Hüftendoprothetik in Richtung Kurzschaft- bzw. Schenkelhalsprothesen (aktueller Überblick bei GULLOW und SCHOLZ [2007] bzw. STUKENBORG-COLSMAN [2007]).

Metaphysäre und spongiöse Verankerung

Infolgedessen kommt es zur Verlagerung des Ortes der Verankerung in die Metaphyse und somit in einen Bereich des Knochens, der einen deutlich höheren Anteil an Spongiosa aufweist, als die für die *press-fit*-Verankerung übliche Diaphyse. Diese Folge der proximaleren Implantation harmoniert mit den aus der Biomechanik der knöchernen Strukturen ableitbaren Erkenntnissen. Die in den Kapiteln 3.2 (S. 43) und 3.3 (S. 50) aufgezeigte Bedeutung der Spongiosa für die Lastverteilung, -vergleichmäßigung und Stoßdämpfung mündet ebenfalls in der Empfehlung, diese für die Implantatverankerung zu nutzen. Dies wird bekräftigt durch die Ergebnisse von STANFORD [1999, S. 90], der weniger Probleme beim Einwachsen von Implantaten beschreibt, wenn diese in trabekulärem Knochen verankert wurden.

Im Gegensatz dazu beseitigt das Design herkömmlicher Langschaftprothesen den größten Teil des spongiösen Knochens, zum einen durch die distale Resektionslinie, zum anderen durch deren massives und kompakta-orientiertes Design. Daraus folgt keine hinreichende Berücksichtigung der lasttragenden aber vor allem lastverteilenden Wirkung der Trabekelarchitektur. Die Vergleichmäßigung von Spannungen durch die knöchernen Strukturen und daraus folgend die Reduzierung von Spannungsspitzen und lokalen Überbelastungen wird

Kapitel 6 Optimierungspotentiale für das Implantatdesign



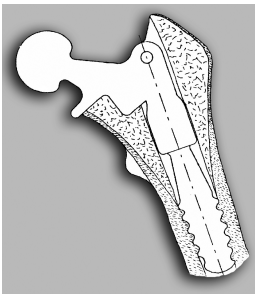
(a)



(b)



(c)



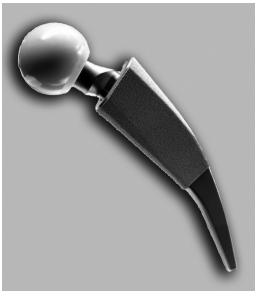
(d)



(e)



(f)



(g)



(h)



(i)

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Abb. 6.5: Übersicht Kurzschaft- und Schenkelhalsprothesen.

(a) intramedullär verschraubte Hüftprothese nach BOUSQUET und BORNAND [1983, S. 250] (b) MERION[®]-Hüftschaft der MERIOPLANT Medical GmbH, Dietmannsried [MERIOPLANT 2004] (c) SPIRON[®]-Prothese, ARGE^{UPO} Medizintechnik GmbH & Co. KG, Hannover [pers. Mitteilung] (d) Implantat mit physiologischer Kräfteinleitung (*physiologic force-transmission prosthesis*) und intramedullärer Schraube nach ENGELHARDT [1983, S. 26] (e) trabekulär-orientierte, bionische Hüftendoprothese nach COPF/HOLZ, Chendo GmbH, Saalstadt [COPF 2004b, S. 107] (f) Schenkelhals-Endoprothese CUT[®], ESKA Implants GmbH & Co., Lübeck [ESKA 2000] (g) Kurzschaftprothese Metha[®], Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen [AESCULAP 2005] (h) MAYO[®]- Hüftschaft, Zimmer Chirurgie GmbH, Kiel [HUBE *et al.* 2004] (i) PROXIMA[™] Kurzschaftprothese, DePuy Orthopädie GmbH, Kirke-Limbach [PAWLIK 2005].

von einem derartigen Prothesendesign nicht umgesetzt. Stattdessen bündeln und fokussieren die Schaftprothesen die eingeleiteten Kräfte auf wenige begrenzte Flächen (Prothesenspitze, Kragen) und führen dort zu Spannungsspitzen und Überbelastungen.

Hinzu kommt die in Kapitel 2.1.4 (S. 28) beschriebene, höhere Umbauaktivität der Spongiosa. Mit ihr geht einher eine höhere und schnellere Anpassungsfähigkeit an veränderte Lastsituationen. Damit erweist sich die Spongiosa als toleranter gegenüber unphysiologischen Belastungen aufgrund ihrer schnelleren regenerativen und reparativen Vorgänge [KALLABIS *et al.* 2003, S. 25]. Somit ist es naheliegend, in diesem Zusammenhang das regenerative Potential des Knochens und dessen immanente Anpassungsfähigkeit bestmöglichst auszuschöpfen.

Aus der Distanzierung von einer distalen und kompaktaorientierten Fixierung ergeben sich aber weitere nicht zu vernachlässigende Notwendigkeiten. So kann die Verkürzung der Implantatlänge nur mit Blick auf die auftretenden Biegekräfte und die Festigkeit des verbleibenden Knochenmantels erfolgen. Die auf das Implantat einwirkenden Muskel- und Gelenkskräfte wirken demnach genauso wie die Werkstoffparameter des Knochenmaterials reglementierend auf die Verkürzung der Endoprothesengeometrie. Die vereinfachte Schlussfolgerung „kürzer ist gleich besser“ ist somit nicht uneingeschränkt gültig (siehe dazu WIENERS *et al.* [2007], STEINHAUSER *et al.* [2006], GÖTZE *et al.* [2006] sowie ENDER *et al.* [2006]).

Kapitel 6 Optimierungspotentiale für das Implantatdesign

Unter gleichen Gesichtspunkten ist der Aspekt der Primärstabilität bei ausschließlich spongiöser Verankerung zu beachten. Hinzu kommt, dass wegen der geringeren Festigkeit der Spongiosa gegenüber der Kompakta in die trabekulären Strukturen keine so hohen Klemmkräfte eingebracht werden können. Eine ausführliche Auseinandersetzung mit den Primärstabilität erzeugenden Klemmkraften folgt in Kapitel 6.1.4. Aus diesem Zusammenhang ergibt sich ebenso die Notwendigkeit der vergrößerten, krafteinleitenden Oberfläche, um die geringeren, spongiösen Festigkeitswerte bei gleicher Last zu kompensieren.

Mit Blick auf die unterschiedliche Geschwindigkeit der Umbauvorgänge in spongiösem und kortikalem Knochen (Kap. 2.1.4, S. 28) bietet es sich an, die Lokalisation der Verankerung zeitlich zu differenzieren (siehe Abb. 6.11). Dieser Lösungsansatz berücksichtigt sowohl die notwendige Primärstabilität als auch die spongiöse Langzeitverankerung. Postoperative Stabilität kann demnach weiterhin durch Verklemmung in der Kompakta erreicht werden. Durch geeignete Auslegung des Implantatdesigns ist sicherzustellen, dass im Anschluss an die langsamen, kortikalen Anpassungsvorgänge die Spongiosa als langfristig lasttragende Struktur zur Verfügung steht. Bei entsprechender, konstruktiver Integration des Implantates in diese, ermöglichen die deutlich zügigeren Umbauvorgänge der Trabekel eine derartig ausgerichtete Implantatentwicklung.

Trabekulär-orientierte Krafteinleitung

Die weitere, konsequente Umsetzung eines an der natürlichen Knochenphysiologie orientierten Implantatdesigns ist die Auswertung der im gesunden Knochen vorgefundenen Architektur. Aus der Fähigkeit zur funktionellen Anpassung kann abgeleitet werden, dass diese die für den Knochen idealen, internen mechanischen Bedingungen widerspiegelt. So ergibt sich unter anderem aus den bekannten Gesetzmäßigkeiten (Kap. 4.2, S. 4.2), dass Knochenmaterial nur dort vorhanden ist, wo tatsächlich Kräfte auftreten bzw. die kontrollierte Leitung des Kraftflusses notwendig ist.

So spricht das Fehlen einer ausgeprägten Trabekelarchitektur im Schaftbereich dafür, dass dort eine gezielte Kraftleitung wie im Hals-

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

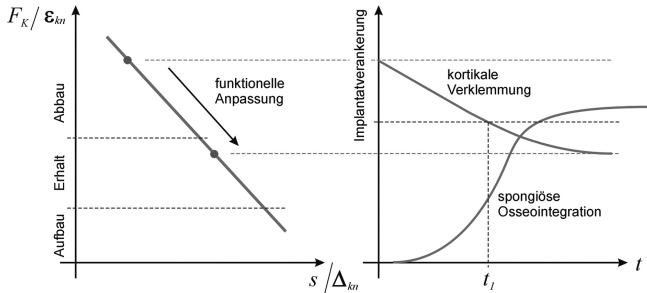


Abb. 6.6: Zeitlich differenzierte Implantatverankerung. Lokale Überbelastung des kortikalen Knochens führt infolge der funktionellen Anpassung zu Knochenabbau. Durch das zurückweichende Implantatbett (Δs) verschiebt sich der Arbeitspunkt auf der Kraft-Weg-Kennlinie des Federelements bzw. der *press-fit*-Verankerung in einen physiologischen Bereich des Knochenerhalts. Zügigere, spongiöse Umbauvorgänge führen in der Zeit der ausreichenden Implantatfixierung durch die Verklemmung (bis zum Zeitpunkt t_1) zu einer lasttragenden Osseointegration des Implantates, sodass über den gesamten Zeitverlauf ausreichende Stabilität gewährleistet ist.

bereich des Femurs nicht mehr notwendig ist [Hegelmaier, pers. Mitteilung]; d. h. diese bereits vollständig axial erfolgt. Für das Implantatdesign ergibt sich daraus im Umkehrschluss die Empfehlung, dass eine Axialisierung der eingeleiteten Kräfte bis zu diesen distalen Strukturen erfolgt sein sollte.

Ebenso lässt sich aus den vorhandenen, trabekulären Strukturen der physiologische Kraftfluss ableiten. Wegen der Zielsetzung eines, diese natürlichen Verhältnisse im Knochen bestmöglichst wiederherstellenden, künstlichen Kraftflusses nach Implantation, sollten diese als Richtlinie für das Implantatdesign dienen. Nur so lassen sich die natürlichen, regenerative und reparativen Vorgänge bestmöglichst für die frühzeitige Einheilung und die Dauerfestigkeit nutzen.

In einer ersten Näherung ergeben sich aus den im proximalen Femur herrschenden Dichteverteilungen zwei primär lasttragende Zonen der Knochenarchitektur – die bereits beschriebenen Gruppen der Druck- und Zugtrabekel. Bei Beachtung und Zielsetzung einer physiologischen Krafteinleitung resultieren daraus zwei Bereiche der vorrangigen Implantatverankerung (siehe dazu Abb. 6.7).

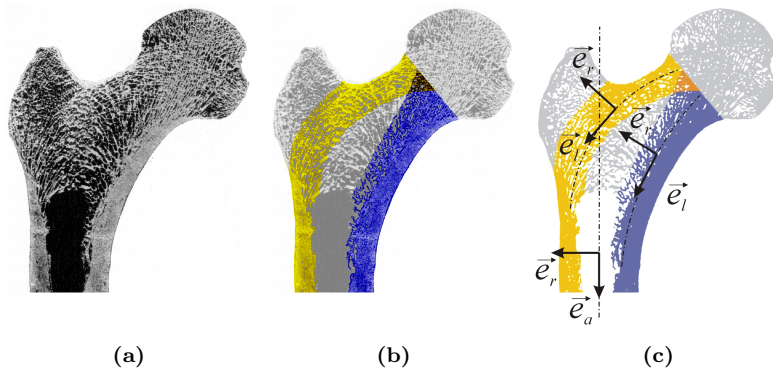


Abb. 6.7: Verankerungszonen im proximalen Femur. Beachtung des natürlichen Kraftflusses im Femur für die Konzeptionierung des Implantatdesigns. Aus der natürlichen Kraftleitung in den stark kalzifizierten Zonen ergeben sich die vorrangigen Verankerungszonen für das Implantat (a). Blau eingefärbt – Bereich der Drucktrabekel und des Kalkars als lasttragendes Implantatbett. Gelb eingefärbt – der Bereich der Zugtrabekel (b). Orientierung der Kräfteinleitungsflächen am natürlichen Kraftfluss. Der dadurch definierte Einheitsvektor \vec{e}_t zeigt in Richtung der vorrangigen Kraftwirkung und variiert daher in Abhängigkeit von der Lokalisation im Knochen (c). Für den Schaftbereich ergibt sich daraus die Forderung nach Axialisierung des künstlichen Kraftflusses.

In einem zweiten Näherungsschritt lässt sich neben dem Ort der primären Kraftwirkung ebenso deren vorrangige Richtung aus den beschriebenen Strukturmerkmalen des Knochens ableiten. Diese umfassen insbesondere die Orientierung der Osteone (siehe Kap. 2.1.4, S. 28), die Faserverläufe in der Knochenmatrix sowie den Verlauf der Trabekel (Kap. 3.2, S. 43) und der trabekulären Röhrensysteme (Kap. 3.3, S. 50). Unter Berücksichtigung der in Kapitel 4.1.2 (S. 67) nachgewiesenen, trajektoriiellen Orientierung der Trabekel definiert die Ausrichtung der Strukturmerkmale des Knochens somit die Richtung des natürlichen Belastungsverlaufes.

Dieser bildet die Grundlage des für die weiteren Beschreibungen notwendigen Koordinatensystems, dessen primär relevante Richtung \vec{e}_t somit diese funktionelle Besonderheit widerspiegelt (vgl. Abb. 3.3, S. 46 und 3.5, S. 47). In Anlehnung an den längsgerichteten Ver-

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

lauf der lasttragenden Strukturen im Knochen wird allgemein von longitudinaler Richtung gesprochen, die im proximalen Bereich am Verlauf der Haupttrabekelsysteme orientiert ist. Im weiteren, distalen Verlauf geht \vec{e}_l folglich in die axiale Richtung \vec{e}_a des Schaftes über. Rechtwinklig dazu, in die Peripherie des Knochens weisend, wird wie bereits bei der Diskussion der Kräfte im Schaft, der radial gerichtete Einheitsvektor \vec{e}_r definiert (siehe Abb. 6.7c). Die dritte Komponente der gewählten Zylinderkoordinaten wird wegen der Verwendung von Schnittdarstellungen sowie der Rotationssymmetrie im Schaftbereich vernachlässigt.

Aus den Betrachtungen zum Verankerungsort und deren Folgen, die aus Erkenntnissen über das *stress shielding* und der Knochenphysiologie folgen, können zusammenfassend folgende Konsequenzen bzw. Forderungen an das Implantatdesign abgeleitet werden:

- ⇒ metaphysäre Verankerung
- ⇒ spongiöse (Langzeit-)Verankerung
- ⇒ große, krafteinleitende Oberfläche
- ⇒ trabekulär-orientierte Verankerung
- ⇒ longitudinale Krafteinleitung

6.1.4 Physiologische Krafteinleitung

Aus den bisher durchgeführten Betrachtungen zum *stress shielding* als Teil der zu vermeidenden aseptischen Lockerungen wurde bereits ersichtlich, dass der periprothetische Knochenschwund in erster Linie eine Folge unphysiologischer Krafteinleitung ist. Einzelne Geometrie- bzw. Werkstoffparameter sollten daher nur mit Vorsicht isoliert und als eigenständige Einflussgröße betrachtet werden.

Dennoch wird im Folgenden, basierend auf den Betrachtungen zu den verschiedenen Verankerungsarten (S. 118), das Hauptaugenmerk auf die Kraftwirkungen gelegt, die aus der geometrischen Gestaltung der Krafteinleitungsflächen zwischen Implantat und Knochen resultieren. Diesen wurde insbesondere im Zusammenhang mit dem weitverbreiteten Konzept des Press-Sitzes von Implantaten eine unphy-

siologisch hohe Wirkung auf das umliegende Knochengewebe nachgewiesen (Abb. 5.8).

Ausrichtung der Kontaktflächen

Da die für die unphysiologischen Kraftwirkungen relevanten, radialen Komponenten der Kräfte eine nichtlineare Abhängigkeit vom Verjüngungswinkel α der konischen Schaftform haben, bietet sich $\alpha \rightarrow 90^\circ$ als konstruktive Verbesserung der Krafteinleitung an (Abb. 6.8). Für große Winkel α ist allerdings die Betrachtung der gesamten Prothesengeometrie wegen des begrenzten Durchmessers der Diaphyse nicht mehr sinnvoll. Darum wird stattdessen auf die Betrachtung von lokal begrenzten Kontaktstellen zwischen Implantat und Knochen übergegangen. Da die im Folgenden aufgezeigten, funktionellen Zusammenhänge der Krafteinleitung und der Wirkung im umliegenden Knochen nicht auf den Schaft begrenzt sind, wird an geeigneter Stelle statt α der Winkel δ zur Beschreibung des Sachverhaltes herangezogen. Aus der Beschreibung der Richtung der primären Kraftwirkung durch \vec{e}_l und des für den Schaftbereich geltenden Zusammenhangs $\vec{e}_l \rightarrow \vec{e}_a$, ergibt sich daraus für δ die Bestimmungsgleichung 6.2 (siehe Abb. 6.9). Umgekehrt lassen sich damit die bisherigen diaphysären Betrachtungen zu den Krafteinleitungsflächen auf den metaphysären Bereich übertragen.

$$\delta = 90^\circ - \alpha \quad (6.2)$$

Durch die Axialisierung der Ausrichtung der Krafteinleitungsflächen im Schaftbereich ($\alpha \rightarrow 90^\circ$, bzw. verallgemeinert die longitudinale Realisierung $\delta \rightarrow 0^\circ$) werden unphysiologische, radiale Komponenten der auftretenden Normalkräfte minimiert. Die verbleibenden, longitudinalen Anteile führen gleichzeitig zur Erzeugung von vorrangig Druckkräften im Interface, was den bereits in Kapitel 6.1.1 und 6.1.2 abgeleiteten Forderungen entspricht und diese somit ebenfalls erfüllt. Im Zusammenhang mit deren Umsetzung ist insbesondere auf die Analogie zu Abbildung 6.3 verwiesen.

Mit Blick auf die resultierenden Radialkomponenten der im Interface wirkenden Kräfte ergibt sich aus analogen, theoretischen Überle-

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

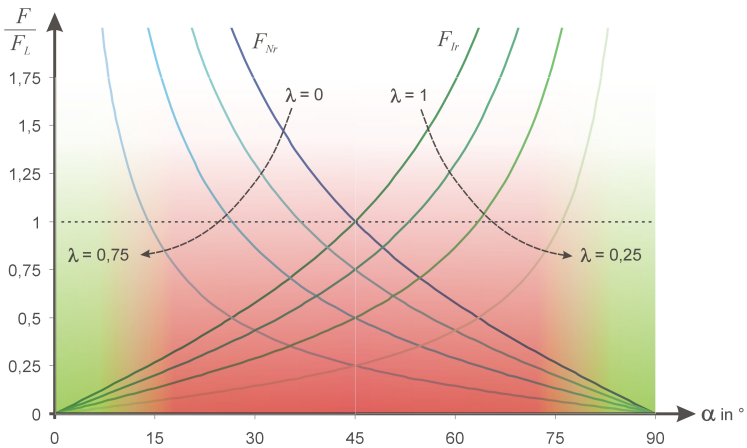


Abb. 6.8: Physiologische Kräfteinleitung. Unphysiologische Überhöhung der Kraftwirkungen im periprothetischen Knochen infolge radialer Komponenten der für die Fixierung notwendigen Kräfte. Notwendig ist daher die konstruktive Schaffung von axialen Kräfteinleitungsflächen ($\alpha \rightarrow 90^\circ$; rechte, grüne Zone) bei primärer Kraftwirkung normal zur Implantatoberfläche. Für radiale Kontaktflächen muss ein hohes Maß an Osseointegration gefördert werden, um unphysiologische Belastungen zu minimieren ($\alpha \rightarrow 0^\circ$; linke, grüne Zone).

gungen, dass eine die Anhaftung fördernde Beschichtung bzw. Oberflächenstrukturierung auf longitudinalen Flächen nachteilig ist. Praktisch relativiert sich diese Einschränkung durch zwei Faktoren:

Erstens wird bei großem Winkel α die Last in erster Linie durch die Normalkraft kompensiert, so dass daraus folgt, dass \vec{F}_I nahe null und damit ebenso ihre radiale Komponente. Die nachteilige Wirkung auf den umliegenden Knochen sowie die aus \vec{F}_I resultierenden Scherbewegungen im Interface sind demnach gering. Daraus wird aber ebenso die einschränkende Tatsache für die theoretischen Extremwertbetrachtungen ersichtlich. Im Gegensatz zu kleinen Winkeln α gelten die vereinfachten Annahmen für λ nur sehr eingeschränkt. Vielmehr gilt zunehmend $\lambda = f(\alpha)$. Diese Tatsache ist vor allem auf die Wirkung der Reibkräfte zurückzuführen, die einen funktionellen Zusammenhang zwischen Normalkräften und Interfacekräften herstellen.

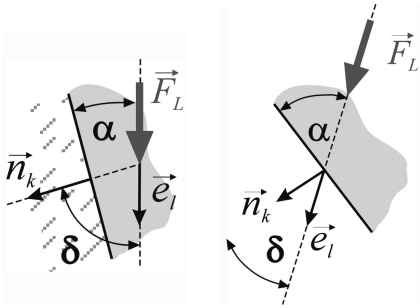


Abb. 6.9: Winkelbeziehungen im IKI. (links) Definition von δ , als Winkel zwischen Kraftflussrichtung \vec{e}_l und Normalenvektor \vec{n}_k der Krafteinleitungsfläche. Die für den Schaftbereich abgeleiteten, geometrischen Forderungen für α können analog durch δ beschrieben werden (rechts) und sind daher auf alle Krafteinleitungsflächen Knochen anwendbar.

Zweitens lassen sich die mechanischen Bedingungen im Interface, wie in Kapitel 5.1.4 (S. 103) aufgezeigt, nicht auf einzelne Aspekte reduzieren. Insbesondere der Zusammenhang zwischen Oberflächentopologie, auftretenden Scherkräften und Mikrobewegungen ist relevant, da die lokale Belastungssituation nicht ohne die globalen, auf die gesamte Implantatgeometrie wirkenden Kräfteverhältnisse betrachtet werden kann. Daraus folgen zusätzliche, keiner direkten Vorzugsrichtung zuordenbare Kraftwirkungen im Interface. Durch Verzicht auf Oberflächenmodifikation bei longitudinal ausgerichteten Krafteinleitungsflächen würden zwar, wie aus den idealisierten Ausführungen folgend, die negative Wirkung radialer, primär aus der Last folgender Kräfte minimiert. Allerdings stehen derartige Oberflächenstrukturen nicht in Form von Verblockungen und Oberflächenrauigkeiten (Formschluss) bzw. Verwachsungen fördernd (Stoffschluss) zur Verfügung, um die diffus eingeleiteten Mikrobewegungen im Interface zu minimieren.

Dort wo radial ausgerichtete Krafteinleitungsflächen nicht vermieden werden können, d. h. $\delta \gg 0^\circ$ gilt, verdeutlichen die Abbildungen 5.9 (S. 124) bzw. 6.8 die sich daraus ergebenden Forderungen. Zur Vermeidung unphysiologisch hoher Belastungen des Knochens durch Radialkräfte ergibt sich die Notwendigkeit, dass die wirkende Interfacebelastung durch die axiale Komponente der Interfacekraft F_I kompensiert werden muss. Es ist demnach ein derartiges Implantatdesign zu erstreben, bei dem eine belastungsstabile Haftung des Knochens an der Implantatoberfläche mit Beginn der ersten postope-

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

rativen Belastung erzielt ist. Da langwierige, regenerative Prozesse wie z. B. Osseointegration nicht in Frage kommen, erlangt die Problematik der Primärstabilität in diesem Zusammenhang eine zentrale Bedeutung. Daraus resultiert die konstruktive sowie intraoperative Schaffung eines kraftübertragenden und bewegungsarmen IKVs.

Realisierung der Primärstabilität

Als prinzipielle Lösungsansätze stehen kraft-, form- und stoffschlüssige Verbindungen zur Verfügung. Letztere beinhalten den in den letzten Jahrzehnten, seit seiner Einführung Anfang der 60er Jahre durch CHARNLEY, die Endoprothetik dominierende Knochenzement. Des Weiteren sind andersartige, biokompatible und eventuell resorbierbare Klebstoffe denkbar.

Alle weiteren bekannten stoffschlüssigen Verbindungen haben den Nachteil, dass sie letztlich auf der knöchernen Integration basieren und daher ihre Festigkeit erst im Anschluss an einen biologischen Heilungsprozess erreicht wird. Dazu zählen bioaktive Beschichtungen, wie z. B. die in Kapitel 5.1.3 (S. 98) ausführlich behandelten HA-Beschichtungen, sowie spezielle Polymerfilme zur Funktionalisierung der Implantatoberfläche. Darunter versteht man die Beschichtung mit Proteinen, die das Anwachsen begünstigenden, sowie die Integration von Signalmolekülen und Wachstumsfaktoren in die Implantatoberfläche [LENARZ und HA FERKAMP 2005]. Das entspricht dem biochemischen Ansatz zur Umsetzung des Konzepts der geleiteten Osteoneogenese. Wegen dem beschriebenen Nachteil muss Primärstabilität daher aber erst durch andere Mechanismen erreicht werden, weshalb derartige Verbindungen nur für die Dauerstabilität in Betracht kommen.

Bereits im Zusammenhang mit der Forderung nach einem minimalen Reparationsvolumen waren Betrachtungen zum Formschluss aufgeführt worden. In Anbetracht der zu erzielenden Primärstabilität spielt Formschluss bei herkömmlichen Prothesenformen vor allem in Blick auf die Rotationstabilität eine Rolle.

Wichtig ist unter diesem Gesichtspunkt die Wahrung der Explantierbarkeit des Implantates da septische, also entzündungsbedingte Lockerungen nicht auszuschließen sind. Hinterschneidungen und

stark strukturierte Oberflächenstrukturen sind daher kritisch zu bedenken. Konstruktive Alternativen bieten bewegliche Segmente des Implantates, die durch gezielte Rückstellbewegungen eine Explantation ermöglichen. In diesem Zusammenhang sei auf den Einsatz von Formgedächtniswerkstoffen verwiesen.

Ebenso denkbar ist die konstruktive Umsetzung der Vorgabe der Reproduzierbarkeit von Implantations- und Explantationsweg. Unter diesem Gesichtspunkt bieten sich spiralförmige Strukturen oder Gewindegänge an. Bei Letzteren ist die Rotationsstabilität durch zusätzliche Maßnahmen sicher zustellen.

Unter die kraftschlüssigen Verbindungen fällt der bereits etablierte *press-fit*, bei dem, wie aufgezeigt, durch Verkeilen in einer vorgefertigten Knochenaussparung, die Primärstabilität garantierende Normalkräfte erzeugt werden. Reibkräfte sowie Verblockungen und Verzahnungen einer grob strukturierten Oberfläche werden dabei genutzt, um die notwendigen Rahmenbedingungen für die knöcherne Integration (Osseointegration) zu erzeugen. Somit ist es bei dieser Verankerung ebenso das Bestreben für die Dauerfestigkeit auf Stoffschluss überzugehen.

Proximale Platte und Mehrkomponentendesign

Logisch Konsequenz einer weiter geführten Forderung nach physiologischer Krafteinleitung ist die Gestaltung der Endprothese mit einer proximalen Platte. Dieses Gestaltungsmerkmal findet man bei einigen der herkömmlichen Modelle in Form eines Kragens (siehe Abb. 6.5 c–e). Die funktionelle Begründung liegt in der Anwendung des diskutierten Kontaktwinkels δ auf diesen Abschnitt der Prothesengeometrie. So bietet sich proximal die Möglichkeit einer großflächigen, longitudinalen Krafteinleitung, die nach DORR [1994, S. 51] die Knochenqualität und -quantität verbessert.

Die proximale Platte muss dabei nicht zwingend stoffschlüssig mit dem Prothesenkörper verbunden sein. Ebenso ist eine intraoperative Montage möglich, so dass das letzte Implantat aus mehreren Einzelteilen (Komponenten) gefertigt werden kann. Dies bietet bessere Möglichkeiten die primären Verankerungszonen zu nutzen, bei gleichzeitiger Beachtung der Explantierbarkeit (vgl. Abb. 6.19).

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Das geläufige Gegenargument bezieht sich auf die durch den Kragen verhinderten Setzbewegungen der Endoprothesen. Diese dienen dazu, Fertigungstoleranzen beim Raspeln der Knochenhöhle auszugleichen bzw. ein Zurückweichen des Knochenbetts infolge von atrophischen Umbauprozessen des Knochens auszugleichen. Hinzu kommt, dass aus mechanischer Sicht eine Verwendung von *press-fit* und Kragen nachteilig ist. Durch deren Kombination ist die Körperpaarung aus Prothesengeometrie und Knochenhöhle überbestimmt, woraus die exakte Positionierung verhindernde Zwangskräfte oder unzureichender Formschluss resultieren [GESE 1992].

Dieses Argument verliert seine Gültigkeit, wenn die Klemmung nicht durch die Lastkräfte erzeugt wird, sondern durch ein zusätzliches Stellelement. In diesem Fall spricht die geometrische Paarung nicht gegen die Auflage der Prothese auf der Resektionsebene. Nach Einführen der Prothese in die Knochenhöhle bis zur Auflage der Druckplatte kann durch Auslösen der Klemmbewegung die Lage fixiert werden. Ein anschließendes Setzen der Prothese ist nicht notwendig.

6.1.5 Das Konzept der funktionellen Trennung

Damit Osseointegration als Ziel zementfreier Implantatentwicklung zu realisieren ist [MORSCHER 1998], muss eine zukunftsweisende Implantatentwicklung folglich sowohl die Aspekte der physiologischen Krafteinleitung berücksichtigen, als auch den mechanischen Ansprüchen der Interfaceprozesse gerecht werden. Es können daher nur Lösungsansätze weiter verfolgt werden, die die vermeindlich gegenläufigen Forderungen aus Primärfestigkeit erzeugender Verklebung und axialer Lasteinleitung berücksichtigen. Konkret heißt dies, die notwendige Erzeugung einer das Interface stabilisierenden Kraft während des gesamten Heilungsprozesses *ohne* die Erzeugung unphysiologischer Kräfte in der Knochenmatrix.

Wie durch Abbildung 5.9 und die einleitenden Rechnungen gezeigt werden konnte, besteht beim bisher hauptsächlich verwendeten Konzept zur Erzeugung der notwendigen Klemmkraft (*press-fits*) ein funktioneller Zusammenhang zwischen lasttragenden Eigenschaften des Implantates (repräsentiert durch \vec{F}_L) und der Erzeugung der not-

wendigen Verankerung im Knochen (\vec{F}_K). Daraus ergibt sich, dass die unphysiologisch hohen, radialen Komponenten der wirkenden Kräfte ebenfalls von \vec{F}_K abhängig sind:

$$\begin{array}{ll} F_{Na} = f(\vec{F}_L) & \text{und damit } F_{Nr} = f(\vec{F}_L) \\ \text{bzw. } F_{Ia} = f(\vec{F}_L) & \text{und somit auch } F_{Ir} = f(\vec{F}_L) \end{array} \quad (6.3)$$

Die konstruktive Lösung des sich daraus ergebenden Konfliktes mit der Forderung nach physiologischer Krafteinleitung ist die *funktionelle Trennung* von notwendiger Klemmkraft (für die Primärstabilität) und Lasteinleitung in den Knochen (für die Funktionserfüllung). Prinzipielle Lösungsansätze dafür sind im Folgenden aufgezeigt.

Möglich ist die Realisierung der Funktionstrennung durch die Erzeugung einer zusätzlichen Kraft \vec{F}_K , die demnach nicht in Abhängigkeit von \vec{F}_L steht. Daraus folgt die Notwendigkeit des Vorhandenseins eines krafterzeugenden Elementes im oder am Implantat. Bei aktiver Krafterzeugung spricht dies für den Einsatz von Aktuatoren als Stellelemente bzw. der Verwendung von auf der Wirkung von Feldern basierenden Kraftquellen. Auch in diesem Zusammenhang sei insbesondere auf den Einsatz von Formgedächtniswerkstoffen verwiesen. Besondere Bedeutung für den Optimierungsprozess erlangt eine derartig ausgerichtete Implantatentwicklung durch die Korrelation der zusätzlichen Klemmkrafterzeugung mit der geforderten Stellbewegung im Zusammenhang mit Formschluss.

Unter passiver Krafterzeugung wird im Gegensatz dazu eine derartige Verspannung verstanden, die intraoperativ durch die Hand des Chirurgen geschieht. In diesem Zusammenhang ist die Verklebung mittels radial wirkender Backen denkbar, die analog der Wirkungsweise eines Bohrfutters die Fixierung ermöglichen. Über die bekannte Gewindesteigung des zugrunde liegenden Gewindes kann bei dosiertem Anzugsmoment die radiale Wirkung der Klemmkraft auf ein zwar funktionelles aber physiologisches Maß begrenzt bleiben. Der Kraftfluss zwischen Knochen und Implantat erfolgt dabei über axial ausgerichtete (Krafteinleitungsflächen), die notwendige Fixierung durch radial ausgerichtete Flächen zur Verklebung des Implantates im Knochen. Die Anwendung des Prinzips der funktionellen

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Trennung auf die Implantatoberfläche resultiert daher in der *lokalen Differenzierung* von Krafteinleitungs- und Verankerungsflächen.

Einen weiteren Lösungsweg zeigt der MERION®-Hüftschaft auf. Bei ihm dient das mit Übermaß gefertigte Gewinde zur Erzeugung der notwendigen primären Verankerung im Knochen [KALLABIS *et al.* 2003]. Durch entsprechende Ausrichtung der Gewindeflanken kann damit ebenfalls erreicht werden, dass die Klemmkraft nicht unphysiologisch auf den umliegenden Knochen wirkt.

Neben der vollständigen Trennung der beiden notwendigen Kraftwirkungen ist als weiterer Lösungsansatz eine teilgekoppelte Variante möglich. Dabei wird wie beim *press-fit* die auf das Implantat einwirkende Last genutzt, um die notwendige Verklebung zu erzielen. Die dabei letztendlich ausgekoppelte Klemmkraft muss aber durch geeignete Geometrie- oder Werkstoffwahl auf ein funktionelles, aber physiologisches Maß begrenzt sein.

Einen Lösungsansatz dafür bietet der Einsatz von pseudoelastischen Werkstoffen. Deren Kraft-Weg-Kennlinie erlaubt es trotz eines in einem weiten Bereich aufgeprägten Weges (induziert durch \vec{F}_L) eine konstante Kraft zu erzeugen. Bei geeigneter Wahl der Kennlinie kann die so stetig wirkende Kraft gleichfalls den geeigneten mechanischen Reiz für den Knochenerhalt darstellen. Durch dieses zusätzliche Übertragungselement wird gleichzeitig ein Feder-Dämpfer-System zwischengeschaltet, das die Auskopplung von hohen Spannungsspitzen auf die umliegende Knochenmatrix mindert (Abb. 6.10).

Bei allen Lösungsvarianten ist nicht zwingend notwendig, dass die notwendige Gesamtkraft der Primärfixierung eine einzige Ursache hat. Vielmehr kann ebenso eine Kräftesummation in Betracht kommen, mit zeitlich variierenden Anteilen der einzelnen Komponenten. Diese Überlegungen können im Zusammenhang mit dem zeitlichen Verlauf der knöchernen Einheilung gesehen werden, wie diese bereits in Abbildung 6.6 veranschaulicht wurde.

Wie diese kann ebenso die (anfänglich) notwendige Fixierung einer zeitlichen Variabilität unterliegen – dann aber in einem gegenläufigen Sinne, also einer möglichen und zulässigen Reduzierung der aufgebrachten Kraftkomponente (vgl. Abb. 6.11). Dies kann durch aktive Reduzierung der aufgebrachten Kraft durch ein entsprechend rejustiertes Aktuatormodul erfolgen. Oder unter Ausnutzung der kno-

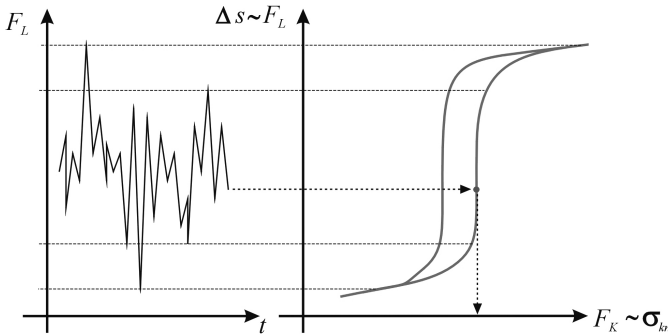


Abb. 6.10: Krafteinleitung bei pseudoelastischen Werkstoffen. Die besondere Kraft-Weg-Kennlinie pseudoelastischer Werkstoffe erlaubt eine, über weite Bereiche der äußeren Last, konstante Kraftauskopplung auf den umliegenden Knochen. Liegt diese Klemmkraft F_K im physiologischen Bereich kann sie als knochenerhaltender Stimulus dienen. Ein derartiges Koppellement zwischen Lasteinleitung und Knochen filtert Belastungsspitzen und wirkt wegen der Hysterese der Kennlinie energieverzehrend.

chenimmanenten Umbauprozesse, die bei geeigneter konstruktiver Auslegung bzw. Werkstoffwahl zum Schwinden der Wirkung der Verklebung oder des Presssitzes führen. Abbauvorgänge im Knochen infolge der lokalen, betraglich und zeitlich begrenzten Überbelastung führen zum Zurückweichen des Knochenbettes, wodurch ein verträgliches Gleichgewicht zwischen technisch aufgebrachter Klemmkraft und Widerstand des Knochens eingestellt wird (siehe auch Abb. 6.6). Die dadurch erzeugte Spannung wirkt anschließend als dauerhafter, knochenerhaltender Belastungsreiz¹.

Ebenso denkbar ist der Abbau des Implantatmaterials bei der Verwendung biodegradabler Werkstoffe [LENARZ und HAFERKAMP 2005]. Dadurch kann eine anfänglich notwendige, später aber nicht mehr funktionell sinnvolle Verankerung des Implantates sukzessive reduziert werden.

¹Eine analoge Argumentation gilt beim *press-fit* nicht. Zwar erfolgt ebenfalls ein Zurückweichen des Knochens durch Abbauvorgänge; durch das Nachsinken der Prothese stellt sich aber kein physiologisches Gleichgewicht ein.

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Im Zusammenhang mit möglichen Einsprüchen gegen den Verzicht auf eine *press-fit*-Verankerung wird an dieser Stelle der Kritik von ENGH *et al.* [1987] begegnet. Dieser beobachtete ein knöchernes Einwachsen nur bei 69% aller Schäfte ohne *press-fit*, gegenüber 93% der Endoprothesen mit derartiger Verankerung. Als zwingendes Argument für diese Form der Verklemmung können die Ergebnisse aber nicht verstanden werden. Vielmehr ist die erfolgreichere Ossifikation auf die höhere Primärstabilität letzterer Prothesenmodelle zurückzuführen, was somit wieder den Forderungen aus dieser Arbeit entspricht.

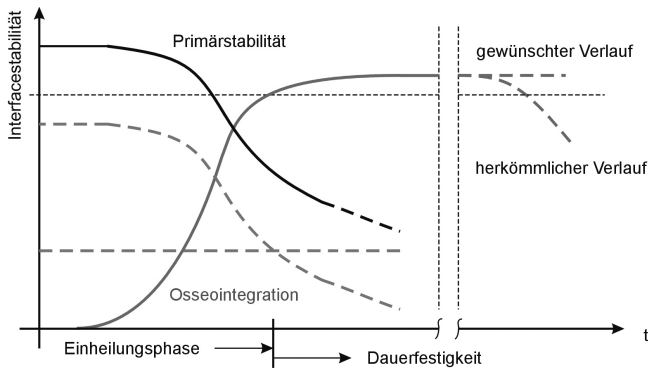


Abb. 6.11: Zeitlicher Verlauf der Implantatstabilität. Die für die postoperative Stabilität notwendige Fixierung des Implantates kann multiple Ursachen haben (gestrichelter Verlauf), die zudem in ihrem zeitlichen Verlauf variieren können. Die Gesamtstabilität muss einschließlich der zunehmenden, knöchernen Verankerung (grau) stets über der notwendigen Implantatstabilität liegen.

Aus den Betrachtungen zur physiologischen Krafteinleitung und denen zur funktionellen Trennung erhält man zusammenfassend folgende Optimierungsmöglichkeiten und Gestaltungsrichtlinien:

- ⇒ funktionelle Trennung von Last- und Klemmkraft
- ⇒ funktionelle Trennung von Krafteinleitungs- und Verankerungsflächen
- ⇒ longitudinale Krafteinleitung

6.1.6 Minimierung der Mikrobewegungen

Neben dem beschriebenen Knochenschwund wurden in Kapitel 5.2 Mikrobewegungen als zweiter wesentlicher Grund für die aseptischen Lockerungen identifiziert und ursächlich mit der Implantatsteifigkeit (Kap. 5.2.2, S. 109) und -geometrie (Kap. 5.2.3, S. 113) in Verbindung gebracht. Vor allem im Zusammenhang mit dem Kraftfluss im IKV konnten dabei geometrischen Aspekten eine wesentliche und bisher nicht ausreichend berücksichtigte Bedeutung zugeschrieben werden (siehe Abb. 5.7, S. 116). Als wesentliches Problem wurde die fehlende Verblockung von Implantat und Knochen, die Relativverschiebungen über lange Wegstrecken der meist stieligen Implantatgeometrie erlauben (siehe Abb. 6.12 a), identifiziert.

Reduzierung der freien Weglänge

Ziel muss es daher sein, die auf Seite 100 im Zusammenhang mit der Oberflächenstrukturierung aufgezeigten Möglichkeiten zur Verringerung von Mikrobewegungen auf die Implantatgeometrie zu übertragen. Dies kann durch eine gebrochene Oberflächengestalt geschehen, die zur globalen Verblockung von Knochen und Implantat führt. Durch diese Untergliederung der freien Weglänge in einzelne Abschnitte (Segmentierung) steht nicht mehr die gesamte Implantatoberfläche für die Relativverschiebungen zur Verfügung. Vielmehr werden Orte gemeinsamer Verformung geschaffen, die die Beweglichkeit des IKV sperren (Abb. 6.12 b).

Die die Relativbewegungen im IKI reduzierende Verblockung von Knochen und Implantat verbessert ebenso die Übertragung der lastbedingten Verformungen des Implantates auf die umliegende Knochenstruktur (vgl. S. 114). Die dadurch induzierten Verformungen (*strains*) der Knochenmatrix stellen den notwendigen Belastungsreiz dar, um das Maß des *strain shieldings* zu reduzieren. Infolgedessen verstärkt induzierte Flüssigkeitsströme im lakunär-canaliculären Netzwerk veranlassen das mechanoregulatorische System des Knochens (vgl. Kap. 4.3) die Knochensubstanz zwischen den Segmenten zu erhalten. Die Segmentierung der Oberflächengeometrie setzt daher die sich aus dem Wirkungsmechanismus des mechanosensorischen Systems ergebenden Forderungen an das Implantatdesign um.

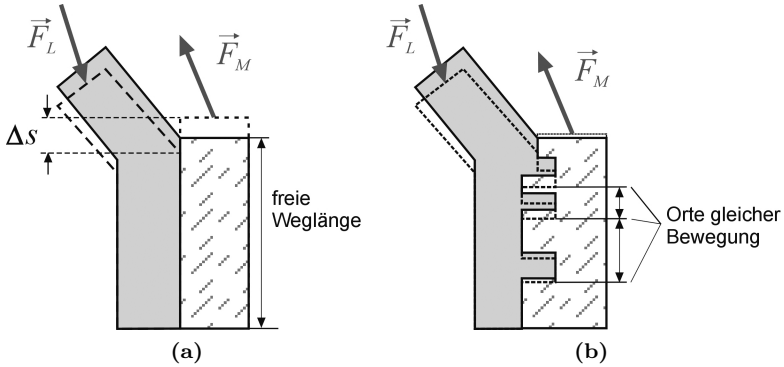


Abb. 6.12: Verblockung der Relativbewegungen. Eine gebrochene Implantatoberfläche führt zur Schaffung von Orten gemeinsamer Bewegung. D. h. für die Relativverschiebung von Knochen- und Implantatoberfläche stehen nur noch reduzierte, freie Weglängen zur Verfügung, wodurch das Maß der Bewegungen verringert wird. Ist damit den negativen Auswirkungen von Interfacebewegungen entgegen gewirkt, ist es zulässig durch Steifigkeitsreduzierung des Implantatmaterials die auftretenden Verformungen für eine physiologischer Krafteinleitung zu erhöhen. Die derart strukturierten Oberflächen dienen gleichzeitig der besseren Kraftauskopplung und einer physiologischeren Dehnungsbeanspruchung des Knochens.

In der herkömmlichen Betrachtungsweise des *stress shieldings* kann die Oberflächenvergrößerung im Sinne einer erweiterten Kraftauskopplung verstanden werden. Durch die sich dadurch ergebende, bessere Krafteinleitung in die Knochenmatrix wird Knochenatrophie durch verringerte Lastabschirmung minimiert.

Zonen erhöhter Nachgiebigkeit

Des Weiteren besteht die Möglichkeit durch gezielte Erhöhung der lokalen Nachgiebigkeit, Zonen größerer Beweglichkeit zu schaffen (im Rahmen der physiologischen Grenzen). Aus funktioneller Sicht stellen diese Bereiche stoffschlüssige Gelenke dar [siehe ZENTNER und ZIMMERMANN 1999], die dazu führen, dass in anderen Bereichen der Implantatoberfläche ein reduziertes Maß an Relativbewegungen rea-

lisiert werden kann. Da die Erfahrungen mit bisherigen Prothesensystemen zeigen, dass für eine sichere Verankerung nicht die gesamte Implantatoberfläche notwendig ist [siehe ALBREKTSSON und JOHANSSON 2001, S. 99], lassen sich dadurch Zonen der Implantatverankerung und Bereiche freigegebener Beweglichkeit definieren. Mit Blick auf das Prinzip der funktionellen Trennung können damit – bei geeigneter konstruktiver Auslegung – die Bewegungen im IKI im Bereich der Verankerungsflächen minimiert werden.

Hinzu kommt, dass Bereiche höherer Beweglichkeit zu größeren Deformationen des Implantates führen, die bei geeigneter Auskoppung die notwendigen Verformungen in der Knochenmatrix erzeugen, die funktionelle Voraussetzung für den Knochenhalt sind (siehe Kap. 4.2 und 4.3).

Funktionalisierung des Implantatvolumens

Aus der weiterführenden Abstrahierung und Verallgemeinerung des Konzepts der lokalisierten Beweglichkeit kann ein weiteres Konstruktionsprinzip im Sinne einer Implantatoptimierung abgeleitet werden. Demnach sind die Mikrobewegungen gezielt aus der Zone des direkten Implantat-Knochen-Kontaktes heraus zu verlagern. Dadurch ist nicht mehr die äußere Geometrie des Implantates für die Funktionserfüllung verantwortlich, sondern durch die Verlagerung ins Innere des Implantates dessen Werkstoffparameter.

Dazu können Domänen geringerer Steifigkeit im Inneren des Implantates geschaffen werden, die dort Zonen definierter Beweglichkeit bilden. Die durch die wirkenden Gelenkkräfte im Implantatkern erzeugten Mikrobewegungen werden somit nur begrenzt auf den mit dem Knochen in direktem Kontakt stehenden Implantatmantel übertragen. Diese Ummantelung aus steiferem Material setzt die genannten Forderungen einer Verblockung von Implantat und Knochen sowie die Realisierung geeigneter Krafteinleitungsflächen um. Dies ergänzend wirken die inneren, nachgiebigeren Strukturen minimierend auf die Relativbewegungen sowie stoßdämpfend und lastverteilend. Im übertragenen Sinne kann somit von einer funktionellen Trennung des Implantatvolumens gesprochen werden.

6.1 Analyse und Forderungen an die Implantatentwicklung

Neben der Möglichkeit, dass die Bereiche mit funktionalisierten Werkstoffen im Inneren des Implantates liegen, können diese ebenso an der Grenze zum Knochen in Form einer Vermittlerschicht lokalisiert sein. Für letzteres kommen insbesondere pseudoelastische Werkstoffe in Frage, die als elastischer Werkstoff Relativbewegungen zwischen Implantatkern und Knochen ermöglichen, ohne das die Zone des knöchernen Einwachsens Scherbeanspruchungen erfährt. Darüber hinaus ermöglicht die spezielle Kraft-Weg-Kennlinie dieser Werkstoffe die Einleitung eines definierten, mechanischen Reizes zur Knochenerhaltung in das Implantatbett (Abb. 6.10). Analog dazu ist die bei MARKAKI und CLYNE [2004, 2005] vorgestellte, bisher theoretische Verwendung einer ferromagnetischen Gitterstruktur zur Kraftauskopplung in den Knochen zu sehen.

- ⇒ gebrochene (segmentierte) Implantatoberfläche
- ⇒ Zonen erhöhter Implantatverformung
- ⇒ Zonen reduzierter Implantatsteifigkeit
- ⇒ Funktionalisierung des Implantatvolumens
- ⇒ funktionelle Trennung von Krafteinleitungs- und Verankerungsflächen

6.1.7 Betrachtungen zur Implantatsteifigkeit

Nach dieser ausführlichen Betrachtung der auftretenden Relativbewegungen kann auf die historisch älteren Überlegungen zur Anpassung der Implantatsteifigkeit zurückgekommen werden. In dieser Reihenfolge wird vermieden, nachteilige Wirkungen auf die Interfacestabilität bei Veränderungen der Implantatsteifigkeit zu vernachlässigen. Damit soll den von GESE [1992] aufgezeigten, gegenläufigen Forderungen Rechnung getragen werden (siehe S. 111).

Grundlegende Einschränkung der auf die Implantatsteifigkeit konzentrierten Optimierungsprozesse ist die Fertigung konventioneller Endoprothesen aus einem Material mit konstantem, homogenen E-Modul. Die Steifigkeit des Implantates konnte daher bisher nur durch globale E-Modul-Änderung oder durch Variationen der äußeren Geometrie eingestellt werden. Beide Ansätze sind nach Auffassung von

GESE [1992] und SIMÕES *et al.* [1998] aber nicht geeignet, den Konflikt aus der notwendigen Minimierung von stress shielding *und* Mikrobewegung zu lösen.

Als möglichen Lösungsansatz formulierte bereits 1992 GESE die weitere Optimierung durch „bereichsweise Anpassung“ der Implantatsteifigkeit [S. 141]. Bei der Entwicklung der „controlled stiffness prosthesis“ von SIMÕES *et al.* [1998] erfolgte die lokale Einstellung der Prothesensteifigkeit durch geometrische Modifikationen (Änderung des äquatorialen Flächenträgheitsmoments von proximal nach distal).

Bereichsweise angepasste Implantatsteifigkeit

Einen neuen Ansatz bieten Prothesen mit lokal einstellbarer Steifigkeit durch Modifikationen der Materialparameter. So ist es Ziel durch definiert eingestellte Porösität und Porengröße Zonen unterschiedlicher Elastizität im metallischen Werkstoff zu erzeugen [HOHENHOFF *et al.* 2005a,b].

Die Entwicklung von Lösungsansätzen für die Fertigung von Implantaten mit angepasster Elastizität (*adapted elasticity*) unter Verwendung gradueller Werkstoffe ist eng mit der Entwicklung geeigneter Fertigungsverfahren verbunden. Bei der im Laser Zentrum Hannover e.V. in Entwicklung befindlichen Technologie werden Verfahren des Laserauftragschweißens mit laserinduziertem Aufschäumen von Metallen (Titan) kombiniert. Das dem Titanpulver beigemischte Treibmittel setzt bei dessen thermischer Zersetzung Prozessgase frei, die in der entstehenden Metallschmelze gasgefüllte Bläschen bilden. Nach Erstarren der Schmelze bleiben diese als Poren zurück und reduzieren somit lokal die Steifigkeit des Werkstückes [HOHENHOFF *et al.* 2005a,b].

Durch Variation des Treibmittels konnten verschiedene, poröse Strukturen erzeugt werden. So führt Kalziumcarbonat (CaPO_3) zu schaumigen Strukturen, deren Poren geschlossen sind, d. h. nicht in Verbindung untereinander stehen (Abb. 6.13 a, b). Währenddessen zeigen mit Ammoniumhydrogencarbonat ($(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$) aufgeschäumte Schmelzen im erstarrten Zustand schwammartige Gestalt mit Verbindungskanälen zwischen den Hohlräumen (Abb. 6.13 c, d).

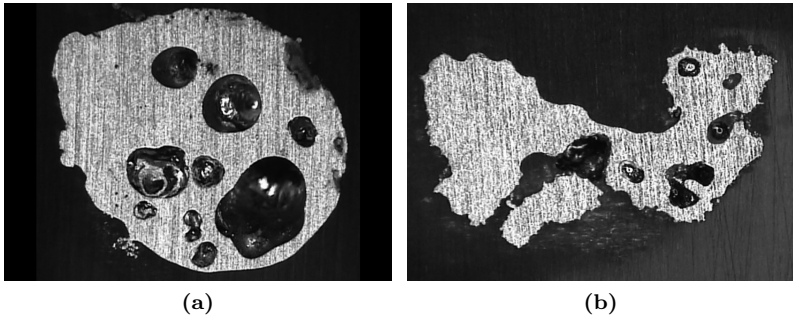


Abb. 6.13: Aufgeschäumte Titanstrukturen. [HOHENHOFF *et al.* 2005b]
(a) Mittels Kalziumcarbonat aufgeschäumte Titanprobe. Im Schlifffbild wird die poröse Struktur sichtbar. (b) Titanprobe mit Ammoniumhydrogencarbonat als Treibmittel, welches zu verbundenen Hohlräumen führt.

Diese bieten neben der reduzierten Steifigkeit, wie sie zur Minimierung des *stress shieldings* im umgebenden Knochen beiträgt, weitere Möglichkeiten zur Implantatoptimierung. Diese umfassen die bereits aufgezeigte Möglichkeit der Schaffung von Zonen definiert höherer Beweglichkeit (stoffschlüssige Gelenke) zur Reduzierung der Relativbewegungen in den Verankerungszonen. Poröse Strukturen kommen darüber hinaus als Medikamentendepos in Frage oder zur Speicherung von bioaktiven bzw. Knochenwachstum fördernden und leitenden Stoffen. Des Weiteren können sie bei oberflächlichem Einsatz als strukturierte Oberfläche das Einwachsen begünstigen und zudem wegen der höheren Nachgiebigkeit als bewegungsreduzierende Vermittlerschicht zwischen Implantatkern und Knochengewebe wirken.

Bionisch inspirierte Überlegungen

Derartig funktionalisierte Werkstoffe versprechen eine höhere mechanische Kompatibilität als herkömmliche, technische Materialien. Diese ist in ihren lokal, definiert einstellbaren Materialparametern begründet, mit denen sich Inhomogenitäten der mechanischen Eigenschaften des Implantates erzielen lassen. Dadurch erreichen solche

Kapitel 6 Optimierungspotentiale für das Implantatdesign

Werkstoffe eine größere Annäherung an die mit ihnen interagierenden, biologischen Materialien. Dies eröffnet die aufgezeigten, neuen Möglichkeiten für die *nachhaltige*, mechanische *Integrität* von Implantat und Knochengewebe und für ein kraftflussgerechtes Design [SCHILLING, pers. Mitteil.].

In einem weiteren Schritt sollten die bionisch inspirierten Gradientenwerkstoffe für die Umsetzung der anisotropen Eigenschaften biologischer Werkstoffe herangezogen werden. Durch die Schaffung steifer Verstrebungen im nachgiebigeren, aufgeschäumten Werkstoff des Implantatkerns kann, in Anlehnung an die Trabekelarchitektur, eine kontrollierte Kraftleitung erzielt werden. Dadurch bieten sich weitere Optimierungspotentiale im Gegensatz zu den bisher homogenen Implantatwerkstoffen. So kann durch das Konzept der Anisotropie z. B. die Forderung nach Axialisierung der Krafteinleitung in einem weiteren Optimierungsschritt umgesetzt werden.

Darüber hinaus bietet die Schaffung gezielter Anisotropie die Möglichkeit, den Nachteilen stoffschlüssiger Gelenke minimierend entgegen zu wirken. So führen Zonen höherer Nachgiebigkeit neben der Beweglichkeit und Elastizität in die gewünschte Vorzugsrichtung zur zusätzlichen Formänderung in einer zweiten Richtung.

Letztlich stellen derartige Entwicklungen die notwendige Voraussetzung dafür dar, die Funktionserfüllung von der Implantatgeometrie auf die Werkstoffeigenschaften zu verlagern. Dadurch wird ein weiterer Beitrag zur Realisierung eines biologisch-orientierten bzw. bionisch-inspirierten Implantatdesign geleistet [NACHTIGALL 2002].

Die sich aus den Überlegungen zur Implantatsteifigkeit und daraus resultierend zu porösen, funktionalisierten Werkstoffen ergebenden Optimierungsmöglichkeiten, lassen sich schlagwortartig zusammenfassen als:

- ⇒ Zonen reduzierter Implantatsteifigkeit
- ⇒ Zonen höherer Implantatverformung
- ⇒ Funktionalisierung des Implantatvolumens
- ⇒ Funktionalisierung des Implantatwerkstoffes

6.2 Synthese und Darstellung der Optimierungspotentiale

6.2.1 Systematik zur funktionellen Komplexität

Im Gegensatz zum implantierten, technischen Fremdkörper zeichnet sich das aufnehmende, biologische System durch eine *hohe funktionelle Integration* aus. Die Folge der großen Multifunktionalität der einzelnen Strukturen und Komponenten ist die hohe Komplexität der funktionellen Zusammenhänge. In den Kapiteln 2, 3 und 4 wurden die notwendigen physiologischen und morphologischen Grundlagen für das biologische System Knochengewebe mit besonderem Blick auf den proximalen Femur dargestellt (vgl. Abb. 6.14).

Bereits daraus wurde ersichtlich, dass einzelne Aspekte nur schwer separat betrachtet werden können. So kann die Frakturheilung nicht ohne die zugrunde liegenden Mechanismen der Gewebedifferenzierung betrachtet werden, die geprägt sind von den herrschenden mechanischen Verhältnissen. Vorgefundene, mechanische Rahmenbedingungen spiegeln Aufbau und Wirkungsweise der lasttragenden Strukturen wider, deren makroskopische Parameter durch Umbauvorgänge auf mikroskopischer Ebene eingestellt werden. Somit sind es zelluläre Prozesse, die in der lokalen Umgebung osteogenetische, reparative und adaptive Vorgänge realisieren, deren Ausprägung von den globalen, funktionellen Anforderungen an die knöcherne Struktur bestimmt ist.

Interagieren technische Systeme auf funktioneller Ebene mit biologischen Systemen, dann folgt daraus eine ebenfalls hohe Komplexität der gegenseitigen Abhängigkeiten. Der konstruktive Entwicklungsprozess basiert demnach nicht auf linearen Ursache-Folge-Beziehungen, sondern muss begünstigende Wechselwirkungen als auch negative Gegenkopplungen berücksichtigen. Folgende Ausführungen sollen daher dazu dienen, die wichtigsten Zusammenhänge zwischen den identifizierten Optimierungspotentialen aufzuzeigen, um den zukünftigen, konstruktiven Entwicklungsprozess mit einer Systematik der vernetzten Abhängigkeiten zu unterlegen.

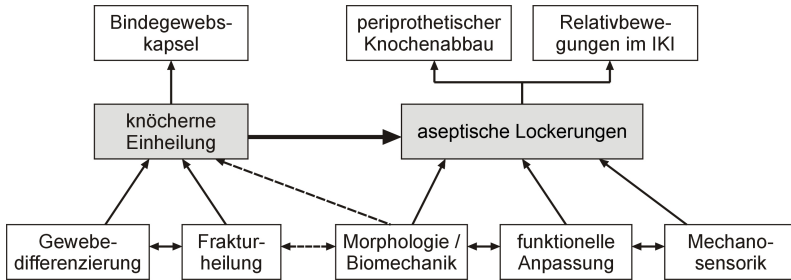


Abb. 6.14: Physiologische Grundlagen der Implantatoptimierung.

Notwendige Voraussetzung einer erfolgreichen Implantatoptimierung ist das grundlegende Verständnis der physiologischen Vorgänge des interagierenden Gewebes. Verbesserte Einheilung und Langzeitstabilität kann daher durch Analyse der Ursachen veränderter Osseointegration und aseptischer Lockerungen erreicht werden. Aus der pathologischen Sichtweise der ungewünschten Erscheinungen im Gewebe (Folgen) können ursachenorientierte Forderungen an die Entwicklung abgeleitet werden.

Wie aus den vorausgegangenen Kapiteln ersichtlich (vgl. Abb. 6.15), können aus den physiologischen und morphologischen Grundlagen Anforderungen an das Implantatdesign abgeleitet werden. Aus jenen für die erfolgreiche Osseointegration ergibt sich die Notwendigkeit der Reduzierung von Scherbewegungen im Interface und der Einleitung begrenzter Druckkräfte. Knöcherne Einheilung kann somit nach konstruktiver Umsetzung von großen, longitudinal ausgerichteten Oberflächen für die Krafteinleitung erfolgen, wenn diese durch ihre Gestalt reduzierend auf das Maß der Relativbewegungen im IKI wirken.

Vergleichbare Forderungen konnten aus der Zielsetzung einer dauerhaften Lastaufnahme, d. h. der Vermeidung von aseptischen Lockerungen abgeleitet werden. Longitudinal ausgerichtete Krafteinleitungsflächen bei großer funktioneller Oberfläche erwiesen sich ebenfalls als notwendige Voraussetzung für eine physiologische Krafteinleitung. Die daraus resultierende Einleitung von Druckkräften ins IKI trägt somit ebenso zur geforderten Reduzierung der Relativbewegungen bei.

6.2 Synthese und Darstellung der Optimierungspotentiale

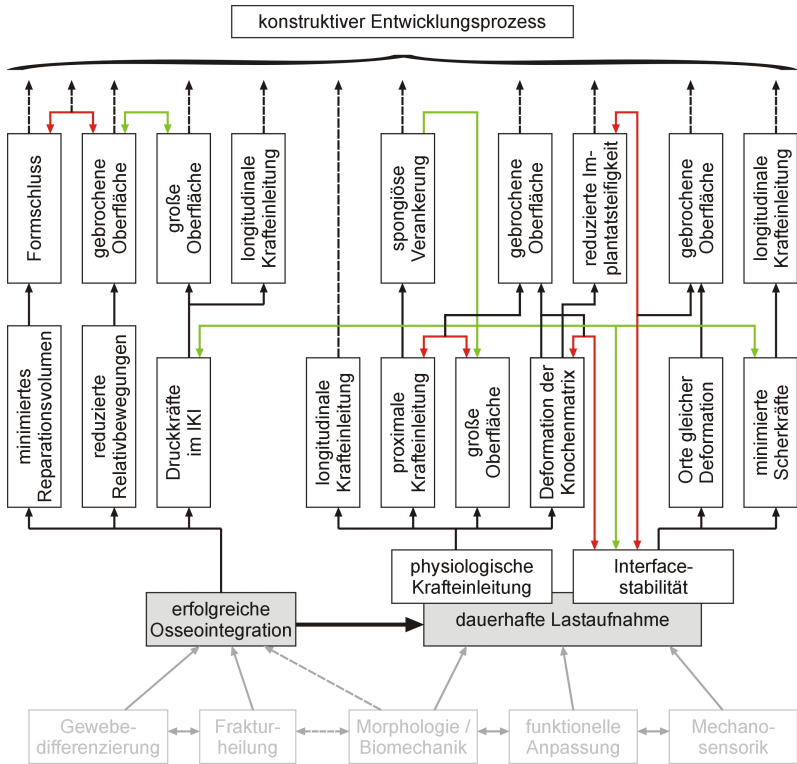


Abb. 6.15: Systematik der Designmerkmale und ihrer Abhängigkeiten. Aus den physiologischen Grundlagen der knöchernen Einheilung und der Vermeidung von aseptischen Lockerungen abgeleitete Aspekte des Implantatdesigns. Deutlich wird die Komplexität der Abhängigkeiten durch die Multifunktionalität des interagierenden, biologischen Gewebes. Die dargestellten, wesentlichen Abhängigkeiten verdeutlichen die Notwendigkeit eines grundlegenden Verständnisses der Knochenphysiologie und sollen als Grundlage der weiteren konstruktiven Entwicklung dienen. Schwarze Pfeile weisen auf Konsequenzen und Realisierungsmöglichkeiten. Grüne Verbindungen zeigen positive Korrelationen auf, rote nachteilige Auswirkungen, deren gegenläufige Forderungen sich durch die abgeleiteten Konsequenzen überwinden lassen.

Die aus den Analysen der physiologischen Krafteinleitung abgeleitete, proximalere Verankerung wirkt sich jedoch durch ihre konstruktive Umsetzung in Form von Kurzschaftprothesen einschränkend sowohl auf die empfohlene Erhöhung der funktionellen Oberfläche als auch auf die notwendige Primärstabilität aus. Als konstruktiver Lösungsansatz wird die Segmentierung der Oberfläche vorgeschlagen. Die dadurch entstehende, gebrochene Oberfläche stellt gleichzeitig die konstruktive Realisierung der notwendigen Interfacestabilität dar. Durch die reduzierende Wirkung auf die Relativbewegungen im IKI, ist sie ein immer wiederkehrendes Element des aus den konstruktiven Forderungen abgeleiteten Schemas in Abbildung 6.15.

Eine weitere positive Wechselwirkung ist die Realisierung der notwendigen Kraft- und Verformungsübertragung zwischen Implantat und Knochen, die man aus den Betrachtungen zum mechanosensorischen System und dem *strain shielding* erhält. Da die erforderlichen Deformationen der Knochenmatrix für den substanzerhaltenden Stimulus zunächst zu erhöhten Relativbewegungen im Interface führen, kann durch die verblockende Wirkung einer stark gefalteten Oberfläche dem entgegen gewirkt werden. Da die Orte gleicher Verformung somit funktionell aber ebenso als Krafteinleitungsfläche dienen, muss für die konstruktive Umsetzung die notwendige longitudinale Ausrichtung berücksichtigt werden.

Die konstruktive Umsetzung stark strukturierter Oberflächen unterliegt zudem den einschränkenden Bedingungen durch die Forderung nach Formschluss als Konsequenz eines minimierten Reparationsvolumens und der notwendigen Beachtung der Explantierbarkeit. Mit Blick auf die septischen Lockerungen bieten sich daher Gewindegänge oder Spiralen wegen ihres reproduzierbaren Implantationsweges bzw. rejustierbare Verankerungselemente als Konstruktionsprinzipien an (vgl. Abb. 6.5 a–d).

Berücksichtigt man weitere Konsequenzen aus der Analyse der physiologischen Grundlagen, insbesondere solche zum Ort der Krafteinleitung und Verankerung der Prothese, zeigen sich weitere, vernetzte Abhängigkeiten und Wechselwirkungen (Abb. 6.16). So ergibt sich aus der Forderung nach proximaler Krafteinleitung die bereits erwähnte Reduzierung der für die Funktionserfüllung zur Verfügung stehenden Oberfläche. Gleichzeitig führt aber die proximalere Veran-

6.2 Synthese und Darstellung der Optimierungspotentiale

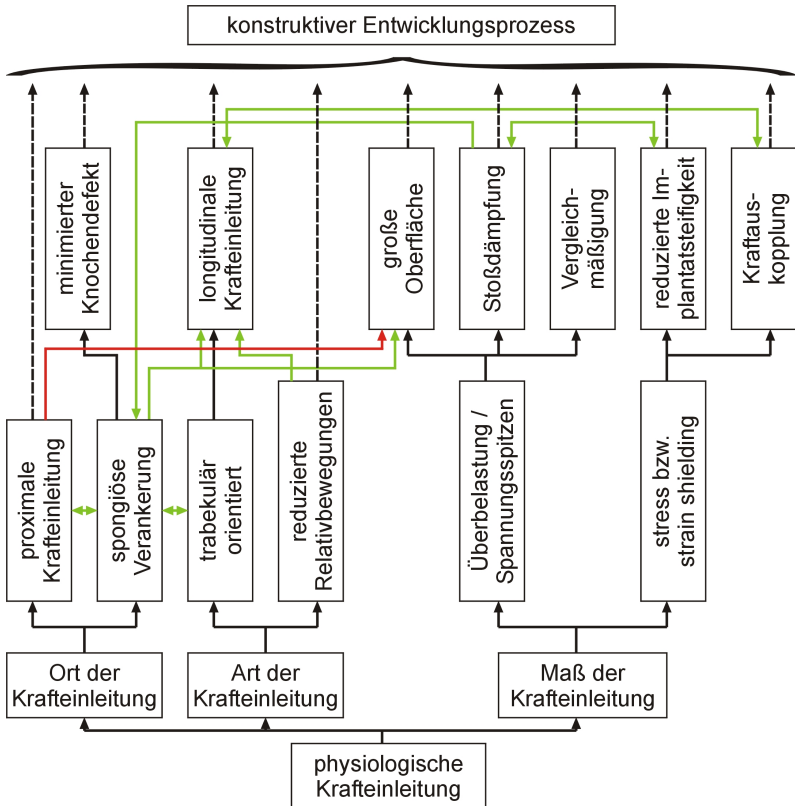


Abb. 6.16: Erweiterte Systematik der Designmerkmale. Erweiterte Betrachtung der funktionellen Abhängigkeiten, die aus der Forderung nach physiologischer Krafteinleitung abgeleitet wurden. In der biologisch-orientierten Betrachtung stellen die erarbeiteten Forderungen die dauerhafte Implantatverankerung begünstigende Gestaltungselemente dar. Wechselwirkungen von Designmerkmalen, die den gleichen Ursprung haben, wurden nicht berücksichtigt.

kerung zur Berücksichtigung spongiösen Knochens, dessen geringere Festigkeitswerte zur gegenläufigen Forderung der Oberflächenvergrößerung führen.

Im Schema der Abbildung 6.16 nicht direkt berücksichtigt sind die ebenfalls vorhandenen und bereits diskutierten Zusammenhänge zwischen Ort der Verankerung und erreichbarer Primärstabilität. Die funktionelle Verknüpfung besteht, wie aufgezeigt, durch die Festigkeitskennwerte des spongiösen bzw. kompakten Knochens und den eingeleiteten äußeren Kräften. Diese Abhängigkeiten fordern insbesondere Berücksichtigung bei der Art der zu realisierenden Verklebung sowie dem Maß der Krafteinleitung.

6.2.2 Biologisch-orientiertes Endoprothesendesign

Die Beachtung der Überlegungen zum spongiösen Knochen und den primären Verankerungszonen führt in Verknüpfung mit obigen Überlegungen zu einer metaphysär verankerten Endoprothese, deren primär lasttragende Komponente sich an der stark kalzifizierten Zone der Drucktrabekel orientiert (vgl. Abb. 6.7 b, S. 138). Eine zusätzliche Verankerung im Bereich der Zugtrabekel ermöglicht die Realisierung der notwendigen Rotationsstabilität bei gleichzeitiger Vergrößerung der lasteinleitenden Implantatoberfläche.

Die Forderung nach formschlüssiger Implantation mit gleichzeitiger Wahrung der Explantationsfähigkeit ließe sich z. B. durch dem Implantatdesign zugrunde liegende Kreisbögen als Konstruktionsprinzip der lasttragenden Komponenten realisieren. Die trabekularorientierte Gestaltung in Form longitudinaler Krafteinleitungsflächen kann unter diesem Gesichtspunkt durch rejustierbare Verankerungselemente erzielt werden. Durch Umsetzung des Prinzips der funktionellen Trennung kann dabei die Krafteinleitung longitudinal erfolgen, während zusätzliche Klemmkkräfte (\vec{F}_K) z. B. auf Basis des Formgedächtniseffektes oder Spannbacken die Primärstabilität erhöhen (vgl. Abb. 6.17).

Alternativ realisieren Spiralen bzw. Gewindegänge als grundlegendes Konstruktionsprinzip die Forderung nach formschlüssiger Implantation und Explantierbarkeit (Abb. 6.18). Bei diesen kann durch entsprechende, konstruktive Auslegung die Forderung nach longitu-

6.2 Synthese und Darstellung der Optimierungspotentiale

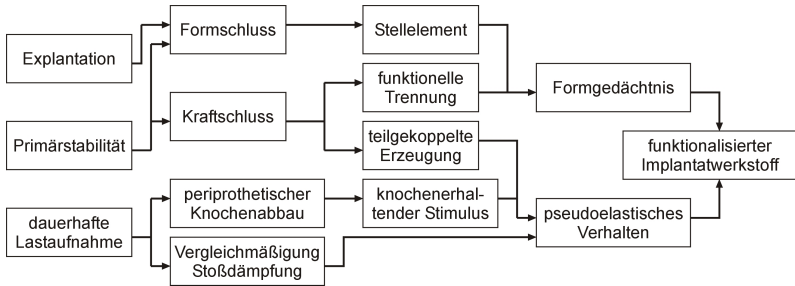


Abb. 6.17: Implantatoptimierung durch FG-Werkstoffe. Werkstoffe mit Formgedächtniseffekt bieten eine Möglichkeit, die Forderung nach Formschluss mit der notwendigen Berücksichtigung der Explantation zu vereinbaren. Pseudoelastisches Verhalten von FG-Legierungen kann zudem als substanzerhaltender Stimulus für den umliegenden Knochen genutzt werden und der Reduzierung von Spannungsspitzen dienen. Daraus wird ersichtlich, dass weitere Optimierungspotentiale neben geometrischen und biochemischen Modifikationen vor allem in (multi-)funktionalisierten Werkstoffen liegen.

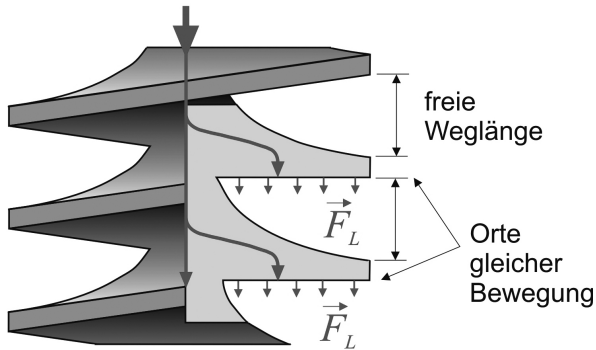


Abb. 6.18: Prinzipskizze Gewinde. Umsetzung der aus der physiologischen Krafteinleitung abgeleiteten Forderungen durch ein Gewindedesign des Prothesenschaftes. Tiefe Gewingegänge realisieren eine große, funktionelle Oberfläche, die Wahl des Flankenwinkels setzt longitudinale Krafteinleitungsflächen um und somit die Einleitung von Druckkräften für minimierte Intefacebewegungen. Die dadurch stark strukturierte Oberfläche schafft die notwendige Verblockung des IKVs und verbessert durch verstärkte Übertragung der Verformungen auf den umliegenden Knochen dessen belastungsbedingten Erhalt.

dinaler Krafteinleitung realisiert werden (\vec{F}_L). Der Unterschied zwischen trabekulärer Orientierung und Implantationsrichtung bestimmt dabei den Flankenwinkel der Gewindegänge. Modulare Prothesen erlauben auch hier die Realisierung einer hohen Rotationsstabilität (Abb. 6.19).

Darüber hinaus bieten Gewindegänge die Möglichkeit bei verringerter Baugröße und damit Implantatvolumen, eine stark vergrößerte

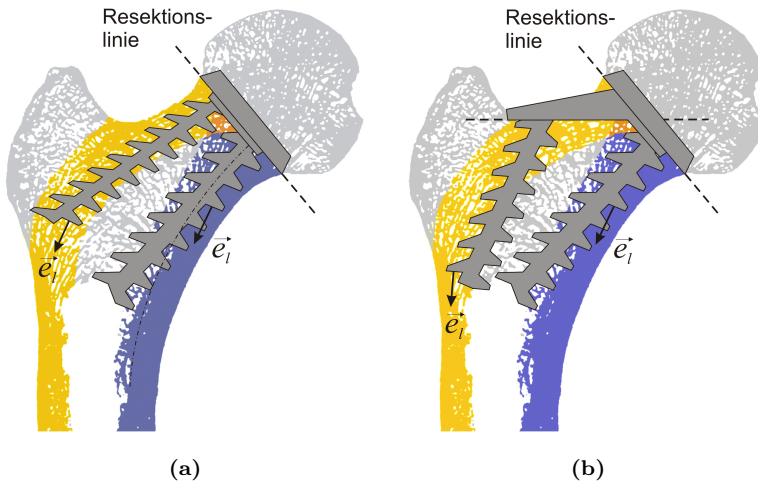


Abb. 6.19: Biologisch-orientiertes Endoprothesendesign.

(a) Prinzipieller Gestaltungsvorschlag einer metaphysär, spongiös verankerten Endoprothese mit geteiltem Prothesenkörper zur trabekulär-orientierten Implantation in den primären Verankerungszonen. Die stark vergrößerte, funktionelle Oberfläche durch das Gewindedesign unterstützt die Vermeidung von lokalen Überbelastungen, realisiert die notwendige Verblockung des IKVs und bewahrt die kraftverteilend und vergleichmäßigend wirkende Knochensubstanz durch reduziertes Implantatvolumen. Die Verankerung mit zwei an den trabekulären Strukturen orientierten Komponenten garantiert hohe Rotationsstabilität und optimierte Krafteinleitung, durch im Mittel longitudinale Krafteinleitungsflächen. (b) Mögliche Modifikation durch veränderten Implantationswinkel. Dadurch vergrößerte proximale Krafteinleitungsfläche und verbesserte Axialisierung des Kraftflusses im Übergang zur Diaphyse.

6.3 Ausblicke und weiterführende Entwicklungsvorschläge

te, funktionelle Oberfläche zu schaffen. Damit können lokale Überbelastungen der interagierenden Knochenmatrix vermieden sowie die geforderte Verblockung zwischen Implantat und Knochen über die gesamte Länge des Implantates umgesetzt werden. Dies führt zu der als notwendig nachgewiesenen Deformation der Knochenmatrix durch die Schaffung einer Vielzahl von Orten gleicher Bewegung von Implantat und Knochen durch die Gewindeflanken und trägt somit zur Vermeidung von Abbauvorgängen bei.

Durch die Fertigung des Gewindes mit einem definierten Übermaß kann die notwendige Primärstabilität auch bei verkürzter Implantatlänge erzielt werden. Die Erzeugung einer derartigen Klemmkraft hat zudem wegen der longitudinalen Ausrichtung und der durch das Übermaß einstellbaren Dosierung keine unphysiologische Wirkung auf das umliegende Knochengewebe. Das reduzierte Implantatvolumen bewahrt die kraftverteilende und vergleichmäßiger wirkende Knochensubstanz.

6.3 Ausblicke und weiterführende Entwicklungsvorschläge

Allen bisher aufgezeigten Optimierungspotentialen und daraus abgeleiteten, konstruktiven Verbesserungsvorschlägen ist zu eigen, dass sie von einem vorrangig elastomechanischen Verständnis der Knochenarchitektur ausgehen. Somit bleibt die im Sinne von FAUST [2001] geforderte biologische Sichtweise nur wenig berücksichtigt, die vor allem hydrodynamische Aspekte der Funktionalität des Knochens im Blick hat.

Angesichts dieser vorrangig von COPF *et al.* aufgezeigten Erweiterung der Biomechanik des Knochens ist vor allem den stoßdämpfenden Eigenschaften des Knochens und der damit verbundenen Spannungsvergleichmäßigung Beachtung zu schenken. Diese, insbesondere im proximalen Ende der lasttragenden Knochen lokalisierte, Funktionalität setzen aktuelle Prothesensysteme nicht um. Ebenso stellt die von COPF und HOLZ entwickelte, trabekuläre Prothese (Abb. 6.5 e) keine grundlegende Umsetzung der aus der Theorie der Hydrodyna-

mik des Knochens ableitbaren Forderungen dar. Einzig die Bewahrung von spongiösem Knochenvolumen und das trabekulär-orientierte Design kann in diesem Zusammenhang als richtungsweisende Entwicklung angesehen werden.

Das Design herkömmlicher Endoprothesen führt zur wesentlichen Entfernung der skelettalen Strukturen, denen stoßdämpfende und energieverzehrende Eigenschaften nachgewiesen werden konnten. Als Folge der gewählten Resektionslinie betrifft dies grundsätzlich den lastverteilenden und stoßdämpfenden Gelenkknorpel sowie die zwischen subchondraler Kompakta und Epiphysenfuge liegende, besonders tensuleareiche, Spongiosa. Darüber hinaus werden bei der Implantation von üblichen Schaftprothesen große Bereiche der trabekulären Strukturen der Metaphyse entfernt. Die darin ursprünglich enthaltenen, flüssigkeitsgefüllten Röhrensysteme einschließlich der energieverzehrenden Mechanismen werden dadurch nicht erhalten (siehe Kap. 3.3.2, S. 52).

Hinzu kommt, dass ein derartiges Endoprothesendesign den Kraftfluss der eingeleiteten Gelenkkräfte auf wenige Kontaktflächen zwischen Implantat und Knochen bündelt. Diese Fokussierung führt zu lokalen Spannungsspitzen und Überbelastungen der betroffenen, knöchernen Strukturen sowie die gleichzeitige Lastabschirmung entfernterer Bereiche. Zudem erfolgt die Krafteinleitung im kortikalen Knochen, der von seiner Physiologie nicht vorrangig für die Stoßdämpfung ausgelegt ist. Diese Fehlbelastung wird verstärkt durch die nachgewiesene, unphysiologische Krafteinleitung durch die radialen Kraftkomponenten und Schubbeanspruchungen im Interface.

Für die weiterführende Implantatoptimierung wird daher empfohlen, *stoßdämpfende und lastverteilende Mechanismen* verstärkt zu berücksichtigen und zu realisieren. Erste Annäherungen an die Schaffung physiologischer Bedingungen im Knochen stellen bereits die Erhöhung der lasteinleitenden Oberfläche sowie die Nutzung anisotroper Werkstoffeigenschaften für die kontrollierte Kraftflussleitung dar. Ebenso dienen die vorgeschlagenen Domänen höherer Nachgiebigkeit im Inneren des Implantates zur besseren Berücksichtigung der Biomechanik des Knochens. Als Zonen höherer Elastizität können sie die Kraftwirkungen im Sinne eines zwischengeschalteten Federelementes zwischen lasteinleitendem Implantatkern und lastausleitendem Im-

6.3 Ausblicke und weiterführende Entwicklungsvorschläge

plantatmantel vermitteln (Abb. 6.20 b). Bei Verwendung von pseudoelastischen Werkstoffen ist eine Filterung der auftretenden Spannungsspitzen, einschließlich energieverzehrender Mechanismen, denkbar (vgl. Abb. 6.10).

Weitere Verbesserungsmöglichkeiten bietet die Umsetzung hydrodynamischer Mechanismen der Knochenmechanik (Abb. 6.20). Zusätzliche, in die Schwammstruktur der nachgiebigen Bereiche integrierte, kompressible und zähflüssige Medien können dabei die dämpfende und dissipative Wirkung nach knöchernem Vorbild übernehmen (vgl. Abb. 6.20 a). Mit Blick auf eine bionisch inspirierte Prothesenentwicklung nach biologischem Vorbild sei in diesem Zusammenhang auf den Bau und die Wirkungsweise biologischer Stoßdämpfer verwiesen. Dort findet man nach NACHTIGALL [2002, S. 127] ebenfalls die dreischichtige Sandwichbauweise mit eingeschlossener, stoßvermittelnder Zwischenschicht.

Lastleitende Flüssigkeiten würden zudem durch den sich aufbauenden hydrostatischen Druck zur angestrebten, gleichmäßigen Kraftverteilung führen. Durch die richtungsgleiche Wirkung des hydrostatischen Drucks im Inneren der flüssigkeitsgefüllten Matrix wirken die auftretenden Kräfte gleichmäßig nach allen Richtungen und dadurch gleichmäßig verteilt auf den Implantatmantel. Durch unterschiedlich starke Wandungen kann die Kraftauskopplung auf den umliegenden Knochen dann wieder gerichtet erfolgen und somit die Schaffung definierter Krafteinleitungsflächen realisiert werden (Abb. 6.20 c).

Im Zusammenhang mit der Resektion des Gelenkknorpels und der Forderung nach gleichmäßiger Krafteinleitung ist ebenso die veränderte Krafteinleitung in künstlichen Gelenken zu beachten. Da der Gelenkknorpel durch die Wirkung der Gelenkflüssigkeit ein hydrodynamisches Lager darstellt, erfolgt die Lasteinleitung in den distalen Gelenkpartner vergleichmäßig [GARBE 1998]. In technischen Reibpaarungen fehlt die hydrostatische Wirkung der Flüssigkeitsschmierung, so dass die Krafteinleitung nahezu punktförmig und daher mit dominanter Vorzugsrichtung erfolgt. Für die weitere Optimierung endoprothetischer Gelenke ist daher der Erhalt der Gelenkflüssigkeit erzeugenden Strukturen zu empfehlen. Diese können der Realisierung einer lastvergleichmäßigen Flüssigkeitsschmierung auch bei technischer Reibpaarung dienen.

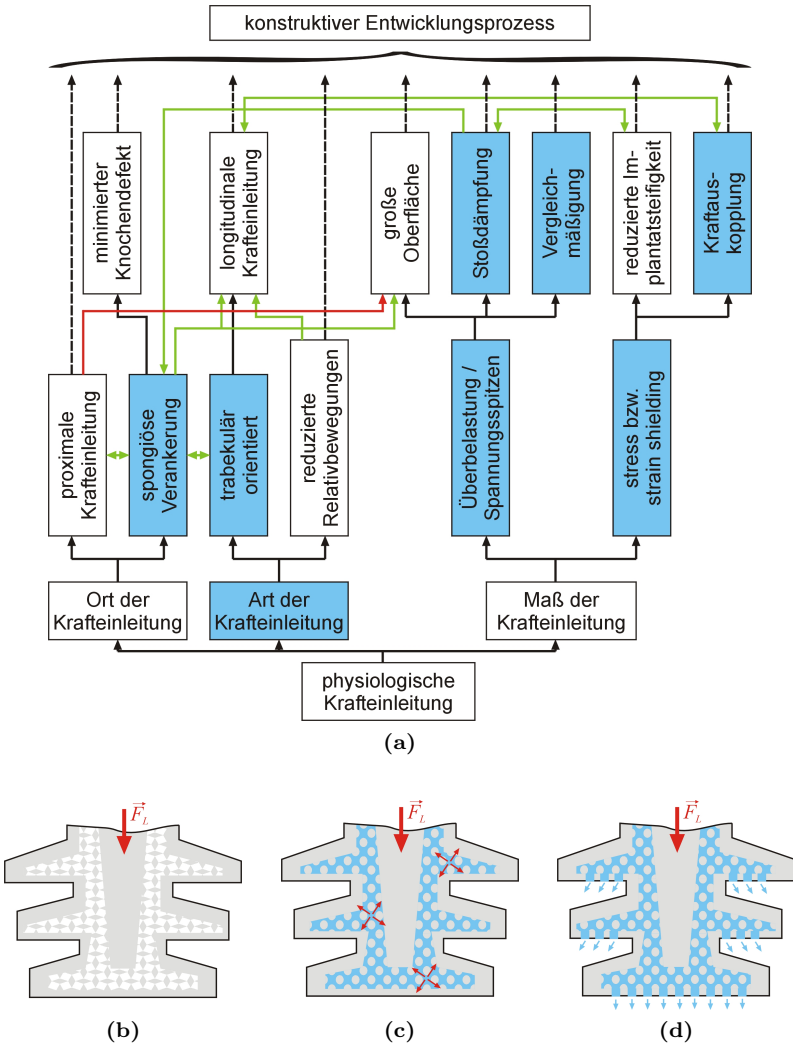


Abb. 6.20: Hydrodynamische Endoprothetik. Durch Berücksichtigung und Umsetzung hydrodynamischer Aspekte nach dem Vorbild der Biomechanik des Knochens eröffnen sich neue Optimierungspotentiale für die Endoprothetik (a). Kräfteinleitung durch Flüssigkeiten verstärkt die gleichmäßige Verteilung der einge-

6.3 Ausblicke und weiterführende Entwicklungsvorschläge

Abb. 6.20 (Fortsetzung): leiteten Kräfte und ihre physiologischere Übertragung in den Knochen. **(b)** Metallschwämme im Inneren des Implantates, die als Bereiche höherer Nachgiebigkeit zur Minimierung der Mikrobewegungen im IKI die Kraftwirkungen zwischen Implantatkern und -mantel vermitteln, können durch integrierte Flüssigkeiten weiter funktionalisiert werden. Die hydrostatische Druckverteilung in Flüssigkeiten führt zur gleichmäßigen Lastverteilung auf alle Kontaktflächen **(c)**. Durch unterschiedlich steife Bereiche im Mantel kann der Kraftfluss in den Knochen hingegen gerichtet erfolgen. **(d)** Offenporige Materialien ermöglichen den lastinduzierten Flüssigkeitsfluss zwischen Implantat- und Knochenvolumen, wodurch die Knochenmatrix mit dem mechanosensorischen System nicht mehr von der Lastwirkung abgeschirmt ist.

Den zweiten Schwerpunkt hydrodynamischer Aspekte der Knochenphysiologie stellt der ausführlich dargestellte Wirkungsmechanismus des mechanosensorischen Systems dar. Wie beim makroskopisch und vorrangig biomechanisch wirkenden hydrodynamischen System nach COPF *et al.* sind es strömende Flüssigkeiten, die eine zentrale Rolle für die Funktionalität des Knochens spielen. Daraus resultiert aus funktioneller, mechanistischer Sicht die Verlagerung des ursächlichen Hintergrundes der periprothetischen Knochenatrophie vom *stress shielding* hin zum *strain shielding*. Das unterstreicht einmal mehr die Forderung, als Ursache des Knochenschwundes fehlende Verformungen der Knochenmatrix zu berücksichtigen. Wie bereits in den elastomechanisch geprägten Kapiteln dargestellt, ergibt sich dies aus der fehlenden Verblockung von Implantat und Knochen, in dessen Folge keine messbaren Flüssigkeitsströme induziert werden (vgl. Abb. 6.21).

Mit Blick auf das mechanosensorische System und der Notwendigkeit des Vorhandenseins von strömenden Flüssigkeiten ist daher ebenso der großvolumige Erhalt von Knochensubstanz zu fordern (minimierte Defektsituation). Diese Forderung gilt, solange in technischen Implantaten keine Möglichkeit zur Interaktion und Kommunikation mit dem umliegenden Knochen auf dieser Ebene realisiert ist.

In diesem Zusammenhang erlangt die experimentell nachgewiesene Korrelation von Druckschwankungen im medullären bzw. spongiosen Raum und die daraus folgenden adaptiven Umbauprozesse grundlegende Bedeutung für die Implantatoptimierung. Die durch den tech-

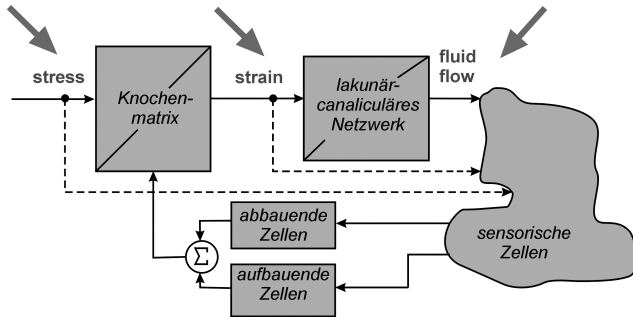


Abb. 6.21: Mechanosensorisch-orientierte Optimierungspotentiale.

In Ergänzung zu den herkömmlichen Überlegungen zur Reduzierung des stress-shieldings und belastungsbedingter Lockerungsursachen von Implantaten, bietet das funktionelle Verständnis des mechanosensorischen Systems des Knochens weitere Optimierungspotentiale auf unterschiedlicher Ebene (symbolisiert durch die Pfeile). Neben der Reduzierung der Lastabschirmung (*stress*) führt eine verbesserte Auskopplung von Deformationen (*strain*) zum besseren, funktionellen Erhalt des periprothetischen Knochens. Wegen der Interaktion zweier verschiedener Materialien ist dabei besonders auf die resultierenden Relativbewegungen zu achten. Die Berücksichtigung hydrodynamischer Aspekte in der Implantatentwicklung eröffnet zudem die Möglichkeit, direkt auf der Ebene der spannungsinduzierten Flüssigkeiten (*fluid flow*) Fehlfunktionen in der funktionellen Anpassung zu kompensieren.

nischen Fremdkörper unterbundene Kommunikation mittels zirkulierender Flüssigkeiten zwischen lastbeanspruchten, metallischen und knöchernen Volumen [siehe ENGELHARDT 1983, S. 21] kann demnach als Ursache für fehlerhafte Umbauprozesse des umliegenden Knochens angesehen werden.

Aus der gedanklichen Weiterentwicklung obiger hydrodynamischer Endprothese ergibt sich die Verwendung offenporiger Werkstoffe für die Lasteinleitungsflächen. Dadurch wird ermöglicht, dass im Implantatinneren belastungsbedingt zirkulierende Flüssigkeiten in die umliegende Knochenmatrix gepresst werden. Auf den Kern des Implantates wirkende Kräfte führen somit trotz dominantem Kraftfluss im Implantat zu einem knochenerhaltenden Stimulus, bei gleichzeitig reduzierten Relativbewegungen im IKI durch den verformungsstabilen Implantatmantel.

6.3 Ausblicke und weiterführende Entwicklungsvorschläge

Diese Überlegungen korrelieren mit den experimentellen Ergebnissen, aus denen nicht lokale Dehnungswerte, sondern globale Dehnungsverteilungen als wichtiger adaptiver Stimulus identifiziert wurden. Durch das aus mechanosensorischer Sicht tote Volumen des Implantatraumes wird aber die Registrierung der aktuellen Dehnungsverteilung unterbunden. Im Umkehrschluss stellen somit fehlende Belastungsinformationen aus dem Implantatvolumen die Ursache fehlgesteuerter Knochenumbauprozesse dar.

Notwendige Voraussetzung für eine derartige Implantatentwicklung ist aber die weitere, experimentelle Bestätigung des bisher vorrangig theoretisch angenommenen Zusammenhangs zwischen zirkulierender intraossaler Flüssigkeit nach COPF *et al.* und dem zirkulierenden *bone fluid* der Theorie der Mechanosensorik. Durch den in dieser Arbeit aus den physiologischen Grundlagen abgeleiteten funktionalen Zusammenhang zwischen intraspongiosen Druckschwankungen und dem zentralen Mechanismus des mechanosensorischen Systems erfahren die hydrodynamischen Wirkmechanismen im Knochen eine weitere Aufwertung. Daraus folgt deren notwendige Berücksichtigung für die Implantatoptimierung und die Umsetzung der daraus abgeleiteten Optimierungspotentiale.

Zugleich wird solch eine Implantatoptimierung der bionisch inspirierten Forderung nach Funktionsintegration gerecht. Im Implantat geschaffene Strukturen werden zentraler Bestandteil einer zunehmenden Multifunktionalität. So dienen bei den beispielhaft aufgeführten Optimierungsvorschlägen Bereiche einer schwammartigen Metallmatrix als Relativbewegungen reduzierende Vermittlerschicht zur Stoßdämpfung sowie zur Realisierung einer Leichtbauweise. Durch die Porosität wird nicht nur durch lokal angepasste Elastizität das Verformungsverhalten des Implantates optimiert, sondern durch die gezielte Strukturierung der inneren Architektur des Implantates lassen sich darüber hinaus anisotrope Werkstückeigenschaften realisiert. Im Zusammenspiel mit integrierten, biokompatiblen Flüssigkeiten wird des Weiteren die Möglichkeit einer wegweisenden Implantat-Knochenkommunikation geschaffen.

Aus der Komplexität der geometrischen und werkstofflichen Zusammenhänge wird mit Blick auf die lasttragende Funktion des Implantates ersichtlich, dass den konstruktiven Prozess unterstützende

Berechnungen mittels FEM empfehlenswert sind. Dafür sollten, den Mechanismus des mechanosensorischen Systems berücksichtigende, Algorithmen für die Simulation adaptiver Umbauprozesse im Knochen entwickelt werden. Zusätzlich bietet es sich an, derartige Simulationen mit Algorithmen der CAO und an der SKO-Methode angelehnten Verfahren zu kombinieren. Ziel sollte es sein, nicht eine konkrete Implantatgeometrie als Grundlage der Simulation der knöchernen Umbauprozesse zu verwenden (herkömmliche, technisch-orientierte Sichtweise), sondern auf der knöchernen Mechanoregulation basierende Optimierungsalgorithmen auf ein z. B. parametrisch-definiertes Implantatdesign anzuwenden (biologisch-orientierte Sichtweise) [KOWALCZYK 2001; MATTHECK 1997; NACHTIGALL 2002].

Kapitel 7

Zusammenfassung

Der in dieser Arbeit vorgestellte Optimierungsprozess des Implantatdesigns verfolgte einen biologisch-orientierten Ansatz der funktionellen Betrachtung der Implantat-Knochen-Interaktion. Ziel war es, die bisher häufig als Störgröße und Versagensursache angesehenen, knocheninternen Vorgänge, als Potential für die verbesserte knöcherne Integration und der dauerhaften, lasttragenden Verankerung darzustellen. Optimierungspotentiale wurden daher aus den knochenimmanenten Mechanismen und Gesetzmäßigkeiten der Ausbildung, Heilung und Anpassungsfähigkeit von knöchernen Strukturen abgeleitet.

Ausgangspunkt war die nahe liegende Annahme, dass *identische*, regenerative und reparative Prozesse sowohl bei der Knochenheilung als auch bei der Einheilung von Implantaten in Knochengewebe ablaufen. Beide stellen in einem allgemeinen Sinne Defektsituationen dar, die eine Wiederherstellung der ursprünglichen Funktionalität erfordern. Bei der Interaktion dieses hochgradig anpassungsfähigen Gewebes mit starren, technischen Werkstoffen muss, für eine optimale Nutzung des knochenimmanenten, biologischen Potentials, daher dessen hohe Komplexität der funktionellen Abhängigkeiten ausreichend berücksichtigt werden.

Durch die nachgewiesene Analogie ist es möglich, Erkenntnisse aus der mechanisch geprägten Gewebedifferenzierung, den Gesetzmäßigkeiten der Ossifikation und der Frakturheilung auf die Vorgänge im Implantat-Knochen-Interface zu übertragen und in ein optimiertes Implantatdesign zu überführen. Mechanische Rahmenbedingungen, die als vorteilhaft für die Heilung in der Literatur nachgewiesen wurden, wirken somit fördernd auf die knöcherne Integration (Osseointegration) der lasttragenden Implantate. Im Sinne der Förderung der Einheilung durch die Verstärkung stimulierender und der Vermei-

Kapitel 7 Zusammenfassung

derung inhibitorischer Bedingungen wurde das Konzept der geleiteten Osteoneogenese formuliert, welches in konkreten, konstruktiven Vorschlägen für das Implantatdesign mündete. Diese betreffen insbesondere die longitudinale Ausrichtung der Krafteinleitungsflächen, die Vergrößerung der funktionellen Oberfläche, die Realisierung eines minimalen Reparationsvolumens sowie die konstruktive Gewährleistung von hoher Interfacestabilität.

Derart optimierte Implantate ermöglichen eine verbesserte Osseointegration, die Grundvoraussetzung für die dauerhafte, lasttragende Verankerung im Knochen ist. Für die Betrachtung der permanenten Aufrechterhaltung der Interfacestabilität war die Schlussfolgerung, dass im Knochen stetig stattfindende Umbauvorgänge auch im periprothetischen Knochen wirken, Ausgangspunkt. Deren Verständnis ist Voraussetzung, um diese adaptive Fähigkeiten für die veränderte Belastungssituation nach Implantation optimal auszuschöpfen.

Daraus resultierende Optimierungspotentiale wurden durch eine umfassende Darstellung der physiologischen und morphologischen Grundlagen für den Designprozess zugänglich gemacht. Diese umfasst die ausführliche Aufarbeitung der Mechanosensorik des Knochens als Grundlage der strukturellen Umbauvorgänge sowie die Biomechanik der so entstehenden Knochenarchitektur. Diese spiegelt im besonderen Maße die optimalen, mechanischen Bedingungen im Knochen wider, wie sie nach Implantation bestmöglich zu reproduzieren sind, um atrophische Umbauprozesse fördernde Faktoren zu minimieren.

Durch das daraus abgeleitete Verständnis des Kraftflusses im Knochen und des Ursachengefüges der Relativbewegungen im Interface konnte ein umfassenderes Erklärungsmodell für die aseptischen Lockerungen entwickelt werden. Dessen Konsequenz ist die Notwendigkeit einer konstruktiv zu realisierenden Verblockung des IKVs. Dadurch können gleichzeitig kraft- und deformationsauskoppelnde Kontaktflächen geschaffen werden.

Ergänzend dazu wurde die besondere Bedeutung der Spongiosa für das zukünftige Implantatdesign aufgezeigt. Als deren verallgemeinerte Konsequenz wurde als Leitgedanke der weiteren Implantatentwicklung *die Stimulation heilungs- und anpassungsfördernder, knochenimmanenter Mechanismen sowie die Vermeidung inhibitorischer Bedingungen durch das Implantatdesign* formuliert.

Als Synthese der zum Teil zunächst gegensätzlichen Forderungen wurde im Sinne eines konkretisierten – aber beispielhaften – Gestaltungsvorschlags ein metaphysär verschraubtes Implantatdesign ausgearbeitet. Wesentliche Geometriemerkmale sind dabei die geteilte, spongiöse Verankerung in den aufgezeigten, primären Verankerungszonen zur Realisierung hoher Rotationsstabilität und die trabekulär-orientierte Krafteinleitung durch eine belastungsgerechte Gewindegeometrie. Diese realisiert darüber hinaus die notwendige Beachtung der Explantierbarkeit und das geringe Reparationsvolumen durch Formschluss.

Als Erweiterung des vorrangig elastomechanisch geprägten Verständnisses der Biomechanik des Knochens konnten hydrodynamische Aspekte integriert werden. Insbesondere die lastverteilende, vergleichmäßige und stoßdämpfende Wirkung der flüssigkeitsgetränkten Spongiosa konnte in neuartige Designvorschläge für Implantate überführt werden. Die vorgestellte, hydrodynamische Endoprothese realisiert lastverteilende und stoßdämpfende Eigenschaften nach knöchernem Vorbild und stellt somit einen weiterführenden Schritt des bionisch inspirierten Implantatdesigns dar.

Hinzu kommt, dass der zentrale Wirkmechanismus des mechanosensorischen – und damit ebenfalls des regulatorischen – Systems des Knochens spannungsinduzierte Flüssigkeitsströme in der Knochenmatrix sind. Ausgehend von den physiologischen Grundlagen und den aktuellen, experimentellen Erkenntnissen wird daher ein funktionaler Zusammenhang zwischen intraspongiösen Druckschwankungen der intraossalen Flüssigkeit und den Flüssigkeitsströmen im lakunär-canaliculären Netzwerk vermutet. Fehlerhafte Anpassungsprozesse im periprothetischen Knochen sind demnach auf die fehlende, *flüssigkeitsvermittelte Kommunikation* von technischem Implantat und lebendem Knochen zurückzuführen. Die umfassendere Integration der technischen Implantate durch Erweiterung deren Funktionalität (insbesondere durch multifunktionale Werkstoffe) in die *flüssigkeitsvermittelte Knochenphysiologie* stellt eine grundlegende Neuerung der Endoprothetik dar. Weitere experimentelle Untersuchungen zur Hydrodynamik des Knochens sind notwendig und empfehlenswert, um dieses aufgezeigte Optimierungspotential näher zu konkretisieren.

Literaturverzeichnis

- ADILI, A.; BHANDARI, M. und SCHEMITSCH, E. H. (2002): The Biomechanical Effect of High-Pressure Irrigation on Diaphyseal Fracture Healing In Vivo. *Journal of Orthopaedic Trauma* **16**(6):413–417.
- AESCULAP (2005): Aesculap Orthopaedics. Metha® Modulare Kurzschaftprothese. Produktinformationen. Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen.
- ALBREKTSSON, T. (1990): Biological Factors of Importance for Bone Integration of Implanted Devices. In: OLDER [1990] Seiten 7–19.
- ALBREKTSSON, T. (1998): Hydroxyapatite-Coated Implants: A Case Against Their Use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **56**:1312–1326.
- ALBREKTSSON, T.; CARLSSON, L. V.; MORBERG, P. und WENNERBERG, A. (1994): Directly Bone-Anchored Implants. In: CAMERON [1994b] Seiten 97–120.
- ALBREKTSSON, T. und JOHANSSON, C. (1991): Quantified Bone Tissue Reactions to Various Metallic Materials with Reference to the so-called Osseointegration Concept. In: DAVIES [1991] Seiten 357–366.
- ALBREKTSSON, T. und JOHANSSON, C. (2001): Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal* **10**:96–101.
- AN, YUEHUEI, H. und DRAUGHN, R. A. (Hrsg.) (2000): Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface. Baco Rahon; London; New York; Washington, D.C.: CRC Press.
- AUGAT, P.; BURGER, J.; SCHORLEMMER, S.; HENKE, T.; PERAUS, M. und CLAES, L. (2003): Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. *Journal of Orthopaedic Research* **21**(6):1011–1017.
- AUGAT, P.; CLAES, L. und SUGER, G. (1995): In vivo effect of shock-waves on the healing of fractured bone. *Clinical Biomechanics* **10**(7):374–378.
- AUGAT, P.; MARGEVICIUS, K.; J., S.; S., W.; SUGER, G. und CLAES, L. (1998): Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. *Journal of Orthopaedic Research* **16**(4):475–481.
- AUGAT, P.; MERK, J.; WOLF, S. und CLAES, L. (2001): Mechanical Stimulation by External Application of Cyclic Tensile Strains Does Not Effectively Enhance Bone Healing. *Journal of Orthopaedic Trauma* **15**(1):54–60.
- AUGAT, P.; SIMON, U.; LIEDERT, A. und CLAES, L. (2005): Mechanics and mechano-biology of fracture healing in normal and osteoporotic bone. *Osteoporosis International* **16**(Suppl. 2):36–43.

Literaturverzeichnis

- BEIER, T. (2001): Strukturmechanische Untersuchungen zur Knochenbruchheilung und Entwicklung eines aktiven Implantats. Dissertation Universität Paderborn, Fachbereich Maschinentechnik.
- BENIRSCHKE, S. K.; MIRELS, H.; JONES, D. und TENCER, A. F. (1993): The use of resonant frequency measurements for the noninvasive assessment of mechanical stiffness of the healing tibia. *Journal of Orthopaedic Trauma* **7**(1):64–71.
- BERGMANN, G.; DEURETZBACHER, G.; HELLER, M.; GRAICHEN, F.; ROHLMANN, A.; STRAUSS, J. und DUDA, G. N. (2001): Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *Journal of Biomechanics* **34**(7):859–871.
- BERGMANN, G.; GRAICHEN, F. und ROHLMANN, A. (1998): Loads acting at the hip joint. In: SEDEL und CABANELA [1998] Seiten 1–8.
- BERGMANN, G.; GRAICHEN, F.; ROHLMANN, A.; WESTERHOFF, P.; BENDER, A.; GABEL, U. und HEINLEIN, B. (2007): Die Belastung orthopädischer Implantate. *Orthopäde* **36**(3):195–204.
- BERTRAM, J. E. und BIEWENER, A. A. (1988): Bone curvature: sacrificing strength for load predictability? *Journal of Theoretical Biology* **131**(7):75–92.
- BIONIC (2004): Bionic-workshop in Bistra/Slovenien 30./31.05.: Vorträge zur bionischen Endoprothese nach Copf / Holz und ATL-Endoprothese und einer möglichen technischen Anwendung. Macro Kobal & Co.
- BITSAKOS, C.; KERNER, J.; FISHER, I. und AMIS, A. A. (2005): The effect of muscle loading on the simulation of bone remodelling in the proximal femur. *Journal of Biomechanics* **38**:133–139.
- BONEWALD, L. F. (2006): Mechanosensation and Transduction in Osteocytes. *Bonekey Osteovision* **3**(10):7–15.
- BOUSQUET, G. und BORNAND, F. (1983): Die verschraubte Intramedulläre Hüftprothese. In: MORSCHER [1983c].
- BREME, J.; BIEHL, V. und EISENBARTH, E. (2001): Biokompatible maßgeschneiderte Verbundwerkstoffe auf Titanbasis für die medizinische Technik. *Magazin Forschung der Universität des Saarlandes* **1**:3–12.
- BREUSCH, S. J.; ALDINGER, P. R.; THOMSEN, M.; EWERBECK, V. und LUKOSCHEK, M. (2000): Verankerungsprinzipien in der Hüftendoprothetik. Teil 1: Prothesenstiel. *Der Unfallchirurg* **103**(11):918–931.
- BROMME, P. (2000): Mechanotransduktion in Osteoblasten. Dissertation Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Humanmedizin.
- BRUCE, G. K.; HOWLETT, C. R. und HUCKSTEP, R. L. (1987): Effect of a static magnetic field on fracture healing in a rabbit radius. Preliminary results. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **222**:300–306.
- BRUNSKI, J. B. (1991): Influence of Biomechanical Factors at the Bone-Biomaterial Interface. In: DAVIES [1991] Seiten 391–405.

- BRUNSKI, J. B. (1999): In vivo bone response to biomechanical loading at the bone/dental-implant interface. *Advances in Dental Research* **13**:99–119.
- BRUNSKI, J. B. und KIM, D. G. (2000): Early loading of a bone-implant interface: finite element simulation of damage-induced bone remodeling. *46th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Orlando, Florida*. Paper:0523.
- BUNKER, T. D.; COLTON, C. L. und WEBB, J. K. (Hrsg.) (1992): Trends in der Frakturbehandlung, Dt. Ausg. hrsg. und bearb. von Stedtfeld, H.-W. und Strobel, M. Köln: Deutscher Ärzte Verlag GmbH.
- BURGER, E. H. (2001): Experiments on Cell Mechanosensitivity: Bone Cells as Mechanical Engineers. In: COWIN [2001a] Seiten 28:1–16.
- BURGER, E. H. und KLEIN-NULEND, J. (1999a): Mechanotransduction in bone – role of the lacuno-canalicular network. *FASEB Journal* **13**(Suppl.):101–112.
- BURGER, E. H. und KLEIN-NULEND, J. (1999b): Responses of bone cells to bio-mechanical forces in vitro. *Advances in Dental Research* **13**:93–98.
- BUSSE, J. W.; BHANDARI, M.; KULKARNI, A. V. und TUNKS, E. (2002): The effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on time to fracture healing: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* **166**(4):437–41.
- CAMERON, HUGH, H. (1994a): The implant-bone interface. In: CAMERON [1994b] Seiten 145–168.
- CAMERON, H. U. (Hrsg.) (1994b): Bone implant interface. St. Louis, Baltimore, Boston u.a.: Mosby.
- CARTER, D. R. (1984): Mechanical Loading Histories and Cortical Bone Remodeling. *Calcified Tissue International* **36**(Suppl.):19–24.
- CARTER, D. R. (1987): Mechanical loading history and skeletal biology. *Journal of Biomechanics* **20**(11/12):1095–1109.
- CARTER, D. R. und BEAUPRÉ, G. S. (2001): Skeletal Function and Form. Mechanobiology of Skeletal Development, Aging, and Regeneration. Cambridge: Cambridge University Press.
- CARTER, D. R.; BEAUPRÉ, G. S.; GIORI, N. J. und HELMS, J. A. (1998): Mechanobiology of Skeletal Regeneration. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):41–55.
- CARTER, D. R.; FYHRIE, D. P. und WHALEN, R. T. (1987): Trabecular bone density and loading history: regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *Journal of Biomechanics* **20**(8):785–794.
- CARTER, D. R. und GIORI, N. J. (1991): Effect of Mechanical Stress on Tissue Differentiation in the Bony Implant Bed. In: DAVIES [1991] Seiten 367–379.
- CHILDS, S. G. (2003): Stimulators of Bone Healing. Biologic and Biomechanical. *Orthopaedic Nursing* **22**(6):421–428.

Literaturverzeichnis

- CIMERMAN, M.; CÖR, A.; ČEH, M.; KRISTAN, A.; PIZÈM, J. und TONIN, M. (2005): Microstructural analysis of implant-bone interface of hydroxyapatite-coated and uncoated Schanz screws. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **16**:627–634.
- CLAES, L.; AUGAT, P.; SUGER, G. und WILKE, H. J. (1997): Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Research* **15**(4):577–584.
- CLAES, L.; ECKERT-HÜBNER, K. und AUGAT, P. (2002): The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *Journal of Orthopaedic Research* **20**(5):1099–1105.
- CLAES, L.; ECKERT-HÜBNER, K. und AUGAT, P. (2003): The fracture gap size influences the local vascularization and tissue differentiation in callus healing. *Langenbecks Archives of Surgery* **388**(5):316–322.
- CLAES, L.; WILKE, H. J.; AUGAT, P.; RUBENACKER, S. und J., M. K. (1995): Effect of dynamization on gap healing of diaphyseal fractures under external fixation. *Clinical Biomechanics* **10**(5):227–234.
- CLAES, L.; WOLF, S. und AUGAT, P. (2000): Mechanische Einflüsse auf die Callusheilung. *Der Chirurg* **71**:989–994.
- CLAES, L. E.; HEIGELE, C.; NEIDLINGER-WILKE, C.; KASPAR, D.; SEIDL, W.; MARGEVICIUS, K. und AUGAT, P. (1998): Effects of Mechanical Factors on the Fracture Healing Process. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):132–147.
- CLAES, L. E. und HEIGELE, C. A. (1999): Magnitudes of local stress and strain along bony surface predict the course and type of fracture healing. *Journal of Biomechanics* **32**(3):255–266.
- CLARK, P. A.; RODRIGUEZ, A.; SUMNER, D. R.; HUSSAIN, M. A. und MAO, J. J. (2005): Modulation of bone ingrowth of rabbit femur titanium implants by in vivo axial micromechanical loading. *Journal of Applied Physiology* **98**:1922–1929.
- COPF, F. (2001): Auf dem Weg zu einer neuen bionischen Endoprothese des Hüftgelenks. In: WISSER und NACHTIGALL [2001] Seiten 91–119.
- COPF, F. (2004a): Der Kraftfluss im proximalen Femur ist geklärt. Vortrag zum 2. Bremer Bionik-Kongress, Hochschule Bremen.
- COPF, F. (2004b): Workshop zur Krafteinleitung und bionische Endoprothese. In: BIONIC [2004] Seiten 11–42.
- COPF, F. und HOLZ, U. (1994): Knochen als dynamisches Prinzip. Neue hydrodynamische Aspekte zur Implantationschirurgie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- COWIN, S. C. (1987): Bone remodeling of diaphyseal surfaces by torsional loads: theoretical predictions. *Journal of Biomechanics* **20**(11/12):1111–1120.

- COWIN, S. C. (1989): A Resolution Restriction for Wolff's Law of Trabecular Architecture. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases Orthopaedic Institute* **49**(2):205–212.
- COWIN, S. C. (1999): Bone poroelasticity. *Journal of Biomechanics* **32**(3):217–238.
- COWIN, S. C. (Hrsg.) (2001a): Bone mechanics handbook. 2. ed. Boca Raton, London, New York, Washington D.C.: CRC Press.
- COWIN, S. C. (2001b): Bone Poroelasticity. In: COWIN [2001a] Seiten 23:1–31.
- COWIN, S. C. (2001c): The False Premise in Wolff's Law. In: COWIN [2001a] Seiten 30:1–15.
- COWIN, S. C. (2001d): Mechanosensory Mechanism in Bone. In: COWIN [2001a] Seiten 29:1–17.
- COWIN, S. C. (2002): Mechanosensation and fluid transport in living bone. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* **2**(3):256–260.
- COWIN, S. C. (2004): Tissue growth and remodeling. *Annual Review of Biomedical Engineering* **6**:77–107.
- COWIN, S. C. (2007): The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *Journal of Biomechanics* **40**:S105–S109.
- COWIN, S. C.; MOSS-SALENTIJN, L. und MOSS, M. L. (1991): Candidates for the mechanosensory system in bone. *Journal of Biomechanical Engineering* **113**(2):191–197.
- COWIN, S. C. und WEINBAUM, S. (1998): Strain Amplification in the Bone Mechanosensory System. *The American Journal of the Medical Sciences* **316**(3):184–188.
- CUNNINGHAM, J. L.; EVANS, M. und KENWRIGHT, J. (1989): Measurement of fracture movements in patients treated with unilateral external skeletal fixation. *Journal of Biomedical Engineering* **11**(2):118–122.
- CUNNINGHAM, J. L. und GOODSHIP, A. E. (2005): Following damage trabecular architecture is not restored after functional loading. *51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. Poster:1541.
- CUNNINGHAM, J. L.; KENWRIGHT, J. und KERSHAW, C. J. (1990): Biomechanical measurement of fracture healing. *Journal of Medical Engineering & Technology* **14**(3):92–101.
- DALECKI, D. (2004): Mechanical bioeffects of ultrasound. *Annual Review of Biomedical Engineering* **6**:229–248.
- D'ANTONIO, J. A.; CAPELLO, W. N. und MANLEY, M. T. (1996): Remodeling of Bone around Hydroxyapatite-Coated Femoral Stems. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **78**:1226–1234.

Literaturverzeichnis

- DAVIES, J. E. (Hrsg.) (1991): The bone-biomaterial interface. Toronto, Buffalo, London: University of Toronto Press (Based on the proceedings of the Bone-Biomaterial Interface Workshop held in Toronto, December 3–4).
- DAVIES, J. E. (1996): In Vitro Modeling of the Bone/Implant Interface. *The Anatomical Record* **245**:426–445.
- DAVIES, J. E. (2005): Understanding Peri-Implant Endosseous Healing. *Journal of Dental Education* **67**(8):932–949.
- DE BENEDITIS, A.; MATTIOLI-BELMONTE, M.; KRAJEWSKI, A.; FINI, M.; RAVAGLIOLI, A.; GIARDINO, R. und BIAGINI, G. (1999): In vitro and in vivo assessment of bone-implant interface: a comparative study. *The International Journal of Artificial Organs* **22**(7):516–521.
- DEBRUNNER, A. M. (1988): Orthopädie. Die Störungen des Bewegungsapparates in Klinik und Praxis. 2., durchgesehene und ergänzte Aufl. Bern, Stuttgart, Toronto: Verlag Hans Huber.
- DORR, L. D. (1994): Bone and Total Hip Replacement. In: CAMERON [1994b] Seiten 49–72.
- DOT (2000): BONIT® - Die 2. Generation bioaktiver Calcium-Phosphat-Beschichtungen auf Implantaten. Eine zusammenfassende Charakterisierung. Unveröffentlichtes Informationsmaterial. DOT GmbH, Rostock.
- DUDA, G. N. (2001): Muskuloskelettale Belastungen: Beitrag zu den mechanischen Rahmenbedingungen der Frakturheilung. Habilitation Humboldt-Universität Berlin, Medizinischen Fakultät Charité.
- DUDA, G. N.; MALDONADO, Z. M.; KLEIN, P.; HELLER, M. O. W.; BURNS, J. und BAIL, H. (2005): On the influence of mechanical conditions in osteochondral defect healing. *Journal of Biomechanics* **38**(4):843–851.
- DUDA, G. N.; SCHNEIDER, E. und CHAO, E. Y. (1997): Internal forces and moments in the femur during walking. *Journal of Biomechanics* **30**(9):933–941.
- DUDA, G. N.; SPORRER, S.; SOLLMANN, M.; HOFFMANN, J. E.; KASSI, J.-P.; KHODADADYAN, C. und RASCHKE, M. (2003): Interfragmentary movements in the early phase of healing in distraction and correction osteotomies stabilized with ring fixators. *Langenbecks Archives of Surgery* **387**(11–12):433–440.
- DUMBLETON, J. und MANLEY, M. T. (2004): Hydroxyapatite-Coated Prostheses in Total Hip and Knee Arthroplasty. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **86**:2526–2540.
- DÁVID, A. (1990): Osteointegration beschichteter Implantatoberflächen - ein neuer Verankerungsweg allogener Werkstoffe im Knochen? Eine tierexperimentelle Studie. Habilitation Ruhr-Universität Bochum, Hohe Medizinische Fakultät.
- DYRNA, H. (1995): Histologische und Haftfestigkeitsuntersuchungen zur Charakterisierung der Implantat-Knochen-Interaktion an verschiedenen Implantatoberflächen. Dissertation Universität Leipzig, Medizinische Fakultät.

- EBBECKE, B. (2003a): Knochenwachstum endlich verständlich. Unveröffentlichte Dokumentation Institut für Baumechanik und Numerische Mechanik, Universität Hannover.
- EBBECKE, B. (2003b): Numerische Untersuchung der Spiron – Prothese. Unveröffentlichte Dokumentation für ARGE^{UPO} Medizintechnik GmbH, Hannover. Institut für Baumechanik und Numerische Mechanik, Universität Hannover.
- EHRlich, P. J. und LANYON, L. E. (2002): Mechanical Strain and Bone Cell Function: A Review. *Osteoporosis International* **19**(9):688–700.
- EINHORN, T. A. (1998): The Cell and Molecular Biology of Fracture Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):7–21.
- ENDER, S. A.; MACHNER, A.; HUBBE, J.; PAP, G. und NEUMANN, H. W. (2006): Mittelfristige Ergebnisse der zementfreien Schenkelhals-Endoprothese Typ CUT. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* **144**(5):477–483.
- ENGELHARDT, A. (1983): Die kausale Histogenese (Pauwels, Kummer) und angrenzende biomechanische Erkenntnisse als Grundlage der zementlosen Verankerung von Hüftendoprothesen. In: MORSCHER [1983c] Seiten 20–27.
- ENGH, C. A.; BOBYN, J. D. und GLASSMAN, A. H. (1987): Porous-coated hip replacement. The factors governing bone ingrowth, stress shielding, and clinical results. *Journal of Bone & Joint Surgery Br.* **69**(1):45–55.
- EPARI, D. R.; KANDZIORA, F. und DUDA, G. N. (2005): Stress Shielding in Box and Cylinder Cervical Interbody Fusion Cage Designs. *Spine* **30**(8):908–914.
- ERIKSSON, C. (1985): Surface energies and the bone induction principle. *Journal of Biomedical Materials Research* **19**(7):833–49.
- ERIKSSON, C.; BROBERG, M.; NYGREN, H. und ÖSTER, L. (2003): Novel in vivo method for evaluation of healing around implants in bone. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **66A**(3):662–668.
- ERIKSSON, C.; NYGREN, H. und OHLSON, K. (2004): Implantation of hydrophilic and hydrophobic titanium discs in rat tibia: cellular reactions on the surface during the first 3 weeks in bone. *Biomaterials* **25**(19):4759–4766.
- ESKA (2000): Schenkelhals-Endoprothese CUT. Produktinformation. ESKA IMPLANTS GmbH & Co. KG, Lübeck.
- FAUST, G. (2001): Charakteristika biologischer Systeme, Fallbeispiel: Knochenbau. In: WISSER und NACHTIGALL [2001] Seiten 120–141.
- FRITTON, S. P.; MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (1999): The wide range of strain magnitudes and strain rates in functionally loaded bone. *45th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Anaheim, California*. 331.
- FRITTON, S. P.; MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (2000): Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *Journal of Biomechanics* **33**(3):317–325.

Literaturverzeichnis

- FROST, H. M. (1982): Mechanical determinations of bone modeling. *Metab Bone Dis Relat Res* **4**(4):217–229.
- FROST, H. M. (1983): A Determinant of Bone Architecture. The Minimum Effective Strain. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **175**:286–292.
- FROST, H. M. (1989): The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **248**:283–293.
- FROST, H. M. (1990a): Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SAT-MU): 1. Redefining Wolff's law: the bone modeling problem. *The Anatomical Record* **226**(4):403–413.
- FROST, H. M. (1990b): Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SAT-MU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *The Anatomical Record* **226**(4):414–422.
- FROST, H. M. (1994): Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *The Angle Orthodontist* **64**(3):175–188.
- FROST, H. M. (1996): Perspectives: A Proposed General Model of the „Mechanostat“. *The Anatomical Record* **244**:139–147.
- FROST, H. M. (1999): Why do bone strength and „mass“ in aging adults become unresponsive to vigorous exercise? Insights of the Utah paradigm. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* **17**(2):90–97.
- FROST, H. M. (2000): The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* **18**(6):305–316.
- FROST, H. M. (2001): From Wolff's Law to the Utah Paradigm: Insights About Bone Physiology and Its Clinical Applications. *The Anatomical Record* **262**(4):398–419.
- FROST, H. M. (2003): Bone's Mechanostat: A 2003 Update. *The Anatomical Record Part A* **275**(2):1081–1101.
- FROST, H. M. (2004): A 2003 Update of Bone Physiology and Wolff's Law for Clinicians. *The Angle Orthodontist* **74**(1):3–15.
- GARBE, S. W. (1998): Zwischen Biomechanik und Pathomechanik des Femurs: Überlegungen zu einem Prozeß. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- GARDNER, T. N.; EVANS, M.; HARDY, J. und KENWRIGHT, J. (1997): Dynamic interfragmentary motion in fractures during routine patient activities. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **336**:216–25.
- GARDNER, T. N.; EVANS, M. und KENWRIGHT, J. (1996a): The influence of external fixators on fracture motion during stimulated walking. *Medical Engineering & Physics* **18**(4):305–313.

- GARDNER, T. N.; HARDY, J. R.; EVANS, M.; RICHARDSON, J. B. und KENWRIGHT, J. (1996b): The static and dynamic behaviour of tibial fractures due to unlocking external fixators. *Clinical Biomechanics* **11**(8):425–430.
- GARDNER, T. N. und MISHRA, S. (2003): The biomechanical environment of a bone fracture and its influence upon the morphology of healing. *Medical Engineering & Physics* **25**(6):455–464.
- GAUTIER, E.; PERREN, S. M. und CORDEY, J. (2000): Strain distribution in plated and unplated sheep tibia. An in vivo experiment. *Injury* **31**(Suppl. 3):37–44.
- GESE, H. (1992): Werkstoffkundliche und mechanische Optimierung von zementfreien Hüftendoprothesen. Regensburg: Roderer (Theorie und Forschung 191. Zugl.: Dissertation Technische Universität München. 1991).
- GILL, P. J.; KERNOHAN, G.; MAWHINNEY, I. N.; MOLLAN, R. A. und MCILHAGGER, R. (1989): Investigation of the mechanical properties of bone using ultrasound. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H* **203**(1):61–63.
- GILLIES, R. M.; MORBERG, P. H.; BRUCE, W. J. M.; TURNBULL, A. und WALSH, W. R. (2002): The influence of design parameters on cortical strain distribution of a cementless titanium femoral stem. *Medical Engineering & Physics* **24**:109–114.
- GONDOLPH-ZINK, B. (1998): Der Einfluß der Hydroxylapatitbeschichtung auf die Osteointegration belasteter und unbelasteter Implantate. Vergleich zu anderen mikroporösen Oberflächenstrukturen im Tierexperiment. *Orthopädie* **27**:96–104.
- GOODSHIP, A. E.; CUMMINGHAM, J. L. und KENWRIGHT, J. (1998): Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):105–115.
- GOODSHIP, A. E. und KENWRIGHT, J. (1985): The influence of induced micro-movement upon the healing of experimental tibial fractures. *Journal of Bone & Joint Surgery Br.* **67**(4):650–655.
- GOODSHIP, A. E.; WATKINS, P. E.; RIGBY, H. S. und KENWRIGHT, J. (1993): The role of fixator frame stiffness in the control of fracture healing. An experimental study. *Journal of Biomechanics* **26**(9):1027–1035.
- GROSS, D.; HAUGER, W.; SCHNELL, W. und WRIGGERS, P. (1999): Technische Mechanik. Band 4: Hydrodynamik, Elemente der Höheren Mechanik, Numerische Methoden. 3. Aufl. Berlin u. a.: Springer-Verlag.
- GROSS, T. S.; EDWARDS, J. L.; MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (1997): Strain Gradients Correlate with Sites of Periosteal Bone Formation. *Journal of Bone and Mineral Research* **12**(6):982–988.
- GROSS, T. S.; MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (1992): Characterizing bone strain distributions in vivo using three triple rosette strain gages. *Journal of Biomechanics* **25**(9):1081–1087.

Literaturverzeichnis

- GRUPP, T. M. (2002): Entwicklung eines neuartigen Verfahrens zur sekundären Fixierung eines Hüftendoprothesenschaftes. Dissertation Universität Stuttgart, Fakultät Verfahrenstechnik und Technische Kybernetik.
- GÖTZ, H. (2004): In-vivo-Analyse der knöchernen Integration laserstrukturierter Titan-Implantate. Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München, Tierärztlichen Fakultät.
- GÖTZE, C.; TSCHUGUNOW, A.; WIEGELMANN, F.; OSADA, N.; GÖTZE, H. G. und BÖTTNER, F. (2006): Langfristiger Einfluss der anatomisch angepassten spongiösen Endprothese auf den peripheren Knochen. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* **144**(2):192–198.
- GULOW, J. und SCHOLZ, R. AND FREIHERR VON SALIS-SOGLIO, G. (2007): Kurzschäfte in der Hüftendoprothetik. *Orthopade* **36**(4):353–359.
- HADJIARGYROU, M.; MCLEOD, K.; RYABY, J. P. und RUBIN, C. (1998): Enhancement of fracture healing by low intensity ultrasound. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):216–229.
- HAMILTON, N.; COOMBE, D.; TRAN, D. und ZERNICKE, R. F. (2004): Simulating load induced fluid flow and nutrient transport in cortical bone. *5th Combined Meeting of the Orthopaedic Research Societies of Canada, USA, Japan and Europe* Podium:071.
- HANAWA, T. (1991): Titanium and Its Oxide Film: A Substrate for Formation of Apatite. In: DAVIES [1991] Seiten 49–61.
- HART, R. T. (2001): Bone Modeling and Remodeling: Theories and Computation. In: COWIN [2001a] Seiten 31–1 – 31–42.
- HARVEY, E. J.; BOBYN, J. D.; TANZER, M.; STACKPOOL, G. J.; KRYGIER, J. J. und HACKING, S. A. (1999): Effect of Flexibility of the Femoral Stem on Bone-Remodeling and Fixation of the Stem in a Canine Total Hip Arthroplasty Model without Cement. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **81**:93–107.
- HEGELMAIER, C. (1993): Biomechanische Aspekte der Knochenbruchheilung unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten Mikrobewegungen im Frakturspalt. Dissertation Ruhr-Universität Bochum, Hohen Medizinischen Fakultät.
- HELLER, M. O. und BERGMANN, G. (2001): Musculo-skeletal loading conditions at the hip during walking and stair climbing. *Journal of Biomechanics* **34**(7):883–893.
- HENTE, R.; CORDEY, J. und PERREN, S. M. (2003): In vivo measurement of bending stiffness in fracture healing. *BioMedical Engineering OnLine* **2**(8):k.A.
- HOHENHOFF, G.; HAFERKAMP, H.; OSTENDORF, A.; MEIER, O.; CZERNER, S.; HURSCHLER, C.; OSTERMEIER, S. und STUKENBORG-COLSMANN, C. (2005a): Laser-induced Titanium Foaming for Biomedical Applications. Vortrag bei der Euromat 2005, Prag, Tschechien. Laser Zentrum Hannover e.V.

- HOHENHOFF, G.; HAFERKAMP, H.; OSTENDORF, A.; MEIER, O.; CZERNER, S.; STUKENBORG-COLSMANN, C.; OSTERMEIER, S. und HURSCHLER, C. (2005b): Implant Prototyping by Laser Cladding and Foaming. Vortrag bei der Euro-u. Rapid 2005 in Leipzig. Laser Zentrum Hannover e.V.
- HRIBERNIK, M. und RAVNIK, D. (2004): Tensulae as a part of the hydrodynamic system of the head of the femur. In: BIONIC [2004] Seiten 65–80.
- HSU, R. W.; TAI, C. L.; CHEN, C. Y.; HSU, W. H. und HSUEH, S. (2003): Enhancing mechanical strength during early fracture healing via shockwave treatment: an animal study. *Clinical Biomechanics* **18**(6):33–39.
- HUBE, R.; ZAAGE, M.; HEIN, W. und REICHEL, H. (2004): Frühfunktionelle Ergebnisse einer Kurzschafthoprothese des Hüftgelenks mit metaphysär-intertrochantärer Verankerung. *Orthopäde* **33**:1249–1258.
- HUO, M. H. und BROWN, B. S. (2003): What’s New in Hip Arthroplasty. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **85**:1852–1864.
- ISSLER, L.; RUOSS, H. und HÄFELE, P. (1997): Festigkeitslehre – Grundlagen 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- JAFFE, W. L. und SCOTT, D. F. (1996): Current Concepts Review - Total Hip Arthroplasty with Hydroxyapatite-Coated Prostheses. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **78**(12):1918–1934.
- JAGODZINSKI, M. und KRETTEK, C. (2007): Effect of mechanical stability on fracture healing—an update. *Injury* **38 Suppl 1**:S3–10.
- JALLOT, E. (1998): Correlation between hydroxyapatite osseointegration and Young’s Modulus. *Medical Engineering & Physics* **20**:697–701.
- JINGUSHI, S. und BOLANDER, M. E. (1991): Biological Cascades of Fracture Healing as Models for Bone-Biomaterial Interfacial Reactions. In: DAVIES [1991] Seiten 250–260.
- JOHNS, L. D. (2002): Nonthermal Effects of Therapeutic Ultrasound: the Frequency Resonance Hypothesis. *Journal of Athletic Training* **37**(3):293–299.
- JUNG, D.-Y.; TSUTSUMI, S.; NAKAI, R.; IKEUCHI, K. und SEKEL, R. (2004): Un cemented Total Hip Replacement Stem Loosening after Long Term Compressive Stress Application: A Simulated FEA Study of Cortical Bone Remodeling. *JSME International Journal Series C* **47**(4):1079–1085.
- KALLABIS, M.; GOMBERT, G. und BETZ, A. (2003): Der MERION-Hüftschafft. Produkt Präsentation. Merioplant Medical GmbH, Dietmannsried.
- KEAVENY, T. M.; MORGAN, E. F.; NIEBUR, G. L. und YEH, O. C. (2001): Biomechanics of trabecular bone. *Annual Review of Biomedical Engineering* **3**:307–333.
- KENWRIGHT, J. und GARDNER, T. (1998): Mechanical Influences on Tibial Fracture Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):179–190.

Literaturverzeichnis

- KENWRIGHT, J. und GOODSHIP, A. E. (1989): Controlled Mechanical Stimulation in the Treatment of Tibial Fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **241**:36–47.
- KENWRIGHT, J.; RICHARDSON, J. B.; GOODSHIP, A. E.; M., E.; KELLY, D. J.; SPRIGGINS, A. J.; NEWMAN, J. H.; BURROUGH, S. J.; HARRIS, J. D. und ROWLEY, D. I. (1986): Effect of controlled axial micromovement on healing of tibial fractures. *Lancet* **22**(2):1185–1187.
- KIM, C. H.; TAKAI, E.; ZHOU, H.; VON STECHOW, D.; MÜLLER, R.; DEMPSTER, D. W. und GUO, X. E. (2003): Trabecular Bone Response to Mechanical and Parathyroid Hormone Stimulation: The Role of Mechanical Microenvironment. *Journal of Bone and Mineral Research* **18**(12):2116–2125.
- KIM, D.-G.; BRUNSKI, J. B. und NICOLELLA, D. P. (2004): Microstrain fields in cortical bone in uniaxial tension. *50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Poster:0493.
- KLEIN, P.; SCHELL, H.; STREITPARTH, F.; HELLER, M.; KASSI, J.-P.; KANDZIORA, F.; BRAGULLA, H.; HAAS, N. P. und DUDA, G. N. (2003): The initial phase of fracture healing is specifically sensitive to mechanical conditions. *Journal of Orthopaedic Research* **21**(4):662–669.
- KNOTHE TATE, M. L. (2001): Interstitial Fluid Flow. In: COWIN [2001a] Seiten 22:1–29.
- KNOTHE TATE, M. L.; STECK, R.; FORWOOD, M. R. und NIEDERER, P. (2000): In vivo demonstration of load-induced fluid flow in the rat tibia and its potential implications for processes associated with functional adaptation. *The Journal of Experimental Biology* **203**:2737–2745.
- KONTINEN, Y.; ZHAO, D.; BEKLEN, A.; MA, G.; TAKAGI, M.; KIVELÄ-RAJAMÄKI, M.; ASHAMMAKHI, N. und SANTAVIRTA, S. (2005): The Microenvironment around Total Hip Replacement Protheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **430**:28–38.
- KOWALCZYK, P. (2001): Design Optimization of Cementless Femoral Hip Protheses Using Finite Element Analysis. *Journal of Biomechanical Engineering* **123**:396–402.
- KÜSSWETTER, W. und ALDINGER, G. (Hrsg.) (1991a): Noncemented Total Hip Replacement. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- KÜSSWETTER, W. und ALDINGER, G. (Hrsg.) (1991b): Noncemented Total Hip Replacement: International Symposium Tübingen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- KUMMER, B. (1980): Bau und Funktion des Bewegungsapparates. In: Witt, A. N.; Rettig, H.; Schlegel, K. F.; Hackenbroch, M. und Hupfauer, W. (Hrsg.): Orthopädie in Praxis und Klinik. Band 1. Allgemeine Orthopädie Biomechanik-Genetik-Ökologie. 2., neubearb. Aufl. in 7 Bänden. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

- KUMMER, B. (1985): Kausale Histogenese der Gewebe des Bewegungsapparates und funktionelle Anpassung. In: STAUBESAND [1985] Seiten 199–221.
- KUMMER, B. (1992): Computer Aided Simulation of The Functional Bone Adaptation - a Method to Check a Theory. In: REGLING [1992] Seiten 65–80.
- KUMMER, B. (2005): Biomechanik – Form und Funktion des Bewegungsapparates. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
- LANYON, L. E. (1984): Functional Strain as a Determinant for Bone Remodeling. *Calcified Tissue International* **36**(Suppl. 1):56–61.
- LANYON, L. E. (1987): Functional strain in bone tissue as an objective, and controlling stimulus for adaptive bone remodelling. *Journal of Biomechanics* **20**(11/12):1083–1093.
- LANYON, L. E. (1990): Bone: The Architecture of Bone and How it is Influenced by External Loading. In: OLDER [1990] Seiten 101–113.
- LANYON, L. E. (1993): Osteocytes, Strain Detection, Bone Modeling and Remodeling. *Calcified Tissue International* **53**(Suppl. 1):102–107.
- LANYON, L. E. (1996): Using Functional Loading to Influence Bone Mass and Architecture: Objectives, Mechanism, and Relationship With Estrogen of the Mechanically Adaptive Process in Bone. *Bone* **18**(Suppl. 1):37–43.
- LANYON, L. E.; GOODSHIP, A. E.; PYE, C. J. und MACFIE, J. H. (1982): Mechanically adaptive bone remodelling. *Journal of Biomechanics* **15**(3):141–154.
- LANYON, L. E. und RUBIN, C. T. (1984): Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *Journal of Biomechanics* **17**(12):897–905.
- LEE, A. J. C. (1990): Differential Movement Between Implant and Bone. In: OLDER [1990] Seiten 131–135.
- LEI, X.; HAN, D.; GARMAN, R.; RUBIN, C. und JUDEX, S. (2005): Adaptation of bone to low magnitude vibrations is dependent on the applied frequency but not on the induced strain magnitude. *51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Paper:0214.
- LENARZ, T. und HAFERKAMP, H. (Hrsg.) (2005): Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen. Internationalen Kolloquiums. Sonderforschungsbereich Biomedizintechnik. Tagungsband. Universität Hannover.
- LENZ, C. und NACKENHORST, U. (2003): Finite Element Analysis of Osteons concerning the Mechanosensation of Bone Material. *Conference paper. The Finite Element Method in Biomedical Engineering, Biomechanics and Related Fields, Ulm.*
- LÖER, F. und WEIGMANN, R. (1992): Julius Wolff and Friedrich Pauwels. Wolff's Concept of a Causal Therapy of Orthopaedic Diseases Using Biological Adaptation Phenomena and Its Realization by Friedrich Pauwels. In: REGLING [1992] Seiten 23–30.

Literaturverzeichnis

- LIENAU, J.; SCHELL, H.; DUDA, G. N.; SEEBECK, P.; MUCHOW, S. und BAIL, H. J. (2005): Initial vascularization and tissue differentiation are influenced by fixation stability. *Journal of Orthopaedic Research* **23**(3):639–645.
- LIND, M. und BÜGNER, C. (2001): Factors stimulating bone formation. *European Spine Journal* **10**:102–109.
- LINDER, L. (1990): An Overview of the Histology of the Principal Interface Types in Orthopaedic Surgery Today. In: OLDER [1990] Seiten 3–5.
- LOBOA POLEFKA, E. G.; WREN, T. A. L. und CARTER, D. R. (2002): Mechanobiology of soft skeletal tissue regeneration. *48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Paper:0138.
- LUKOWSKY, A. (2003): Die Bedeutung von Schaftdesign und Prothesenposition für den periprothetischen Knochenumbau. Eine radiologische und densitometrische Studie. Dissertation Universitätsklinik und Poliklinik für Orthopädie und Physikalische Medizin, Medizinischen Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.
- LUO, G.; COWIN, S. C.; SADEGH, A. M. und ARRAMON, Y. P. (1995): Implementation of Strain Rate as a Bone Remodeling Stimulus. *Journal of Biomechanical Engineering* **117**(3):329–338.
- MAJDANI, O. (2002): Zur Struktur des knöchernen Implantatlagers nach Morphometrie bioptischer und autoptischer Fälle. Dissertation Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, Institut für Pathologie, Fachbereich Humanmedizin.
- MAJESKA, R. J. (2001): Cell Biology of Bone. In: COWIN [2001a] Seiten 2:1–24.
- MAK, A. F. T. (1990): Streaming Potential in Bone. In: MOW *et al.* [1990] Seiten 175–194.
- MAQUET, P. (1992): Wolff's Law. In: REGLING [1992] Seiten 31–33.
- MARKAKI, A. E. und CLYNE, W. (2004): Magneto-mechanical stimulation of bone growth in a bonded array of ferromagnetic fibres. *Biomaterials* **25**:4805–4815.
- MARKAKI, A. E. und CLYNE, W. T. (2005): Magneto-Mechanical Bone Growth Stimulation by Actuation of Highly Porous Ferromagnetic Fibre Arrays. *International Symposium on Smart Materials Nano-, and Micro-Smart Systems, Biomedical Applications of Micro- and Nanoengineering II, Australia.*
- MARTIN, R. B.; BURR, D. B. und SHARKEY, N. A. (1998): Skeletal Tissue Mechanics. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- MATSUSHITA, T. und KUROKAWA, T. (1998): Comparison of cyclic compression, cyclic distraction and rigid fixation. Bone healing in rabbits. *Acta Orthopaedica Scandinavica* **69**(1):95–98.
- MATTHECK, C. (1997): Design in der Natur: der Baum als Lehrmeister. 3., überarb. u. erw. Neuaufl. Freiburg im Breisgau: Rombach.

- MCKOY, B. E.; AN, Y. H. und FRIEDMAN, R. J. (2000): Factors Affecting the Strength of the Bone-Implant Interface. In: AN und DRAUGHN [2000] Seiten 439–451.
- MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (1990): Frequency Specific Modulation of Bone Adaptation by Induced Electric Fields. *Journal of Theoretical Biology* **145**(3):385–96.
- MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (1992): The effect of low-frequency electrical fields on osteogenesis. *Journal of Bone & Joint Surgery Am.* **74**(6):920–929.
- MCLEOD, K. J.; RUBIN, C. T.; OTTER, M. W. und QIN, Y. X. (1998): Skeletal cell stresses and bone adaptation. *Am J Med Sci* **316**(3):176–183.
- MCLEOD, K. J.; TURNER, A. S.; MALLINCKRODT, C. H. und RUBIN, C. T. (1999): Frequency and duration optimization of dynamic loading protocols for the reversal of osteopenia. *45th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Anaheim, California* 571.
- MERIOPLANT (2004): MERION® Hüftprothesen-System. Produktkatalog. MERIOPLANT Medical GmbH, Dietmannsried.
- MEYER, U.; JOOS, U.; MYTHILI, J.; STAMM, T.; HOHOFF, A.; FILLIES, T.; STRATMANN, U. und WIESMANN, H. P. (2004): Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants. *Biomaterials* **25**(10):1959–1967.
- MI, L. Y.; FRITTON, S.; BASU, M. und COWIN, S. (2002): Bone fluid motion induced by bending and axial loading: analysis of an adaptive study. *48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Poster*:0573.
- MITTELMEIER, W.; GRUNDWALD, I.; SCHÄFER, R.; GRUNDEI, H. und GRADINGER, R. (1997): Zementlose Endoprothesenverankerung mittels trabekulären, dreidimensional interkonnektierenden Oberflächen. *Orthopäde* **26**(2):117–124.
- MITTELMEIER, W.; GRUNDWALD, I.; SCHÄFER, R.; STEINHAUSER, E. und GRADINGER, R. (1999): Vergleichende statische biomechanische Untersuchungen zu Tripoden-Oberflächenstrukturen zementfreier Endoprothesen. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete* **137**(2):122–128.
- MOMMSEN, H. (2002): Einfluss von Länge und Material intramedullärer Implantatstiele von Tumorspezialprothesen auf die Krafteinleitung in das Knochenlager beim proximalen Femurersatz. Dissertation Technische Universität München, Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie rechts der Isar.
- MOORCROFT, C. I.; OGDONIK, P. J.; THOMAS, P. B. und WADE, R. H. (2001): Mechanical properties of callus in human tibial fractures: a preliminary investigation. *Clinical Biomechanics* **16**(9):776–782.
- MORLOCK, M.; SCHNEIDER, E.; BLUHM, A.; VOLLMER, M.; BERGMANN, G.; MÜLLER, V. und HONL, M. (2001): Duration and frequency of every day activities in total hip patients. *Journ al of Biomechan ics* **34**:873–881.

Literaturverzeichnis

- MORONI, A.; TOKSVIG-LARSEN, S.; MALTARELLO, M. C.; ORIENTI, L.; SUSANNA, S. und GIANNINI, S. (1998): A Comparison of Hydroxyapatite-Coated, Titanium-Coated, and Uncoated Tapered External-Fixations Pins. An in vivo Study in Sheep. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **80**:547–554.
- MORSCHER, E. (1983a): 9 Jahre Erfahrung mit isoelastischen Hüftendoprothesen aus plastischem Material. In: MORSCHER [1983c] Seiten 188–195.
- MORSCHER, E. W. (1983b): Cementless Total Hip Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **181**:76–91.
- MORSCHER, E. W. (Hrsg.) (1983c): Die zementlose Fixation von Hüftendoprothesen. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag.
- MORSCHER, E. W. (1998): Implant stiffness and its effects on bone and prosthesis fixation. In: SEDEL und CABANELA [1998] Seiten 9–19.
- MORSCHER, E. W. (2003): Failure and successes in total hip replacement – why good ideas may not work. *Scandinavian Journal of Surgery* **92**(2):113–120.
- MORSCHER, E. W. und DICK, W. (1983): Cementless Fixation of „Isoelastic“ Hip Endoprothesen Manufactured from Plastic Materials. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **176**:77–87.
- MOW, V. C.; RATCLIFFE, A. und WOO, S. L.-Y. (Hrsg.) (1990): Biomechanics of Diarthrodial Joints: In Two Volumes. Volume II. New York, Berlin, Heidelberg, London, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag.
- MULLENDER, M.; EL HAI, A. J.; YANG, Y.; MAGNAY, J.; VAN DUIN, M. A. und KLEIN-NULEND, J. (2003): Fluid flow and mechanical strain induce different responses in human bone cells. *49th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Poster:0663.
- NACHTIGALL, W. (2002): Bionik: Grundlagen und Beispiele für Ingenieure und Naturwissenschaftler. 2., vollst. neu bearb. Aufl. Berlin u. a.: Springer-Verlag.
- NELISSEN, R. G.; VALSTER, E. R. und ROZING, P. M. (1998): The effect of hydroxyapatite on the micromotion of total knee prostheses: A randomised, double-blind study. *Journal of Bone & Joint Surgery Am*. **80**(11):1665–1672.
- NICOLELLA, D. P. und LANKFORD, J. (2002): Microstructural strain near osteocyte lacuna in cortical bone in vitro. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* **2**(3):261–263.
- NICOLELLA, D. P.; MORAVITS, D. E.; GALE, A. M.; BONEWALD, L. F. und LANKFORD, J. (2005): Osteocyte lacunae tissue strain in cortical bone. *Journal of Biomechanics* :in press.
- O’CONNOR, J. A.; LANYON, L. E. und MACFIE, H. (1982): The influence of strain rate on adaptive bone remodelling. *Journal of Biomechanics* **15**(10):767–781.
- OLDER, J. (Hrsg.) (1990): Implant Bone Interface. London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong: Springer-Verlag (Results of the Implant Bone Interface Symposium, held in May 1989 in Midhurst, UK).

- ORLIK, J.; ZHUROV, A. und MIDDLETON, J. (2003): On the secondary stability of coated cementless hip replacement: parameters that affected interface strength. *Medical Engineering & Physics* **25**:825–831.
- OTANI, T.; WHITESIDE, L. A. und WHITE, S. E. (1993a): Strain distribution in the proximal femur with flexible composite and metallic femoral components under axial and torsional loads. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **27**:575–585.
- OTANI, T.; WHITESIDE, L. A.; WHITE, S. E. und MCCARTHY, D. S. (1993b): Effects of femoral component material properties on cementless fixation in total hip arthroplasty. A comparison study between carbon composite, titanium alloy, and stainless steel. *The Journal of Arthroplasty* **8**(1):67–74.
- OTTER, M. W.; MCLEOD, K. J. und RUBIN, C. T. (1998): Effects of Electromagnetic Fields in Experimental Fracture Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **355**(Suppl.):90–104.
- PARK, S.-H.; O'CONNOR, K.; MCKELLOP, H. und SARMIENTO, A. (1998): The Influence of Active Shear or Compressive Motion on Fracture-Healing. *Journal of Bone & Joint Surgery Am* **80-A**(6):868–878.
- PATHOPIC (2004): Pathologie – Bilddatenbank. Instituts für Pathologie, Universität Basel. [<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/intro.htm>].
- PAUWELS, F. (1973): Atlas zur Biomechanik der gesunden und kranken Hüfte: Prinzipien, Techniken und Resultate einer kausalen Therapie. Berlin u.a.: Springer-Verlag.
- PAWLIK, G. (2005): Asklepios implantiert erstmals neuartige Kurzschaft-Hüftprothese in Deutschland. *Asklepios intern. Das Konzern-Nachrichtenmagazin* **24**:20.
- PETREŠIN, E. (2004): Membransystem der Tensulae, intraossale non-newton Flüssigkeit als Teil des hydrodynamischen Dämpfers im spongiösen Knochen. In: BIONIC [2004] Seiten 81–99.
- PILLIAR, R. M. (1991): Quantitative Evaluation of the Effect of Movement at a Porous Coated Implant-Bone Interface. In: DAVIES [1991] Seiten 380–387.
- PIRLICH, C. R. (2002): Rotationsfehlstellung des Kopf-/ Halsfragmentes nach Osteosynthese trochanterer Femurfrakturen mit der dynamischen Hüftschraube (DHS) der AO. Dissertation Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br., Medizinischen Fakultät.
- POGODA, P.; PRIEMEL, M.; RUEGER, J. M. und AMLING, M. (2005): Bone remodeling: new aspects of a key process that controls skeletal maintenance and repair. *Osteoporosis International* **16**(Suppl.):18–24.
- POLLACK, S. R. (2001): Streaming Potentials in Bone. In: COWIN [2001a] Seiten 24:1–22.

Literaturverzeichnis

- POURZARANDIAN, A.; WATANABE, H.; AOKI, A.; ICHINOSE, S.; SASAKI, K. M.; NITTA, H. und ISHIKAWA, I. (2004): Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. *Photomed Laser Surgery* **22**(4):34–350.
- PULEO, D. A. und NANCI, A. (1999): Understanding and controlling the bone-implant interface. *Biomaterials* **20**(23):2311–2322.
- PUSSEL, V. (2000): Biomechanische Untersuchungen eines Hüftgelenkimplantates mit Hilfe eines dreidimensionalen Computermodells Dissertation Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Fakultät für Physik.
- QIN, Y.; CUTE, M. und RUBIN, C. (2001): The relationship between bone fluid flow and adaptation as stimulated by intramedullary hydraulic loading. *47th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, California* 0319.
- QIN, Y.; MCLEOD, K. und RUBIN, C. (2000): Intracortical fluid flow is induced by dynamic intramedullary pressure independent of matrix deformation. *46th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Orlando, Florida* 0740.
- QIN, Y.-X.; KAPLAN, T. und CUTE, M. (2003): Physiologic oscillatory fluid flow is responsible for bone formation and inhibition of bone resorption dependent on loading magnitude. *49th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Paper:0110.
- QIN, Y.-X.; MCLEOD, K. J.; GUILAK, F.; CHIANG, F.-P. und RUBIN, C. T. (1996): Correlation of Bony Ingrowth to the Distribution of Stress and Strain Parameters Surrounding a Porous-Coated Implant. *Journal of Orthopaedic Research* **14**(6):862–870.
- QIN, Y.-X.; MCLEOD, K. J.; LIN, W.; GRAY, J.; TURNER, A. S. und RUBIN, C. T. (1999): Trabeculi strength is enhanced by low magnitude and high frequency mechanical stimuli as determined by CT number, ultrasonic velocity and force-displacement measurement. *45th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Anaheim, California* 568.
- QIN, Y.-X.; ORZECOWSKI, L.; XIA, Y. und LAM, H. (2005): The influence of skeletal muscle dynamics and fluid pressure and enhancement of perfusion in bone. *51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Poster:2005.
- RAHN, B. A. (1985a): Knochengewebe. In: STAUBESAND [1985] Seiten 139–153.
- RAHN, B. A. (1985b): Osteosynthese und Knochenreaktion. In: STAUBESAND [1985] Seiten 213–221.
- REGLING, G. (Hrsg.) (1992): Wolff's Law of Connective Tissue Regulation: Modern Interdisciplinary Comments on Wolff's Law of Connective Tissue Regulation and Rational Understanding of Common Clinical Problems. Berlin, New York: Walter de Gruyter & Co.
- RICCI, J. L.; SPIVAK, J. M.; BLUMENTHAL, N. C. und ALEXANDER, H. (1991): Modulation of Bone Ingrowth by Surface Chemistry and Roughness. In: DAVIES [1991] Seiten 334–349.

- RIECHERS, H. (1984): Implantation zementlos fixierter „isoelastischer“ Hüftgelenksendoprothesen nach Mathys / Morscher - erste Ergebnisse. Dissertation II. Orthopädische Klinik des Annastiftes, Hannover.
- ROESLER, H. (1987): The history of some fundamental concepts in bone biomechanics. *Journal of Biomechanics* **20**(11/12):1025–1034.
- ROHLMANN, A.; CHEAL, E. J.; HAYES, W. C. und BERGMANN, G. (1988): A nonlinear finite element analysis of interface conditions in porous coated hip endoprotheses. *Journal of Biomechanics* **21**(7):605–611.
- ROMANOS, G. E.; TOH, C. G.; SIAR, C. H.; WICHT, H.; YACOOB, H. und NENTWIG, G.-H. (2003): Bone-Implant Interface Around Titanium Implants Under Different Loading Conditions: A Histomorphometrical Analysis in the Macaca fascicularis Monkey. *Journal of Periodontology* **74**(10):1483–1490.
- RUBIN, C.; TURNER, A. S.; MÜLLER, R.; QIN, Y. und MCLEOD, K. (2000): Femoral bone density and trabecular number are increased by non-invasive, low level mechanical stimuli, as quantified by micro-computed tomography. *46th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Orlando, Florida* Number 0715.
- RUBIN, C. T. (1984): Skeletal Strain and the Functional Significance of Bone Architecture. *Calcified Tissue International* **36**(Suppl. 1):11–18.
- RUBIN, C. T.; DONAHUE, H. J.; RUBIN, J. E. und MCLEOD, K. J. (1993): Optimization of Electric Field Parameters for the Control of Bone Remodeling: Exploitation of an Indigenous Mechanism for the Prevention of Osteopenia. *Journal of Bone and Mineral Research* **8**(Suppl. 2):573–581.
- RUBIN, C. T.; GROSS, T. S.; QIN, Y.-X.; FRITTON, S. P.; GULAK, F. und MCLEOD, K. J. (1996): Differentiation of the bone-tissue remodeling response to axial and torsional loading in the turkey ulna. *Journal of Bone & Joint Surgery Am.* **78**(10):1523–33.
- RUBIN, C. T. und HAUSMAN, M. R. (1988): The Cellular Basis of Wolff's Law. Transduction of Physical Stimuli to Skeletal Adaptation. *Rheumatic Disease Clinics of North America* **14**(3):503–517.
- RUBIN, C. T. und LANYON, L. E. (1984): Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *Journal of Bone & Joint Surgery Am.* **66**(3):397–402.
- RUBIN, C. T. und LANYON, L. E. (1985): Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcified Tissue International* **37**(4):411–417.
- RUBIN, C. T. und LANYON, L. E. (1987): Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone. *Journal of Orthopaedic Research* **5**(2):300–310.
- RUBIN, C. T. und MCLEOD, K. J. (1990): Biologic Modulation of Mechanical Influences in Bone Remodeling. In: Mow *et al.* [1990] Seiten 97–118.

Literaturverzeichnis

- RUBIN, C. T.; RECKER, R.; CULLEN, D.; RYABY, J.; MCCABE, J. und MCLEOD, K. (2004): Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *Journal of Bone and Mineral Research* **19**(3):343–351.
- RUIMERMAN, R.; HILBERS, P.; VAN RIETBERGEN, B. und HUISKES, R. (2005a): A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *Journal of Biomechanics* **38**:931–941.
- RUIMERMAN, R.; VAN RIETBERGEN, B.; HILBERS, P. und HUISKES, R. (2005b): The Effects of Trabecular-Bone Loading Variables on the Surface Signaling Potential for Bone Remodeling and Adaptation. *Annals of Biomedical Engineering* **33**(1):71–78.
- RYD, L. (1994): Processes in the Bone-Prosthetic Interface from a Mechanical Point of View. In: CAMERON [1994b] Seiten 73–95.
- SACHS (2004): Ohne Titel. FEM-Simulation des MERION Hüftschafts für MERIOPLANT Medical GmbH. Sachs Engineering GmbH, Engen-Welschingen.
- SAXON, L. K.; ROBLING, A. G. und TURNER, C. H. (2004): A long period of rest between sessions of mechanical loading may improve bone strength. *50th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society* Paper:0195.
- SHELL, H. (2003): Einfluss des Osteosyntheseimplantates auf die Frakturheilung im Tibia-Defektmodell. Vergleich eines medial montierten Fixateur externe mit einem kraniomedial montierten Fixateur externe und einer unaufgebohrten Marknagelung. Eine biomechanische, radiologische und histologische Studie im Schafsmodell. Dissertation Freie Universität Berlin.
- SHELL, H.; EPARI, D. R.; KASSI, J. P.; BRAGULLA, H.; BAIL, H. J. und DUDA, G. N. (2005): The course of bone healing is influenced by the initial shear fixation stability. *J Orthop Res* **23**(5):1022–1028.
- SCHENK, R. K. (1986): Histophysiology of bone Remodelling and bone repair. Elsevier Science Amsterdam, Oxford, New York, Tokyo: Number Vol. 33 in Material Science Monographs Seiten 74–94.
- SCHENK, R. K. und HERRMANN, W. (1983): Histologische Untersuchungen über die Einheilung zementfrei eingebrachter Implantate. In: MORSCHER [1983c] Seiten 51–57.
- SCHLEGEL, P. (2004): In vivo biocompatibility study of different calcium-phosphate surfaces for implant bone integration. Inaugural-dissertation Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich.
- SCHWEIBERER, L. und EITEL, F. (1979): Pathophysiologie der Frakturheilung. In: Zenker, R; Deucher, F. und Schink, W. (Hrsg.): Chirurgie der Gegenwart. Band IVa. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- SEDEL, L. und CABANELA, M. E. (Hrsg.) (1998): Hip surgery: materials and developments. St. Louis u.a.: Mosby.

- SIMÕES, J. A. O.; TAYLOR, M.; MARQUES, A. T. und JERONIMIDIS, G. (1998): Preliminary investigation of a novel controlled stiffness proximal femoral prosthesis. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H* **212**(3):165–175.
- SIMÕES, J. A. O. und VAZ, M. A. (2002): The influence on strain shielding of material stiffness of press-fit femoral components. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H* **216**(5):341–346.
- SIMÕES, J. A. O.; VAZ, M. A.; BLATCHER, S. und TAYLOR, M. (2000): Influence of head constraint and muscle forces on the strain distribution within the intact femur. *Medical Engineering & Physics* **22**:453–459.
- SIMON, U.; AUGAT, P.; IGNATIUS, A. und CLAES, L. (2003): Influence of the stiffness of bone defect implants on the mechanical conditions at the interface – a finite element analysis with contact. *Journal of Biomechanics* **36**(8):1079–1086.
- SKEDROS, J. G.; HUNT, K. J. und BLOEBAUM, R. D. (2004): Relationships of Loading History and Structural and Material Characteristics of Bone: Development of the Mule Deer Calcaneus. *Journal of Morphology* **259**:281–307.
- SKEDROS, J. G.; MASON, M. W.; NELSON, M. und BLOEBAUM, R. D. (1996): Evidence of Structural and Material Adaptation to Specific Strain Features in Cortical Bone. *The Anatomical Record* **246**:47–63.
- SKERRY, T. M.; BITENSKY, L.; CHAYEN, J. und LANYON, L. E. (1988): Loading-related reorientation of bone proteoglycan in vivo. Strain memory in bone tissue? *Journal of Orthopaedic Research* **6**(4):547–551.
- SKERRY, T. M.; SUSWILLO, R.; EL HAJ, A. J.; ALI, N. N.; DODDS, R. A. und LANYON, L. E. (1990): Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue in vivo and in vitro. *Calcified Tissue International* **46**(5):318–326.
- SOMMERFELDT, D. W. und RUBIN, C. T. (2001): Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *European Spine Journal* **10**(Suppl. 2):86–95.
- SRINIVASAN, S.; WEIMER, D. A.; AGANS, S. C.; BAIN, S. D. und GROSS, T. S. (2002): Low-Magnitude Mechanical Loading Becomes Osteogenic When Rest Is Between Each Load Cycle. *Journal of Bone and Mineral Research* **17**(9):1613–1620.
- STANFORD, C. M. (1999): Biomechanical and functional behavior of implants. *Advanced Dental Research* **13**:88–92.
- STANFORD, C. M. und BRAND, R. A. (1999): Towards an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *The journal of prosthetic dentistry* **81**(5):553–561.

Literaturverzeichnis

- STAUBESAND, J. (Hrsg.) (1985): Benninghoff Anatomie. Makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. Band 1. Cytologie, Histologie, allgemeine Anatomie und Anatomie des Bewegungsapparates Begr. von Alfred Benninghoff. 14. völlig Neubearb. Aufl. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.
- STECK, R. (2001): Implication of Load-Induced Fluid Flow and Mass Transport on Functional Adaptation of Bone Tissue. Dissertation Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, Schweiz.
- STECK, R.; NIEDERER, P. und KNOTHE TATE, M. L. (2000): A finite difference model of load-induced fluid displacements within bone under mechanical loading. *Medical Engineering & Physics* **22**(2):117–125.
- STECK, R.; NIEDERER, P. und KNOTHE TATE, M. L. (2003): A finite element analysis for the prediction of load-induced fluid flow and mechanochemical transduction in bone. *Journal of Theoretical Biology* **220**(2):249–259.
- STEFLIK, D. E.; CORPE, R. S.; YOUNG, T. R.; SISK, A. L. und PARR, G. R. (1999): The biologic tissue response to uncoated and coated implanted biomaterials. *Advances in Dental Research* **13**:27–33.
- STEINHAUSER, E.; ELLENRIEDER, M.; GRUBER, G.; BUSCH, R.; GRADINGER, R. und MITTELMEIER, W. (2006): Die Lastübertragung verschiedener Schenkelhalsprothesen auf das Femur. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* **144**(4):386–393.
- STUKENBORG-COLSMAN, C. (2007): Schenkelhalsprothesen. *Orthopade* **36**(4):347–352.
- SUMNER, D. R.; TURNER, T. M.; IGLORIA, R.; URBAN, R. M. und GALANTE, J. O. (1998): Functional adaptation and ingrowth of bone vary as a function of hip implant stiffness. *Journal of Biomechanics* **31**(10):909–917.
- THOMSEN, P. und ERICSON, L. E. (1991): Inflammatory Cell Response to Bone Implant Surface. In: DAVIES [1991] Seiten 153–164.
- TURNER, A. W. L.; GILLIES, R. M.; MORRIS, P. und WALSH, W. R. (2003): Effect of implant material properties on remodelling of a composite hip stem. *49th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Poster*:1334.
- TURNER, C. H.; FORWOOD, M. R. und OTTER, M. W. (1994): Mechanotransduction in bone: do bone cells act as sensor of fluid flow? *FASEB Journal* **8**:875–878.
- VAN RIETBERGEN, B. und HUISKES, R. (2005): Stress shielding in the resurfaced femoral head. *51st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society Poster*: 1188.
- VAN RIETBERGEN, B.; HUISKES, R.; ECKSTEIN, F. und RÜEGSEGGER, P. (2003): Trabecular Bone Tissue Strains in the Healthy and Osteoporotic Human Femur *Journal of Bone and Mineral Research* **18**(10):1781–1788.

- WALLACE, A. L.; DRAPER, E. R.; STRACHAN, R. K.; MCCARTHY, I. D. und HUGHES, S. P. (1994): The vascular response to fracture micromovement. *Clinical Orthopaedics and Related Research* **301**:281–290.
- WANG, L.; FRITTON, S. P.; COWIN, S. C. und WEINBAUM, S. (1999): Frequency-dependent amplification of bone fluid pressure gradients in mechanically loaded bone specimens. *45th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Anaheim, California* Number 238.
- WANG, Y.; MCNAMARA, L. M.; SCHAFFLER, M. B. und WEINBAUM, S. (2007): A model for the role of integrins in flow induced mechanotransduction in osteocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(40):15941–15946.
- WEBSTER, S. S. J. (2001): Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. In: COWIN [2001a] Seiten 1:1–68.
- WEINBAUM, S. (2001): The role of actin bundles in microvilli and cell processes in mechanotransduction. *Bioengineering Conference ASME, BED-Vol.* **50**:711–712.
- WEINBAUM, S.; COWIN, S. C. und ZENG, Y. (1994): A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *Journal of Biomechanics* **27**:339–360.
- WEINBAUM, S.; ZHANG, X.; HAN, Y.; VINK, H. und COWIN, S. C. (2003): Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**(13):7988–7995.
- WESSINGHAGE, D. (1991): Vorwort zum Reprint. In: WOLFF [1991] Seiten IX–XXII.
- WIDMER, K.-H.; ZURFLUH, B. und MORSCHER, E. W. (1997): Kontaktfläche und Druckbelastung im Implantat-Knochen-Interface bei Press-Fit-Hüftpfannen im Vergleich zum natürlichen Hüftgelenk. *Orthopäde* **26**(2):181–189.
- WIENERS, G.; PECH, M.; STREITPARTH, F.; JANSSON, V. und PLITZ, W. (2007): Spannungsoptische Oberflächenanalyse an humanen Femurpräparaten vor und nach Implantation unterschiedlicher Schenkelhalsmodelle. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* **145**(1):81–87.
- WINTERMANTEL, E. und HA, S.-W. (1998): Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen. Implantate für Medizin und Umwelt. 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- WISSER, A. und NACHTIGALL, W. (Hrsg.) (2001): Technische Biologie und Bionik 5. 5. Bionik-Kongress Dessau 2000. BIONA-Report 15 Mainz: Akad. der Wissenschaft und Literatur.
- WOLFF, J. (1991): Das Gesetz von der Transformation des Knochens. Reprints medizinhistorischer Schriften; Nr. 4 Stuttgart: Schattauer Reprint der Ausg. Berlin, Hirschwald, 1892 / Hrsg. und Bearb. des Reprints: D. Wessinghage.

Literaturverzeichnis

- WOLFF, R. (1988): Knochenstabilität nach Kontakt- und Spaltheilung. Eine tierexperimentelle Studie. 198 of *Hefte zur Unfallheilkunde*; Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag.
- YOU, L. D.; COWIN, S. C.; SCHAFFLER, M. B. und WEINBAUM, S. (2001): Fluid flow induced strain amplification in bone cells. *47th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, California* 0563.
- ZENTNER, L. und ZIMMERMANN, K. (1999): Vom Spinnenbein zum stoffschlüssigen Gelenk. *44th International Scientific Colloquium. Technische Universität Ilmenau*.
- ZIPPEL, H. (1992): Julius Wolff and the Law of Bone Remodelling. In: REGLING [1992] Seiten 1–12.