

In vivo Mikro-CT Untersuchung von bioresorbierbaren Magnesiumimplantaten

Evaluation im transkortikalen Rattenmodell

Diplomarbeit von

Stefan Franz Fischerauer

Matr.Nr.: 0311708

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinderchirurgie

unter der Anleitung von

ASSOZ. PROF.^{IN} DR.^{IN} ANNELIE-MARTINA WEINBERG

Gutachterinnen

ASSOZ. PROF.^{IN} DR.^{IN} ANNELIE-MARTINA WEINBERG

Universitätsklinik für Kinderchirurgie, Graz

DR.^{IN} TANJA KRAUS

Universitätsklinik für Kinderorthopädie, Graz

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 29.10.2010

Stefan F. Fischerauer

Danksagungen

Diese Diplomarbeit widme ich meinen Eltern, Elisabeth und Mag. Franz Fischerauer, die mir mit all ihrer Liebe immer einen sicheren Halt in meinem Leben gegeben haben. Ich danke ihnen für die finanzielle und noch viel mehr für die seelische Unterstützung, die sie mir während meines Studiums entgegengebracht haben.

Meine Wertschätzung gilt Prof. Dr. Annelie-Martina Weinberg, die in mir den Forschergeist geweckt hat und mich in allen Problemstellungen kompetent und mit viel Einfühlvermögen beraten und unterstützt hat. Ihr bin ich zu besonderem Dank verpflichtet.

Ich danke ebenso Dr. Tanja Kraus für die fachliche Unterstützung zur Verfassung dieser Diplomarbeit. Die Arbeit mit Ihr hat mir sehr viel Freude bereitet, da ich mich immer an sie wenden konnte und sie mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Zusammenfassung

Einleitung: Bioresorbierbare Materialien haben neue Möglichkeiten im Bereich der biomedizinischen Anwendungen erschlossen. Neben natürlichen oder synthetisch hergestellten Polymeren sind biodegradierbare Metalle kürzlich in den Interessensfokus getreten. Metallische Legierungen weisen eine größere mechanische Stabilität auf und führen seltener zu Entzündungsreaktionen als Polymere. Unter den biodegradierbaren Metallen wird vor allem Magnesium, aufgrund seiner interessanten Kombination aus mechanischen, elektrochemischen und biologischen Eigenschaften, als besonders vielversprechend angesehen. Neben dem Einsatz als angiologische Stents, sollte auch an eine Etablierung als osteosynthetisches Material gedacht werden. Eine Verwendung anstelle von permanenten Implantaten wie Titan oder Edelstahl, würde durch die Ersparnis einer zweiten Operation zur Implantatentfernung, Kostenersparnisse und Patientenvorteile mit sich bringen. Besonders in der Kindertraumatologie, wo die intramedulläre Nagelung eine der häufigsten Methoden zur Knochenstabilisierung ist, wäre eine Etablierung revolutionär. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie das kortikale und intramedulläre Degradationsverhalten von zwei unterschiedlichen Magnesiumlegierungen im lebenden Rattenmodell erforscht.

Methodik: Dreiundzwanzig männliche Sprague-Dawley Ratten im Alter in drei Wochen wurden randomisiert auf 3 experimentelle Gruppen aufgeteilt. Ratten der Gruppe 1 erhielten Implantate aus einer Mg-Zn-Mn-Legierung (LV1; Durchmesser 1,6mm; Länge 8 mm). Nager der Gruppe 2 wurden mit Implantaten aus Mg-Y-Zn (WZ21; Durchmesser 1,6mm; Länge 8mm) implantiert und jene der Gruppe 3 erhielten das jeweils andere Implantat am zweiten Bein. Die Implantate wurden bilateral pressfit über einen transkortikalen Bohrkanal in der distalen Metaphyse appliziert. Die Femora wurden monatlich, über einen Zeitraum von 6 Monaten, mittels Mikro-Computertomographie bezüglich Wasserstoffgasbildung, Implantatkorrosion und Knochenreaktion beurteilt.

Resultate: In fünf Ratten führte der gesetzte Bohrkanal zum Knochenbruch. Dreißig von 46 Implantaten (65,2%) verblieben in bikortikaler, 11 in monokortikalen Position und 5 dislozierten. LV1-Implantate zeigten einsetzende Korrosionen bereits am 7. Tag post-operativ, beginnend mit oberflächlichen Korrosionen an extraossären Pinteilen. Eine hohe Freisetzungsrate von Mg-Ionen während der ersten 4 Wochen führte zur verstärkten Knochenreaktion und massiven Bildung von Gasblasen intramedullär und extraossär. Nach 8 Wochen waren nur noch geringe Anteile an festen Bestandteilen des Implantats feststellbar.

Nach 16 Wochen waren die letzten Korrosionsprodukte resorbiert und der Knochenzustand gleich jenem eines normalen Knochens. Fünfundsechzig Prozent aller WZ21-Implantate zeigten keine Anzeichen einer Korrosion bis zur 12. Woche. Ab der 12. Woche waren Gasbildungen feststellbar, jedoch nie in großem Ausmaß. Nach 24 Wochen war die Korrosion intramedulläre Anteile oberflächlich bis weit fortgeschritten, während kortikal gelegene Anteile in 65% der Fälle noch keine Korrosion zeigten.

Conclusio: Mg-Zn-Mn Legierungen (LV1) treten früh in den Korrosionsprozess ein und zeigen starke Gasproduktion innerhalb der ersten Wochen. Der Zusatz von Yttrium (WZ21) bewirkt eine verbesserte Korrosionsresistenz. WZ21- Implantate behalten ihre mechanische Stabilität über einen längeren Zeitraum und zeigen lediglich moderate Gasbildungen. Aus diesen Gründen ist WZ21 als osteosynthetisches Material besser geeignet als LV1 in seinem aktuellen Zustand. Des Weiteren ist ein beschleunigter Degradationsprozess an intramedullären verglichen zu kortikalen Implantatanteilen, für die Anwendung als elastisch-stabilen intramedullären Nagel von besonderer Bedeutung.

Abstract

Introduction: Biodegradable materials have opened new feasibilities in the field of biomedical applications. Besides natural or synthetic produced polymers, metals that biodegrade have recently become the focus of increasing attention. Metallic materials show greater mechanical strength and their corrosion products provoke fewer inflammatory reactions than polymers. Among biodegradable metals, especially magnesium is considered promising because it reveals an interesting combination of mechanical, electrochemical and biological properties. Apart from fields of interest in angiologic stents, applicabilities in bone osteosynthesis should also be envisaged. Utilisations of biodegradable materials instead of permanent implants like stainless steel or titanium in trauma surgery would avoid implant-removal surgeries and therefore bring along cost-cuttings and benefits for the patients. An establishment would be revolutionary particularly in children trauma surgery, where the intramedullary nailing is one of the most common methods used for fracture stabilization. For that purpose the cortical and intramedullary degradation performance of two different magnesium alloys have been investigated in a living rat model.

Methods: Twenty-three male Sprague-Dawley rats five weeks of age were randomly assigned to 3 experimental groups. Rats of group 1 received Mg-Zn-Mn alloy implants (LV1; diameter 1,6mm; length 8 mm) for 6 months. Rodents of group 2 were implanted with Mg-Y-Zn alloys (WZ21; diameter 1,6mm; length 8mm) and those of group 3 LV1 on the one and WZ21 on the other leg for the same period of time. The implants were applied press fit on both femurs through a bicortical drill hole located at the distal metaphysis. Each month, the femurs were subjected to microfocus computed tomography (μ CT) to evaluate hydrogen gas formation, implant degradation, and bone reaction.

Results: In five rats initiated drill holes led to femur fractures post-operatively. Thirty out of 46 implants (65,2%) were placed in a bicortical position, 11 remained in a monocortical position, and 5 dislocated. LV1-Implants showed incipient corrosion already 7 days post-operatively, starting up with surface corrosions of extraosseous situated implant sections. Through high rate of Mg-ions release during the first 4 weeks, increased periosteal reaction and large gas bubbles intramedullary and extraosseal appeared. After 8 weeks only small amounts of solid components could be detected, after 16 weeks all ingredients were completely resorbed and bone healing showed no diversification to normal bones. Sixty-five percent of WZ21-implants showed no visible degradation up to the 12th week. Gas production came up

in the 12th week, although large volumes never appeared. After 24 weeks intramedullary situated sections of the implant were superficially or high degraded, whereas cortical sections showed no degradations in 65% of the implants.

Conclusion: Pure Mg-Zn-Mn alloys (LV1) go early into corrosion-process and show a high amount of hydrogen gas formation in a short period of time. The supplementation of Yttrium to magnesium alloys (WZ21) effectuates a higher corrosion resistance. WZ21-implants keep their biomechanical stability for a longer time and show entirely moderate gas formation. Therefore WZ21 may be a more attractive material for bone osteosynthesis than LV1 in its current composition. Furthermore, the faster degradation progress of intramedullary compared to cortical situated implant sections will be of particular importance for potential applications as Elastic Stable Intramedullary Nails.

Inhaltsverzeichnis

Gutachterinnen	ii
Eidesstattliche Erklärung.....	iii
Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vii
Inhaltsverzeichnis.....	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1. Einleitung.....	1
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Bioresorbierbare Implantate – State of the art.....	1
1.3 Bioresorbierbare Materialtypen.....	3
1.3.1 Bioresorbierbare Polymere.....	3
1.3.2 Bioresorbierbare Metalle	3
1.3.2.1 Magnesium als osteosynthetisches Material.....	4
1.4 Degradationsverhalten von bioresorbierbaren Biomaterialien	7
1.4.1 Degradationsverhalten von Magnesium	7
1.5 Intention der Studie	9
2. Material und Methoden.....	10
2.1 Material	10
2.1.1 Verwendete Tiere	10
2.1.2 Implantate.....	10
2.1.3 Pharmaka	11
2.1.4 Mikro-Computertomographie, Small Animal Imaging.....	12
2.2 Methoden.....	12
2.2.1 Experimentelles Design.....	12
2.2.2 Experimenteller Tierversuch	13
2.2.2.1 Anästhesie	13
2.2.2.2 Präoperative Vorbereitung.....	13
2.2.2.3 Operation	13
2.2.2.4 Postoperatives Schmerz-Management.....	14
2.2.3 Mikrofocus-Computertomographie.....	14
2.2.3.1 Beschaffenheit des Knochens.....	15
2.2.3.2 Pinposition.....	15

2.2.3.3	Gasbildung.....	17
2.2.3.4	Pinkorrosion	17
2.2.4	Datenauswertung.....	17
3.	Resultate	18
3.1	Gasbildung.....	23
3.2	Pinkorrosion	27
4.	Diskussion	33
5.	Conclusio	37
	Curriculum Vitae.....	38
	Literaturverzeichnis.....	41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Operationsverlauf.....	13
Abbildung 2: Monokortikaler Pin	16
Abbildung 3: Bikortikaler Pin	16
Abbildung 4: Dislozierter Pin.....	16
Abbildung 5, Abbildung 6: 1. Woche LV1 3D und axial.....	18
Abbildung 7, Abbildung 8: 4. Woche LV1 3D UND axial.....	18
Abbildung 9, Abbildung 10: 8. Woche LV1 3D und axial.....	19
Abbildung 11, Abbildung 12: 12. Woche LV1 3D und axial.....	19
Abbildung 13, Abbildung 14: 16. Woche LV1 3D und axial.....	19
Abbildung 15, Abbildung 16: 20. Woche LV1 3D und sagittal.....	20
Abbildung 17, Abbildung 18: 24. Woche LV1 3D und sagittal.....	20
Abbildung 19, Abbildung 20: 1. Woche WZ21 3D und axial.....	21
Abbildung 21, Abbildung 22: 4. Woche WZ21 3D und axial.....	21
Abbildung 23, Abbildung 24: 8. Woche WZ21 3D und axial.....	21
Abbildung 25, Abbildung 26: 12. Woche WZ21 3D und axial.....	22
Abbildung 27, Abbildung 28: 16. Woche WZ21 3D und axial.....	22
Abbildung 29, Abbildung 30: 20. Woche WZ21 3D und axial.....	22
Abbildung 31, Abbildung 32: 24. Woche WZ21 3D und axial.....	23
Abbildung 33, Abbildung 34: Gasbildung extraossär und intramedullär, 1. Woche	25
Abbildung 35, Abbildung 36: Gasbildung extraossär und intramedullär, 4. Woche	25
Abbildung 37, Abbildung 38: Gasbildung extraossär und intramedullär, 8. Woche	25
Abbildung 39, Abbildung 40: Gasbildung extraossär und intramedullär, 12. Woche	26
Abbildung 41, Abbildung 42: Gasbildung extraossär und intramedullär, 16. Woche	26
Abbildung 43, Abbildung 44: Gasbildung extraossär und intramedullär, 20. Woche	26
Abbildung 45, Abbildung 46: Gasbildung extraossär und intramedullär, 24. Woche	27
Abbildung 47, Abbildung 48, Abbildung 49: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 1. Woche	28
Abbildung 50, Abbildung 51, Abbildung 52: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 4. Woche	28
Abbildung 53, Abbildung 54, Abbildung 55: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 8. Woche	29
Abbildung 56, Abbildung 57, Abbildung 58: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 12. Woche	29
Abbildung 59, Abbildung 60, Abbildung 61: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 16. Woche	30
Abbildung 62, Abbildung 63, Abbildung 64: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 20. Woche	30
Abbildung 65, Abbildung 66, Abbildung 67: Implantatkorrosion extraossär, kortikal und intramedullär, 24. Woche	31
Abbildung 68, Abbildung 69: Degradationsverlauf LV1 und WZ21 extraossär.....	32
Abbildung 70, Abbildung 71: Degradationsverlauf LV1 und WZ21 kortikal	32
Abbildung 72, Abbildung 73: Degradationsverlauf LV1 und WZ21 intramedullär	32
Abbildung 74: 7. Tag LV1 sagittal.....	34
Abbildung 75: 14. Tag LV1 sagittal.....	35
Abbildung 76: 21. Tag LV1 sagittal.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mechanische Eigenschaften von Magnesium und Knochengewebe	4
Tabelle 2: Implantatzusammensetzung	10
Tabelle 3: Pindimensionen	11
Tabelle 4: Anästhesie	11
Tabelle 5: Narkoseantagonisierung	11
Tabelle 6: Postoperative Schmerztherapie	11
Tabelle 7: Definierte Micro-CT-Zeitpunkte	12
Tabelle 8: Randomisierte Gruppeneinteilung	12
Tabelle 9: Gasbildung 1. - 24. Woche	24

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

In den letzten Jahren ist der Bedarf an Implantaten für Osteosynthesen besonders in der Kindertraumatologie permanent gestiegen. Durch die Akzeptanz, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen sind, ist es gelungen kinderspezifische Implantate aus Metall sowie entsprechend geeignete Zugänge für die medizinische Versorgung zu entwickeln. Insbesondere die intramedulläre Technik ermöglicht durch eine geschlossene Reposition und perkutanes Einbringen des Implantates eine wesentliche Reduktion der Aufenthaltsdauer von Kindern im Krankenhaus. Sozioökonomisch hat sich vergleichsweise der stationäre Aufenthalt bei einer Oberschenkelfraktur von 3-5 Wochen auf 5-7 Tage verringert. Durch die schonende Operationsmethode konnten zusätzlich die Auswirkungen auf das wachsende Skelett (z.B. Beinlängendifferenz, operativ bedingter prämaturer Fugenschluss) minimiert werden.

Das Anrecht der Kinder auf eine Kind-gerechte Behandlung, die zunehmende Bewusstwerdung psychischer Folgen durch lange Hospitalisierungen und die möglichst schnelle Wiedererlangung der Spiel- und Schulfähigkeit enden in der Forderung durch minimal notwendigen Aufwand, den größtmöglichen Erfolg zu gewähren. Bezogen auf den Patienten bedeutet dies möglichst wenige Operationen respektive Anästhesien, eine möglichst geringe Störung der immer stattfindenden Heilung und eine höchstmögliche Reduzierung von Komplikationen. Dies alles führt letztendlich ebenso zu einem ökonomischen Benefit – kurzer stationärer Aufenthalt beziehungsweise eine schnelle Wiedereingliederung in die alltägliche Betreuungslage, um den Arbeitsausfall für betreuende Mütter und Väter zu reduzieren.

Diesem Ziel könnte ein weiterer Schritt hinzugefügt werden, wenn eine erneute stationäre oder ambulante Operation zur Metallentfernung durch Verwendung eines bioresorbierbaren Implantates entfallen könnte(1).

1.2 Bioresorbierbare Implantate – State of the art

Metallische Werkstoffe gelten weitgehend als das geeignetste Biomaterial für die operative Versorgung von Knochenbrüchen und anderen Knochenverletzungen. Vor allem ihre hohe mechanische Beanspruchbarkeit macht sie für belastungsstabile Indikationen besser geeignet als keramische oder kunststoffartige Materialien. Der gegenwärtige Einsatz von Edelstahl, Titan und auf Kobalt-Chrom basierende Legierungen ist weitgehend in der

Knochenstraumatologie etabliert. Eine Limitierung dieser metallischen Biomaterialien ist jedoch bei langwieriger Anwendung die mögliche Freisetzung von toxischen metallischen Ionen und/oder Partikeln durch Verschleiß und Korrosion mit potentieller Entzündungsreaktion, reduzierter Biokompatibilität und Gewebeschädigung(2;3). Darüber hinaus führen inkohärente Elastizitätsmoduln zwischen starren Biomaterialien (Titan: 100 GPa) und natürlichen Knochengewebe (ca. 20 GPa) zu einem Phänomen, das als „Stress-Shielding“ in der Fachliteratur beschrieben wird(4). Dieses ernst zu nehmende Problem beschreibt eine Belastungsüberbrückung des Frakturspalts über das Implantat, wodurch dem Kallusgewebe essenzielle Stimulationsreize zur Knochenneubildung und -heilung entzogen werden. Dieser Reizentzug führt im weiteren Verlauf zu Knochenabbauvorgängen. Letztendlich können lokaler Knochenschwund, sowie Implantatlockerungen resultieren(5;6). Dies begründet die Implantatentfernung gängiger Implantate nach Restitution ad integrum, welches wiederum eine sekundäre Operation für den Patienten impliziert.

Einer der jüngsten Denkansätze im Bereich der angewandten Materialwissenschaften ist die Entwicklung von temporär verfügbaren biokompatiblen Werkstoffen. Sie alle haben gemein, dass sie aus Biomaterialien bestehen, die im Organismus degradieren und über physiologische und biochemische Prozesse vollständig abgebaut werden(7). Der wesentliche Vorteil besteht darin, dass der sekundäre Eingriff zur Entfernung des Implantats mit all seinen Kosten und Morbiditätsrisiken vermieden werden kann(6;8;9).

Für die Verwendung von bioresorbierbaren Materialien muss sichergestellt sein, dass weder das Material noch seine Abbauprodukte toxische oder teratogene Wirkungen auf den Organismus haben können. Das Prädikat „biokompatibel“ (gr. Bios = Leben; kompatibel = verträglich) erhalten nur jene Materialien, bei denen ausgeschlossen werden kann, dass sie in irgendeiner Art den Körper negativ beeinflussen.

Des Weiteren müssen bioresorbierbare Materialien eine geeignete mechanische Festigkeit aufweisen um initial eine Fraktur stabilisieren und den physiologischen Belastungen bis zum Wiedererlangen der Körperfunktion standhalten zu können. Während das Implantat abgebaut wird, soll die Belastung immer mehr auf den heilenden Knochen übertragen werden. Dabei spielt die Korrosionsgeschwindigkeit des Implantats eine entscheidende Rolle(10). Eine Gewährleistung der Stabilität wäre dabei für einen Zeitraum von 12 bis 18 Wochen wünschenswert(11).

Ziel der Biomaterialforschung im Bereich der Osteosynthese ist somit die Entwicklung eines Knochen-Implantatmaterials, welches biokompatibel ist, annähernd gleiche mechanische Eigenschaften wie der Knochen besitzt und einem Degradationsprozess unterliegt, der zu Beginn die notwendige Stabilität und im weiteren Verlauf eine vollständige Korrosion verspricht.

1.3 Bioresorbierbare Materialtypen

Grundsätzlich werden zwei Materialklassen für den Einsatz als bioresorbierbarer respektive biodegradierbarer Werkstoff in Betracht gezogen: Polymere und Metalle.

1.3.1 Bioresorbierbare Polymere

Bioresorbierbare Polymere sind Werkstoffe, die unter physiologischen Bedingungen im Organismus durch Hydrolyse in nicht toxische Monomere zerlegt und anschließend über den Citratzyklus zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut werden (12-14). PLLA (Poly-L-Lactid Acid), PLG (Poly-Glycolic-Acid) und PLGA – Kopolymere wurden bereits klinisch als chirurgisches Nahtmaterial, Schrauben und Platten für Osteosynthese und als Systeme für kontrollierte Medikamentenfreisetzungen zur Anwendung gebracht (5;14-16). Aufgrund der geringen mechanischen Beanspruchbarkeit sind sie jedoch für belastungsstabile Anwendungen in der Traumatologie nur limitiert einsetzbar (5;17).

1.3.2 Bioresorbierbare Metalle

Metalle zeigen ein äußerst interessantes Spektrum an mechanischen Eigenschaften. Die vielversprechendsten Vertreter aus der Gruppe der bioresorbierbaren Metalle sind Eisen- und Magnesiumlegierungen. Während die Anwendbarkeit von Eisen als bioresorbierbares Material noch genauer erforscht werden muss, konnten Magnesiumlegierungen aufgrund ihrer guten Biokompatibilitäten und der interessanten Kombination aus mechanischen, elektrochemischen und biologischen Eigenschaften, kürzlich den Interessensfokus auf sich ziehen (18).

Magnesium zählt zu den Leichtmetallen, besitzt eine Dichte, die um das 4,5 fache geringer ist als Stahl, eine Bruchsteifigkeit, die jene der keramischen Materialien übertrifft und ist in seinem Elastizitätsmodul dem Knochen annähernd gleichzusetzen (11) (s. Tabelle 1). Durch die mechanische Ähnlichkeit zwischen Magnesiumimplantaten und Knochengewebe kann auch bei Stabilität fordernden Indikationen das Auftreten von „Stress-Shielding“- Phänomenen vollständig vermieden werden (5;17;19).

	Dichte (g/cm ³)	E- Modul (GPa)	Kompressionsstärke (MPa)	Bruchzähigkeit (MPa)
Magnesium	1,74-2,0	41-45	65-100	15-40
Menschlicher Knochen	1,8-2,1	3-20	130-180	3-6

TABELLE 1: MECHANISCHE EIGENSCHAFTEN VON MAGNESIUM UND KNOCHENGEWEBE

Darüber hinaus ist Magnesium ein essenzieller Bestandteil im menschlichen Organismus und findet sich unter anderem im natürlichen Knochengewebe wieder (20). Es ist das viert-häufigste gebundene Kation im menschlichen Organismus und an mehr als 300 Enzymreaktionen entscheidend beteiligt (21). Durch eine hocheffiziente Exkretion von Magnesiumionen über die Niere, können der extrazelluläre Spiegel konstant und das Vorkommen von Hypermagnesiämien gering gehalten werden (22).

Magnesium scheint zudem einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel zu haben. So konnte an mehreren Studien gezeigt werden, dass Magnesium die Osteoblastenproliferation stimuliert (23), die Osteoblastenadhäsionsrate steigert (24) und somit osteokonduktive und –induktive Eigenschaften besitzt.

Das alles macht Magnesium zu einem vielversprechenden Kandidaten für die Anwendung als Biomaterial in der Osteosynthese.

1.3.2.1 Magnesium als osteosynthetisches Material

Auf Magnesium basierende Materialien wurden bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts als orthopädisches Biomaterial angewandt. Die erste Verwendung wurde 1907 von Lambotte beschrieben (25). Dieser Versuch, einen Unterschenkelbruch mittels einer Osteosyntheseplatte aus purem Magnesium und vergoldeten Stahlnägeln zu versorgen, scheiterte jedoch daran, dass das Magnesiummetall zu schnell (innerhalb 8 Tage postoperativ) korrodierte und dabei große Mengen an Gas unter der Haut bildete. Schon damals wurde in der Folge intensiv daran geforscht durch die Beimischung von chemischen Elementen den nachteiligen Effekt der geringen Korrosionsresistenz positiv zu beeinflussen (26-30).

Troitskii und Tsitrin berichteten 1944 über 34 Fälle bei denen Platten und Schrauben aus Magnesium und geringen Anteilen von Cadmium zur Fixierung von diversen Frakturen verwendet wurden (27). Bei keinem Patienten kam es weder zu einem Anstieg der Magnesiumkonzentration im Serum, noch konnte eine klar ersichtliche inflammatorische

Reaktion auf das Implantat beobachtet werden. Darüber hinaus wurde ein stimulatorischer Effekt auf die Bildung des Knochenkallus an der Frakturseite beschrieben. Einige Implantate behielten ihre mechanische Integrität für 6-8 Wochen, während andere bereits nach 3-5 Wochen vollständig aufgelöst waren. Der Autor erklärte dies durch einen gesteigerten Säuregehalt in der Umgebung einiger Frakturen (27).

Znamenskii et al. versetzte 1945 Magnesiumlegierungen mit einem 10%igen Anteil an Aluminium und brachte sie an zwei jungen Männern mit Schussverletzungen zur Anwendung (29). In beiden Fällen verheilten die Bruchenden nach 6 Wochen, korrodierte die Magnesiumplatte nach 6 Wochen und verschwanden die Pins nach 4 Wochen.

McBride berichtete von der Verwendung von Schrauben, Platten und Bänder, hergestellt aus einem Magnesium-Aluminium-Mangan Gemisch, an 20 Frakturen (28). Übereinstimmend mit anderen Berichten zeigten sich auf die Verwendung von Magnesiumlegierungen keine systemischen Reaktionen oder lokal angrenzende Entzündungen. Während die Spongiosa reaktionslos blieb, zeigte sich ein positiver Effekt am Periost mit Knochenzuwachs (28).

Diese frühen Ergebnisse implizierten bereits die Tatsache, dass Magnesiumlegierungen keine Entzündungsreaktionen im Körper hervorrufen und einen positiven Einfluss auf die Knochenheilung nehmen können. Das Problem der hohen Korrosionstendenz blieb allerdings ungelöst und so gerieten Magnesiumlegierungen zeitgleich mit der aufstrebenden Verfügbarkeit von Edelstahl in den Hintergrund.

Ende des 20. Jahrhunderts wieder in Betracht gezogen, gibt es heute zahlreiche in vitro und in vivo Studien, die einen tieferen Einblick in das Degradationsverhalten der unterschiedlichsten Magnesiumlegierungen ermöglichen (11). Um die Korrosionsresistenz zu verbessern, hatte vor allem die Beimischung von kleinen Mengen an Seltenen Erden (<4%) den bedeutsamsten Effekt.

Witte et al. verglichen die in vivo Degradation von Magnesiumlegierungen, die auf der einen Seite mit Aluminium und Zink, und auf der anderen Seite mit Seltenen Erden angereichert waren (26). Die erste Legierung enthielt 3% Anteile an Aluminium und 1% Anteil an Zink (AZ31). Bei der Zweiten wurde der Aluminiumanteil auf 9% erhöht (AZ91). Eine Legierung mit Seltenen Erden beinhaltete 4% Yttrium und 3% Seltene Erden in einer Mischung aus Neodymium, Cerium und Dysprosium (WE43) und die letzte Legierung enthielt 4% Lithium, 4% Aluminium und 2% Seltene Erden aus Cerium, Lanthanum,

Neodymium und Praseodymium (LAE442). Die Implantate wurden in Oberschenkeln lebender Schweine appliziert. Nach 6 und 18 Wochen wurden signifikante Knochenzuwächse durch erhöhte Osteoblastenaktivität (31) bei allen Magnesiumlegierungen, verglichen mit einer Polymer- Kontrollgruppe, beobachtet (26). Subkutane Gasblasen traten nach einer Woche auf, wurden über eine Spritznadel abgelassen und waren nach 2-3 Wochen nicht mehr sichtbar. Andere Reaktionen außer den Gasblasen konnten nicht festgestellt werden. Die niedrigste Degradationsrate zeigte die LAE442- Legierung, während AZ31, AZ91 und WE43 ähnlich schnell korrodierten (26). Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX) wurde verwendet um die Zusammensetzung der Korrosionsoberfläche und des neugebildeten Knochengewebes zu analysieren. An der Oberfläche des Metalls konnte eine Schicht beobachtet werden, die große Mengen an Kalzium und Phosphor enthielt (26).

Auch andere Studien belegen, dass an der Metalloberfläche Magnesiumapatit oder Kalziumphosphat ($(Ca_{1-x}Mg_x)_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) ausfällt (26;32;33).

Liu et al. zeigte 1988, dass Magnesium die Proliferation von Osteoblasten im gleichen Ausmaß wie der Insulin-like growth factor (IGF) stimuliert, indem er das Tierfutter mit Magnesium anreicherte und einen Anstieg der Osteoblastenzahl im distalen Femur beobachtete (23).

Den positiven osteokonduktiven Effekt von Magnesiumionen bewies auch Revell 2004, als er Implantate mit einer Hydroxyapatitschicht umgab, diese mit Magnesiumionen anreicherte und daraufhin eine gesteigerte Grenzflächenspannung zwischen Implantat und Knochengewebe feststellte (34).

Auch Zreiqat et al. beschrieb eine signifikant erhöhte Knochenzelladhäsion an mit Magnesium angereichertes Aluminium (24). Eine erhöhte Expressionen von $\alpha_5\beta_1$ Integrinrezeptoren zusammen mit einer gesteigerten Anzahl von extrazellulären Matrixproteinen Kollagen I deuten für den Autor auf eine Rolle von Magnesium im Zelladhäsionsprozess hin (24).

Interventionsstudien am Menschen zeigten, dass durch die tägliche orale Zufuhr von Magnesium die Knochenresorptionsrate gedrosselt (35) und bei Frauen nach der Menopause die Knochendichte erhöht werden kann (36).

Neben den zahlreichen Anwendungsgebieten als osteosynthetisches Implantat, schreiben kürzlich erschienene Studien Magnesiumlegierungen auch ein großes Potential auf dem Gebiet der Stentapplikation zu (37;38).

Die guten mechanischen Eigenschaften, die Biokompatibilität und die positive biologische Reaktion von Knochenzellen auf Magnesiumionen und Kalziumphosphat, machen Magnesiumlegierungen definitiv beachtenswert für die weitere Erforschung als biodegradierbares Material.

1.4 Degradationsverhalten von bioresorbierbaren Biomaterialien

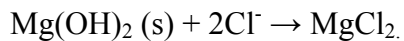
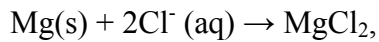
Bioresorbierbare Materialien werden im Körper abgebaut, verstoffwechselt und anschließend über Atemluft, Fäzes oder Urin wieder ausgeschieden (39). Der Degradationsprozess hängt im Wesentlichen von der Zusammensetzung des verwendeten Materials, dem Molekulargewicht, der kristallinen Struktur, der Porosität, der Reinheit und der Geometrie des Implantates ab (10;39). Des Weiteren spielt das Milieu in welches das Implantat eingebracht wird eine entscheidende Rolle. In gut durchbluteten Geweben, in denen Abbauprodukte schnell verteilt und der pH-Wert annähernd konstant gehalten werden kann, kann die Korrosion schneller fortschreiten, als in weniger vaskularisiertem Gewebe.

1.4.1 Degradationsverhalten von Magnesium

Aus der Perspektive der Korrosion ist Magnesium wie auch seine Legierungen einer der aktivsten Elemente und korrodiert rasch im flüssigen Medium, ausgenommen der pH- Wert liegt im hoch alkalischen Bereich (40). In einer 3%igen NaCl- Lösung, die mit den Bedingungen für die biomedizinische Anwendung gleichgesetzt wird, korrodiert pures Magnesium mit einer Reinheit von 99,9% 10,5-210 mm pro Jahr (41). Ungeschütztes Magnesium, der typischen Atmosphäre ausgesetzt, entwickelt einen grauen Oxidfilm aus Magnesiumhydroxid (Mg(OH)₂), welcher die Korrosion verlangsamt (42). Obwohl dieser Film aus Mg(OH)₂ nur gering in Wasser löslich ist, kommt es zu heftigen Korrosionen in wässriger physiologischer Umgebung. Dies liegt an der Präsenz von Chloridionen, die mit Mg(OH)₂ reagieren und als Endprodukt leicht lösliches Magnesiumchlorid und Wasserstoffgas bilden. Dabei kommt bei der Degradation auf ein Gramm metallisches Magnesium, eine Bildung von einem Liter Wasserstoffgas. (26)

Von Staiger et al. zusammengefasst erfolgt die Korrosion von Magnesium in physiologischer Umgebung aufgrund drei Reaktionsprozessen (42):





Bei Kontakt mit Blut reagiert Magnesium mit Kalzium- und Phosphationen was zu dem bereits beschriebenen Ausfall von Kalziumphosphat an der Implantoberfläche führt ($\text{Mg}^{2+} + \text{Ca}^{2+} + \text{HPO}_4^- \rightarrow \text{Mg}_x \text{Ca}_y (\text{PO}_4)$). Die hohen Konzentrationen an Kalzium und Magnesium in dieser Schicht bilden dabei eine hervorragenden Anlagerungsstelle für biologisches Kalziumphosphat und in weiterer Folge neuer Knochenbildung (43;44).

Witte et al. wiesen 2005 mittels Element-Analyse ebenso die Bildung einer Kalziumphosphatschicht und daran adhärierende Hydroxylapatite an der Oberfläche degradierender Magnesiumimplantate nach. Die gebildete Schicht scheint zusätzlich eine weitere Magnesiumfreisetzung zu verhindern und die weitere Korrosion hinauszuzögern (26).

Abbauprodukte werden schlussendlich von Makrophagen und Riesenzellen phagozytiert. Freigesetztes und phagozytiertes Magnesium wird dem Blut- und Lymphsystem zugeführt und in Knochen und Muskulatur eingelagert. Der Magnesiumhaushalt wird über die Niere reguliert und ein Überschuss mit dem Urin ausgeschieden. Eine Rückresorption kann über die Henle'sche Schleife erfolgen und wird von der Plasmakonzentration an Magnesiumionen gesteuert (22).

Legieren ist ein maßgeblicher Schritt um die mechanischen Eigenschaften und Korrosionsresistenzen von Magnesium zu verbessern. Protektives Ummanteln („Coaten“) und Oberflächenbehandlungen können ebenso eingesetzt werden um einerseits die Korrosionsresistenz und andererseits die Biokompatibilität und biologische Aktivität von Magnesiumlegierungen zu steigern (45). Die verschiedenen Auswirkungen von hinzugefügten Elementen zu Magnesiumlegierungen waren Gegenstand der von Gu X. et al. 2009 durchgeführten Untersuchung (46). Dabei zeigte sich, dass eine Beimengung von Aluminium (Al), Silizium (Si), Zinn (Sn), Zink (Zn) oder Zirkonium (Zr) die Bruchfestigkeit von reinem Magnesium und der Zusatz von Al, Indium (In), Mangan (Mn), Zn, Zr oder die Yttrium (Y) Korrosionsresistenz in simulierter Körperflüssigkeit und Hank'scher Lösung verbesserten.

Magnesiumlegierungen der neuesten Generation erfüllen vor allem drei Ziele: (i) sachgemäße mechanische Eigenschaften, (ii) eine moderates und homogenes Auflösungsverhalten und (iii) eine gute Biokompatibilität, welche die Schlüsselrolle für die biomedizinische Anwendung stellt.

Eine dieser neueren Legierungen ist aus der Familie der Mg-Y-Zn Legierungen mit Anteilen von Yttrium, Zink, Kalzium und Mangan (WZ21) (47;48). WZ21 erfüllt die Ansprüche an das Degradationsverhalten und an die Festigkeit (Zugfestigkeit: 250-270 MPa), und weist zusätzlich eine hohe Dehnbarkeit auf (Elongation von 17-20%) (48). Das in vitro Degradationsverhalten wurde durch ein Immersionstestverfahren ermittelt und mit Mg-Zn Legierungen (ohne Yttrium), wie die LV1 (Mg, Zn, Ca, Mn) eine ist, verglichen. Dabei zeigte die WZ21 Legierung während der Degradation nur ein Fünftel der Wasserstoffgasbildung (48). Im zeitlichen Verlauf nahmen bei beiden Legierungen die Korrosionsraten parabolisch ab, jedoch zeigten sich die Mg-Zn Implantate viel anfälliger auf lokale Korrosionen, während das WZ21 ein durchwegs homogenes Erscheinungsbild in den ersten 7 Tagen wieder gab (49). Die Abnahme der Degradationsgeschwindigkeit wurde durch die Anlagerung einer oberflächlichen Schicht aus Korrosionsprodukten rund um das Implantat, welche wiederum ein weiteres Freisetzen von Magnesiumionen verzögern, erklärt (49).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass durch den Zusatz von Yttrium zu Magnesiumlegierungen in in vitro Tests die Korrosionsresistenz erhöht und die rapide Bildung von Wasserstoffgas reduziert werden kann.

1.5 Intention der Studie

In dieser Studie soll das biologische Verhalten von WZ21- und LV1- Legierungen im wachsenden Rattenmodell beleuchtet und eine Korrelation zu den in vitro Messungen erstellt werden. Dabei stellt das wachsende Tier einen wesentlichen Bestandteil der Studie da, da Knochenumsatz und Heilungstendenz nicht mit jenen des ausgewachsenen Tieres gleichzusetzen sind. Ein In Vivo Micro-Computertomographie Verfahren wird herangezogen um den Degradationsprozess im Verlauf regelmäßig zu beurteilen. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf das umgebende Milieu und die Unterschiede im Zersetzungsprozess gelegt (Muskulatur, Kortikalis, Markraum). Dabei sollen neue Ergebnisse bezüglich Degradationsverlauf und Knochenveränderungen weitere Informationen über eine Eignung von Magnesiumlegierungen als osteosynthetisches Material liefern.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Verwendete Tiere

Zur Versuchsdurchführung wurden 23 männliche Sprague-Dawley Ratten verwendet. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in das biomedizinische Forschungsinstitut Hahnhof waren die Tiere 5 Wochen alt und hatten ein Gewicht von 180 bis 231g (mean 201,7g). Gezüchtet wurden die Tieren vom Institut für Labortierkunde und Genetik in Himberg (Core Unit für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien). Von hier wurden sie eine Woche vor dem geplanten Operationstermin zur Akklimatisierung nach Graz transportiert.

Während des experimentellen Zeitraums waren die Tiere jeweils zu viert unter einem 12:12 Stunden Licht-Dunkel-Zyklus im Tier-Labor des Instituts für Biomedizinische Forschung der medizinischen Universität Graz untergebracht. Spezielles Futter für Ratten (Sniff®) und Wasser wurden ad libitum zur Verfügung gestellt. Die Tierversuche wurden vom österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung (Zulassungsnummer: BMWF-66.010/0113-II/10b/2009) gemäß BGBl. genehmigt.

2.1.2 Implantate

In der vorliegenden Studie wurden zwei kristalline, unbeschichtete, glatte, zylindrisch geformte Pins ohne Gewinde verwendet. Beide Implantate sind Vertreter einer neuen Art bioresorbierbarer Implantate aus Magnesiumlegierungen und wurden mit LV1 und WZ21 bezeichnet. Die genaue Zusammensetzung der Legierungen ist in der Tabelle 2 ersichtlich.

	Magnesium	Zink	Kalzium	Mangan	Yttrium
LV1	94,60%	5%	0,25%	0,15%	-
WZ21	96,60%	1%	0,25%	0,15%	2%

TABELLE 2: IMPLANTATZUSAMMENSETZUNG

Die Implantat-Typen waren von gleicher Dimension (s. Tabelle 3).

	Länge	Durchmesser
LV1	8mm	1,6mm
WZ21	8mm	1,6mm

TABELLE 3: PINDIMENSIONEN

2.1.3 Pharmaka

Alle für die Narkose, die postoperative Schmerztherapie und die Euthanasie verwendeten Pharmaka sind in der folgenden Tabellen angegeben.

Name	Wirkstoff	Dosierung	Hersteller
Fentanyl®	Fentanyl	50µg/ml	Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany
Midazolam	Midazolam	1mg/ml	Deltaselect GmbH, Dreieich, Germany
Domitor®	Medetomidin	1mg/ml	Pfizer Corp. Austria GmbH, Vienna, Austria
Auqatears®	Carbomer 974P		Ciba Vision, Wien

TABELLE 4: ANÄSTHESIE

Name	Wirkstoff	Dosierung	Hersteller
Narcanti®	Naloxon	400µg/ml	Torrex Chiesi Pharma GmbH, Vienna, Austria
Anexate®	Flumazenil	100 µg /ml	Roche Austria GmbH, Vienna, Austria
Antisedan®	Atipamazol	5mg/ml	Pfizer Corp. Austria GmbH, Vienna, Austria

TABELLE 5: NARKOSEANTAGONISIERUNG

Name	Wirkstoff	Dosierung	Hersteller
Dipidolor®	Piritramid	4 : 50 Glucose 5% : 150	Janssen-Cilag GmbH, Neuss,
Rimadyl®	Carprofen	0,5ml; 1 : 50 Nacl	Pfizer Corporation Austria

TABELLE 6: POSTOPERATIVE SCHMERZTHERAPIE

2.1.4 Mikro-Computertomographie, Small Animal Imaging

Zu definierten Zeitpunkten (s. Zeitstrahl, Tabelle 7) wurde eine Mikro-CT Untersuchung (Siemens, GeräteName...) des Knochen-Implantats an der lebenden, mit Forane narkotisierten Ratte durchgeführt. Beurteilt wurde neben dem Resorptionsverhalten des Implantates nach definiertem Zeitpunkt auch die Gasbildung. Die Position des Pins, die Beschaffenheit des Knochens sowie eventuelle ossäre Veränderungen waren weitere Beurteilungsmerkmale.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Scans	■			■				■				■				■				■				■

TABELLE 7: DEFINIERTE MICRO-CT-ZEITPUNKTE

2.2 Methoden

2.2.1 Experimentelles Design

23 Sprague-Dawley-Ratten wurden nach dem Zufallsprinzip in drei experimentellen Gruppen unterteilt:

Ratten der Gruppe 1 erhielten Pins der Legierung WZ21 während Ratten der Gruppe 2 Pins der Legierung LV1 eingesetzt bekamen. Ratten der Gruppe 3 erhielten auf der einen Seite einen Pin LV1 und auf der anderen Seite einen Pin WZ21. Die Pinverteilung aus Ratten der Gruppe 3 – der „gemischten“ Gruppe erfolgte ebenfalls nach dem Zufallsprinzip. Die Aufteilung der Gruppen war wie folgt:

	Implantat	Anzahl
Gruppe 1	WZ21	5
Gruppe 2	LV1	5
Gruppe 3	LV1 und WZ21	13

TABELLE 8: RANDOMISIERTE GRUPPENEINTEILUNG

2.2.2 Experimenteller Tierversuch

2.2.2.1 Anästhesie

Für die Operation wurden die Tiere in den eigens eingerichteten Kleintier OP gebracht. Nach Abwiegen erhielten die Tiere zunächst eine Inhalationsnarkose (Forane® (Abbot Laboratories Ltd, Kent, England)) und anschließend eine Subcutane Narkosefortsetzung sowie Analgesie (Fentanyl® (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) 20µg/kg Körpergewicht, Midazolam Delta® (DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland) 400µg/kg Körpergewicht und Domitor® (Pfizer Corporation Österreich GmbH, Wien, Österreich) 200µg/kg Körpergewicht.)

2.2.2.2 Präoperative Vorbereitung

Eine Rasur im Oberschenkelbereich wurde (Elektrorasierer (Firma??)) durchgeführt und anschließend die Augen mit AquaTears® (Novartis Pharma GmbH, Wien, Österreich) eingetropfelt.

2.2.2.3 Operation

Der weitere Operationsverlauf ist in der Abbildung 1 schematisch dargestellt.



ABBILDUNG 1: OPERATIONSVERLAUF

Es erfolgte quer zum Femur der Ratten eine ca 2cm lange Hautinzision mit dem Skalpell und einer 15er Klinge (Braun...). Der Tractus iliotibialis wurde aufgesucht. Posterior des Tractus wurde mit einer Präparierschere stumpf eingegangen und die Extensoren und Flexoren des Kniegelenks in Längsrichtung gespalten bis das meta-diaphysäre Ende des Femurknochens dargestellt werden konnte. Mit einer chirurgischen Pinzette wurde der Femur distal und proximal gefasst.

Anschließend erfolgte das Aufbohren der lateralen Kortikalis mit einem konventionellen 1,4 mm Metallbohrer (Bosch). Die longitudinale Achse dieser Bohrung wurde senkrecht zur Längsachse der Diaphyse gewählt. Es folgte ein Durchbohren der Spongiosa und ein Aufbohren der Gegenkortikalis mit Aufwalzung des Lochs.

Wir setzten das Implantat zentral ein, so dass beide Enden des Implantates in gleichem Ausmaß kortikal über den Knochen hervorragten.

Mit einer Kocherklemme wurde der Pin jetzt pressfit bilateral meta-diaphysär im Oberschenkelknochen in das leicht unterdimensioniert Bohrloch platziert. Der Pin wurde manuell angetippt, bis er auf der Gegenseit spürbar war und beide Implantatenden bicortical in gleichem Ausmaß herausragten. Im Anschluß erfolgte der Wundverschluß mit einer Vicryl-Rapidnaht in Einzelknopftechnik. Selbiges Vorgehen auf der kontralateralen Seite, so dass in jede Ratte 2 Pins implantiert wurden.

Die Ratte wurde auf ein vorbereitetes Wärmebett (30°) gelegt, um Unterkühlung zu vermeiden. und die Antinarkotika wurden intraperitoneal (Narcanti ® (Torrex Chiesi Pharma GmbH, Wien, Österreich) 120µg/kg Körper weigth, Anexate ® (Roche Österreich GmbH, Wien, Österreich) 50µg/kg Körper Gewicht und Antisedan ® (Pfizer Corp antagonisiert Österreich GmbH, Wien, Österreich) 250µg/kg Körpergewicht) verabreicht. Nach sicherem Aufwachen wurde die Ratte zurück in den Kleintierkäfig zurückgebracht. Eine sofortige, uneingeschränkte Belastung wurde gewährt. Alle Tiere wurden den gleichen Versuchsbedingungen unterzogen.

2.2.2.4 Postoperatives Schmerz-Management

Postoperativ erhielten alle Tiere einmailg Rimadyl ® (Pfizer Corporation Österreich GmbH, Wien, Österreich) 200mg/kg Körpergewicht). Um die weitere postoperative Analgesie sicherzustellen wurde Dipidolor (Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany) für 1 Woche (bis einschließlich 7. Postoperativer Tag) ins Trinkwasser egeben.

2.2.3 Mikrofocus-Computertomographie

Die Mikro-Computertomographie (μ CT) Messungen, im Folgenden auch Scans genannt, wurden mit dem Siemens Inveon Micro CT durchgeführt. Gescannt wurde bei einer Energie von 70kV und einer Stromstärke von 500uA. Die Anzahl der Schnitte von Tier zu Tier variierte aufgrund der Tiergröße. Zur Bewertung wurden etwa 90 bis 120 Schnitte herangezogen. Die Visualisierung und Begutachtung der Computertomographie-Daten wurde mithilfe Inveon Research Workplace 3.0 (Siemens Medical Solutions, USA) durchgeführt.

2.2.3.1 Beschaffenheit des Knochens

Beurteilt wurde der Knochen zu unterschiedlichen Zeitpunkten: Für die Beurteilung wurde folgende Terminologie herangezogen:

Unauffällig: Der Knochen wurde als unauffällig bezeichnet, wenn beide Kortikalen intakt waren und der Knochen nicht frakturiert war.

Frakturiert: Der Knochen wurde als frakturiert bezeichnet, wenn beide Kortikalen sowie die dazwischenliegende Spongiosa unterbrochen waren; wenn es zu einer Fehlstellung des Knochens (nach offensichtlicher Fraktur) gekommen war oder der Knochen verdickt durch die Kallusformation war.

CT-error: War der Knochen mit Hilfe des durchgeführten Micro-CTs nicht beurteilbar aufgrund zahlreicher Bewegungsartefakte, die bei in vivo Messungen nie vollständig auszuschließen sind, wurde die Bezeichnung „CT error“ vergeben.

2.2.3.2 Pinposition

In Abhängigkeit von der Lage des Pins wurden folgende Positionen unterschieden:

Monokortical: Der Pin liegt lediglich in einer Kortikalis die zweite Kortikalis ist intakt.

Bikortical: Beide Kortikalen werden vom Pin durchbrochen – der Pin kommt kortikal und spongiös zu liegen – ideal für die Auswertung.

Dislokation: Der Pin liegt außerhalb des Knochens.

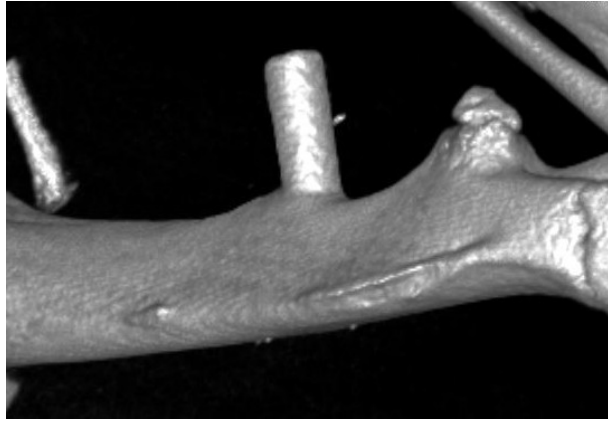


ABBILDUNG 2: MONOKORTIKALER PIN

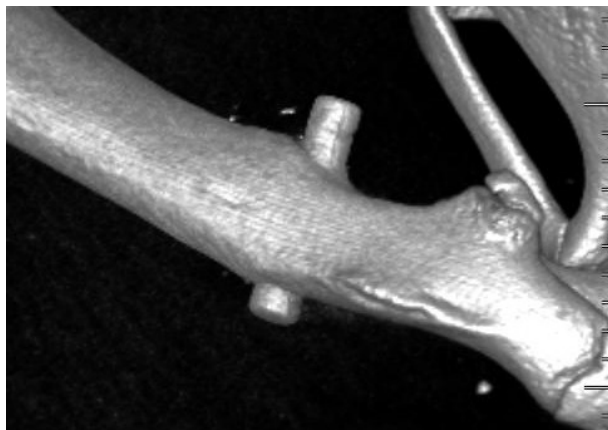


ABBILDUNG 3: BIKORTIKALER PIN

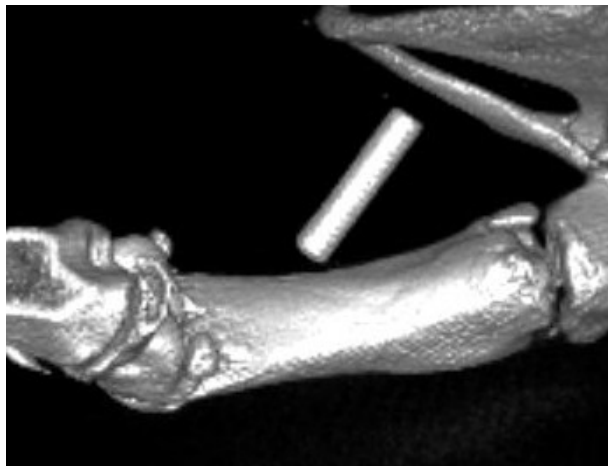


ABBILDUNG 4: DISLOZierter PIN

2.2.3.3 Gasbildung

Die Gasbildung wurde nach folgenden Kriterien eingeteilt:

much: Diese Bezeichnung wurde gewählt, wenn massive Gasbildungen aufgetreten sind. Als Richtwert galt das doppelte Pinvolumen und mehr.

few: Jede Gasformation unter dem doppelten Pinvolumen wurde mit damit bezeichnet

little: Diese Beschreibung wurde Anstelle von „few“ gewählt, wenn nur minimale fokale Gasbildungen festgestellt wurden.

no: wurde gewählt, wenn kein Gas detektierbar war.

Im Weiteren wurde beschrieben, ob Gaserscheinungen intramedullär oder extraossär aufgetreten sind

2.2.3.4 Pinkorrosion

Der Korrosionsfortschritt wurde nach folgenden Kriterien eingegliedert:

unauffällig: Wenn das Implantat in seiner Form und Oberfläche unverändert war, so wurde es als unauffällig beschrieben.

surface corrosion: Traten oberflächliche Korrosionen und Unregelmäßigkeiten auf, so wurden sie mit „surface corrosion“ beschrieben.

deep corrosion: Kam es zu tiefen Einschnitten und Korrosionen, die bis zur Pinmitte und darüber hinaus fortgeschritten waren, so wurde diese Bezeichnung gewählt.

corrosion products: Wenn keine festen Pinbestandteile mehr auffindbar waren, bzw. jene so verteilt waren, dass keine mechanische Stabilität mehr gewährleistet werden konnte, so wurden die verbleibenden Reste des Implantates als „corrosion products“ beschreiben

decomposed: Damit wurde der Zustand beschrieben, wenn keine Korrosionsprodukte mehr sichtbar waren, der Pin somit vollständig aufgelöst und resorbiert war.

Die Beschreibung der Pinkorrosion erfolgte jeweils auf die Abschnitte „intramedullär“, „kortikal“ und „extraossär“.

2.2.4 Datenauswertung

Die Datenauswertung wurde mittels Microsoft Excel® und SPSS 17.0® durchgeführt.

3. Resultate

Die Applikation der Implantate erfolgte in 65,2% (30/46) bikortikal und in 23,9% (11/46) monokortikal. Fünf Femora (10,9%) waren am Tag 7 gebrochen, der Pin dislozierte dabei in das umliegende Gewebe.

In den Abbildungen 5 bis 32 sind der Verlauf der Pinkorrosion und der Knochenreaktion von einem LV1- und einem WZ21-Implantat über einen Zeitraum von 6 Monaten bildlich dargestellt.

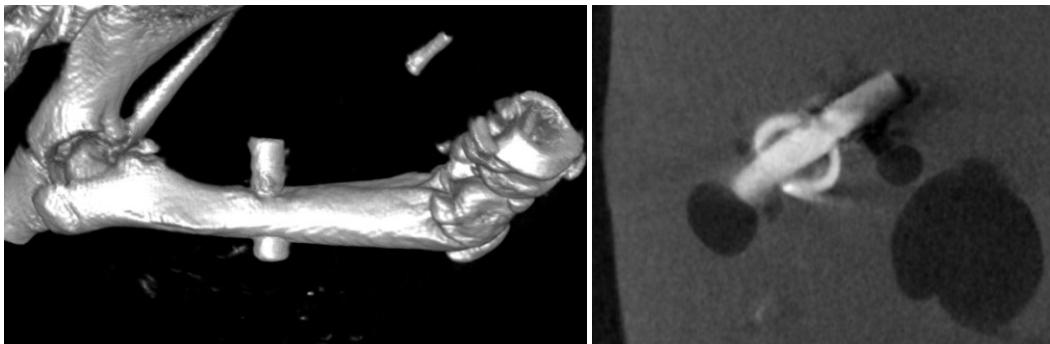


ABBILDUNG 5, ABBILDUNG 6: 1. WOCHE LV1 3D UND AXIAL

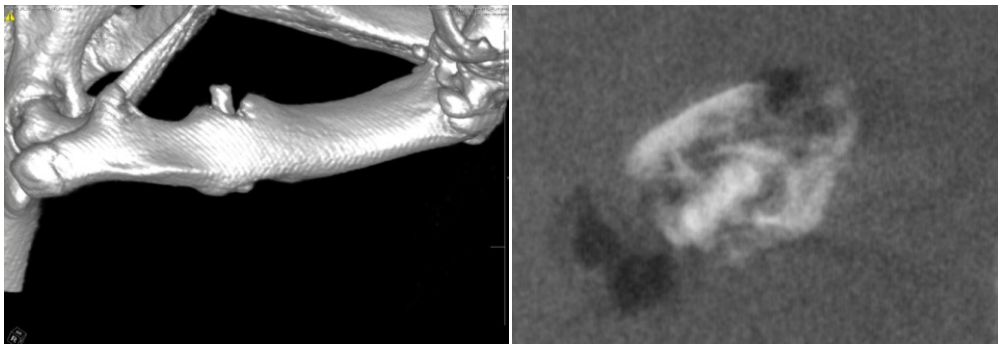


ABBILDUNG 7, ABBILDUNG 8: 4. WOCHE LV1 3D UND AXIAL

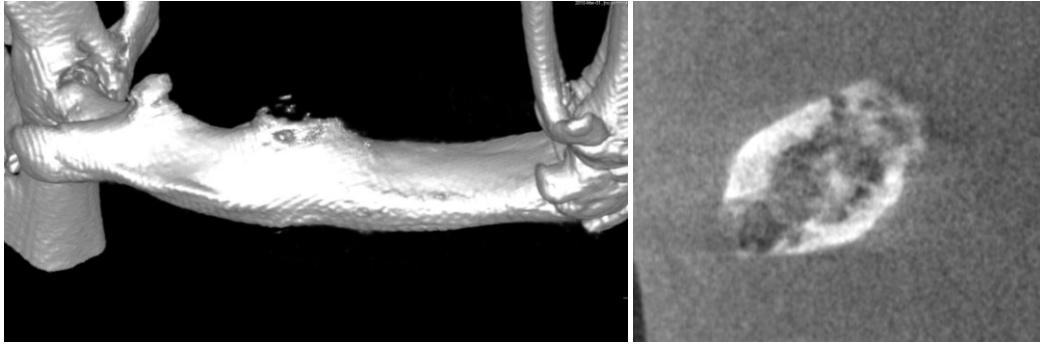


ABBILDUNG 9, ABBILDUNG 10: 8. WOCHE LV1 3D UND AXIAL

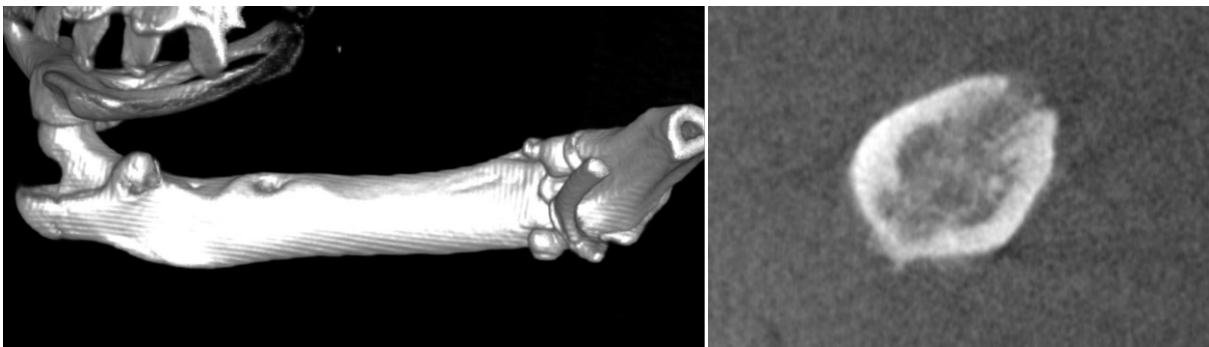


ABBILDUNG 11, ABBILDUNG 12: 12. WOCHE LV1 3D UND AXIAL



ABBILDUNG 13, ABBILDUNG 14: 16. WOCHE LV1 3D UND AXIAL

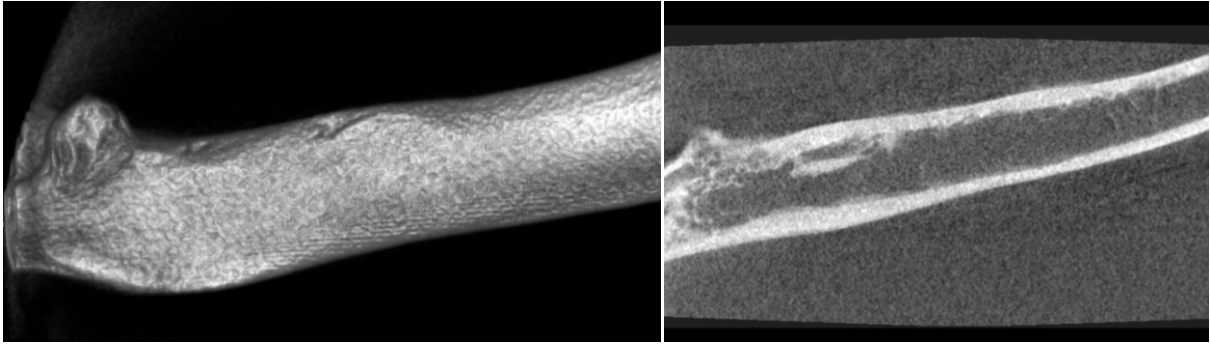


ABBILDUNG 15, ABBILDUNG 16: 20. WOCHE LV1 3D UND SAGITTAL



ABBILDUNG 17, ABBILDUNG 18: 24. WOCHE LV1 3D UND SAGITTAL

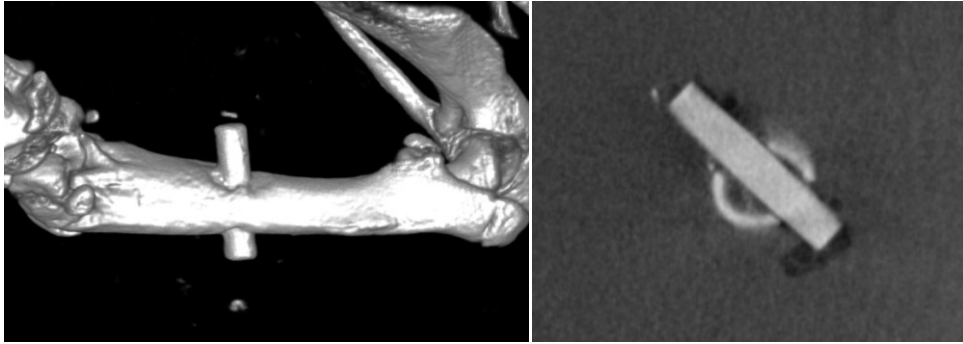


ABBILDUNG 19, ABBILDUNG 20: 1. WOCHE WZ21 3D UND AXIAL

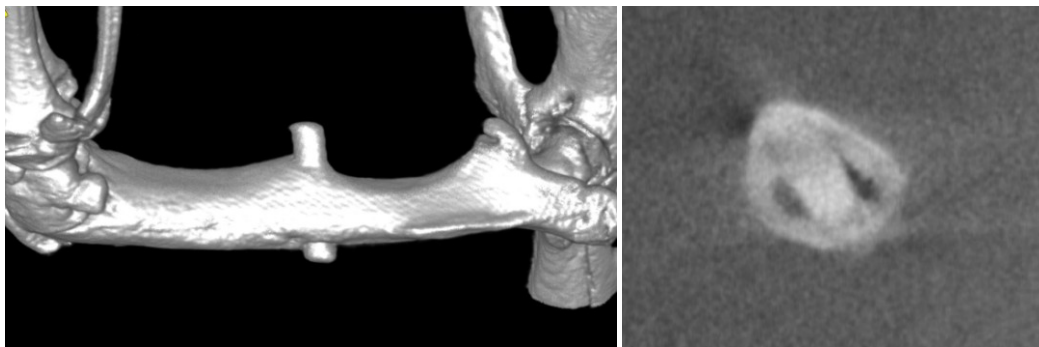


ABBILDUNG 21, ABBILDUNG 22: 4. WOCHE WZ21 3D UND AXIAL

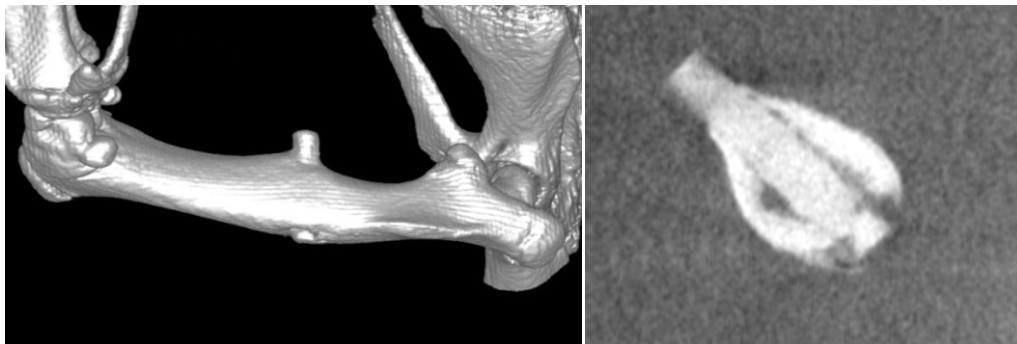


ABBILDUNG 23, ABBILDUNG 24: 8. WOCHE WZ21 3D UND AXIAL

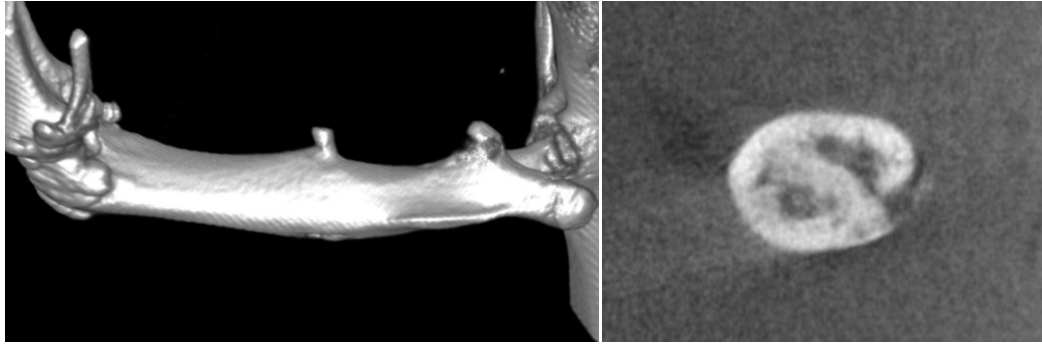


ABBILDUNG 25, ABBILDUNG 26: 12. WOCHE WZ21 3D UND AXIAL

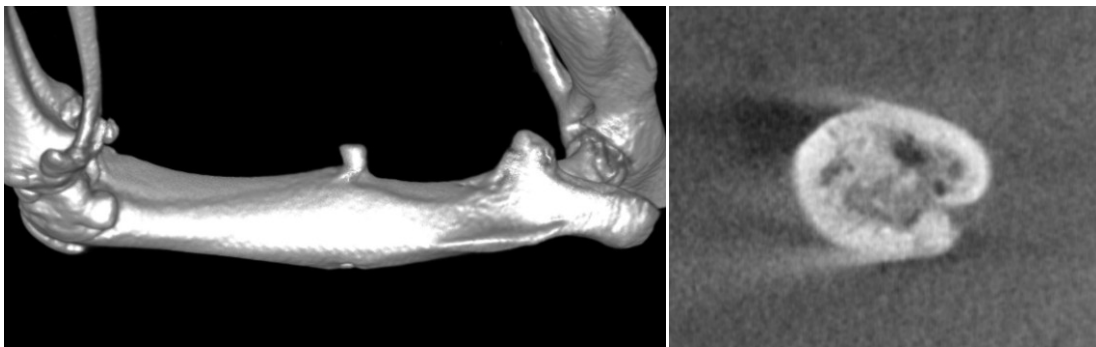


ABBILDUNG 27, ABBILDUNG 28: 16. WOCHE WZ21 3D UND AXIAL

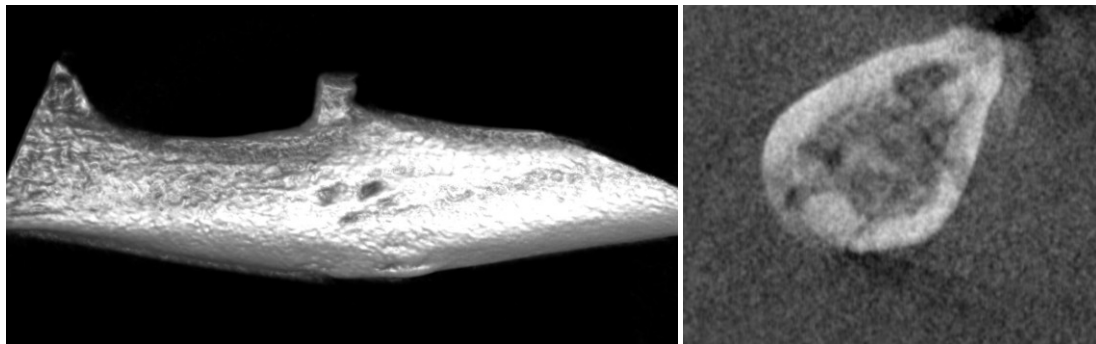


ABBILDUNG 29, ABBILDUNG 30: 20. WOCHE WZ21 3D UND AXIAL

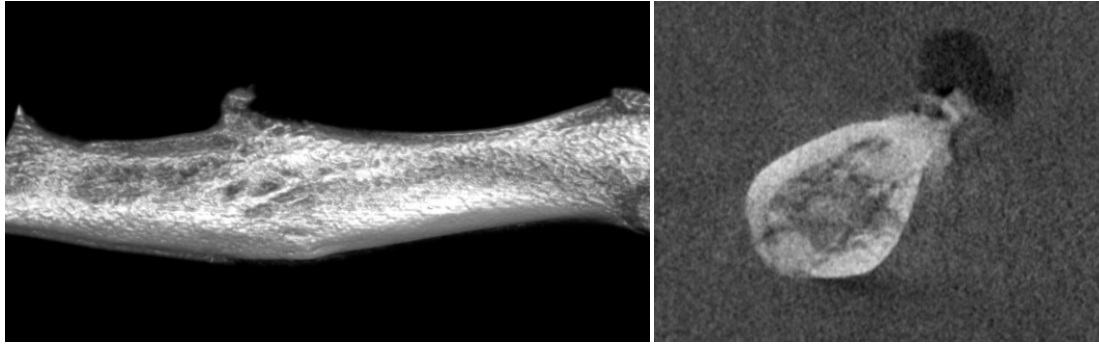


ABBILDUNG 31, ABBILDUNG 32: 24. WOCHEN WZ21 3D UND AXIAL

3.1 Gasbildung

Tabelle 9 und Abbildung 33 bis 46 stellen das Ausmaß der Gasbildung um die LV1- und WZ21-Legierungen im Verlauf der ersten sechs Monate dar.

Um alle LV1- Implantate war nach einer Woche eine massive Gasbildung erkennbar. Nach 4 Wochen konnte bei 47,8% (11/23) der LV1- Implantate viel Gas, bei 33,4% (10/23) etwas bis wenig Gas und bei einem Pin kein Gas festgestellt werden. Nach 8 Wochen war extraosseal in 56,5% kein Gas mehr sichtbar. Neun Pins (29,1%) zeigten geringe bis wenige Gasentwicklung. Ab der 12. Woche konnte keine weitere Gasentstehung der LV1- Legierung nachgewiesen werden. Intramedullär konnten Gasblasen etwas länger nachgewiesen werden.

WZ21 zeigte nach einer Woche in 39,1% (9/23) kein Gas und in 21,7% (5/23) viel Gasbildung. An den verbleibenden 9 Implantaten wurde etwas bis wenig Gas detektiert. Nach 4 Wochen war in 82,6% (19/23) keine und in 17,3% (4/23) etwas bis wenig Gasentwicklung nachweisbar. In 60,9% (14/23) der Fälle war nach 8 Wochen kein Gas sichtbar, in 39,1% (9/23) eine geringe Gasentwicklung. Nach 12 Wochen lag der Anteil der Implantate ohne Gasbildung bei 39,1%, 47,8% zeigten wiederum geringe Gasentwicklung. Nach 16 Wochen konnte in 56,5% der Fälle keine Gasbildung festgestellt werden. Nach 20 Wochen waren es 65,2% und nach 24 Wochen 43,5%. Der Anteil an Pins, die geringe Mengen an Gas bildeten lag nach 6 Wochen bei 56,5% (13/23). Das intramedulläre Gasvorkommen verlief annähernd gleich (s.Abb.x).

	gasformation 1st week				gasformation 4th week				gasformation 8th week			
	extraosseal		Intramedullary		extraosseal		intramedullary		extraosseal		intramedullary	
	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21
no	0	9	0	5	1	19	0	21	13	14	9	21
little	0	3	0	6	3	1	0	2	6	7	1	1
few	0	6	10	12	7	3	7	0	3	2	10	1
much	23	5	13	0	11	0	16	0	1	0	3	0
no CT	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
total	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

	gasformation 12th week				gasformation 16th week				gasformation 20th week			
	extraosseal		Intramedullary		extraosseal		intramedullary		extraosseal		intramedullary	
	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21	LV1	WZ21
no	21	9	20	13	23	13	23	12	23	15	23	12
little	0	3	0	5	0	2	0	5	0	1	0	2
few	0	8	1	2	0	7	0	5	0	6	0	8
much	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
no CT	2	3	2	3	0	0	0	0	0	1	0	1
total	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23	23

	gasformation 24th week			
	extraosseal		Intramedullary	
	LV1	WZ21	LV1	WZ21
no	23	10	23	11
little	0	6	0	2
few	0	7	0	9
much	0	0	0	1
no CT	0	0	0	0
total	23	23	23	23

TABELLE 9: GASBILDUNG I. - 24. WOCHE

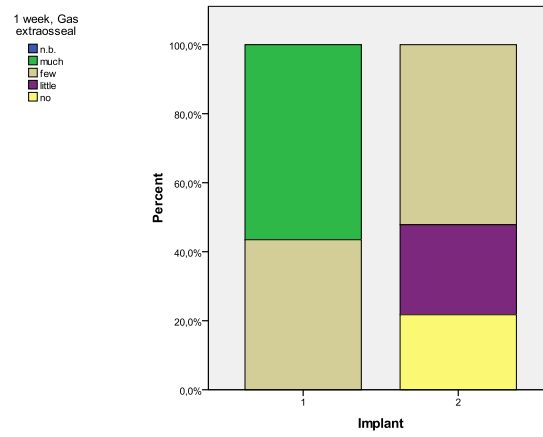
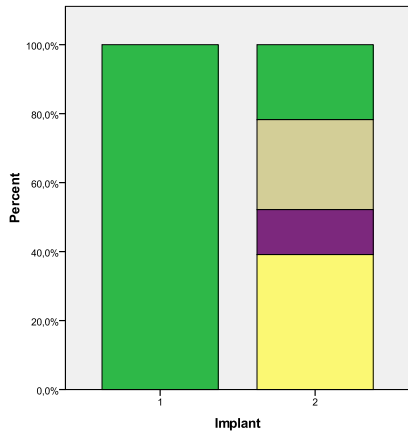


ABBILDUNG 33, ABBILDUNG 34: GASBILDUNG EXTRAOSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 1. WOCHE

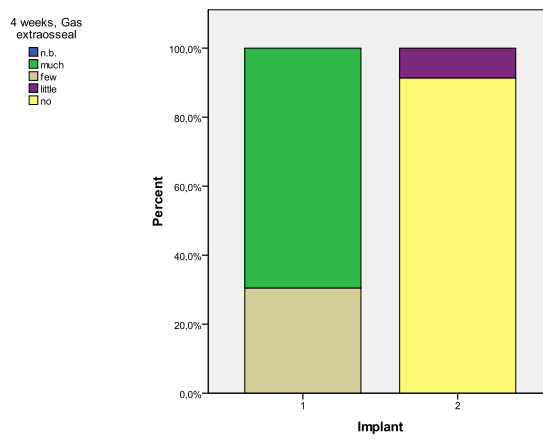
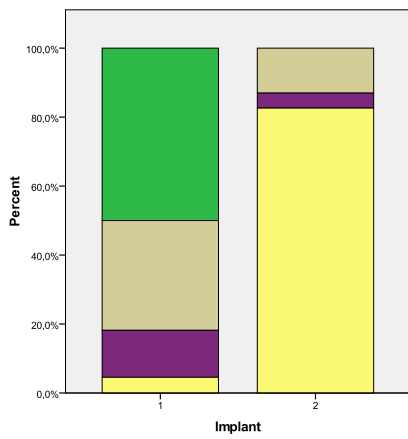


ABBILDUNG 35, ABBILDUNG 36: GASBILDUNG EXTRAOSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 4. WOCHE

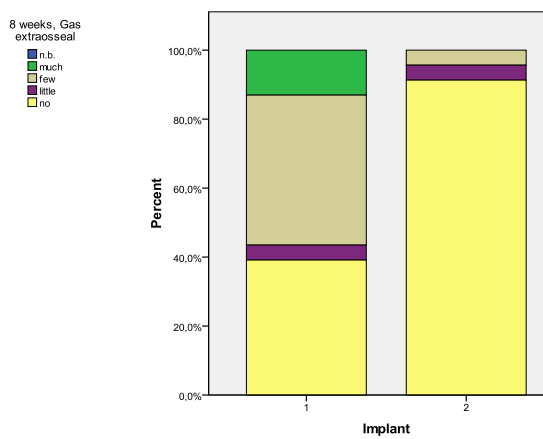
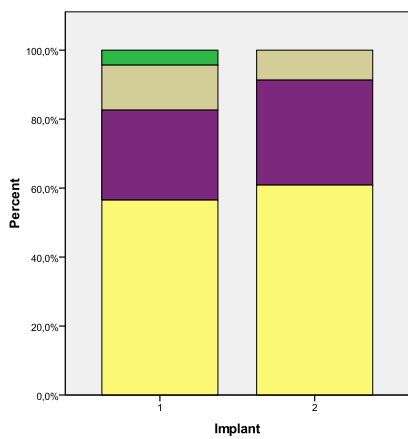


ABBILDUNG 37, ABBILDUNG 38: GASBILDUNG EXTRAOSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 8. WOCHE

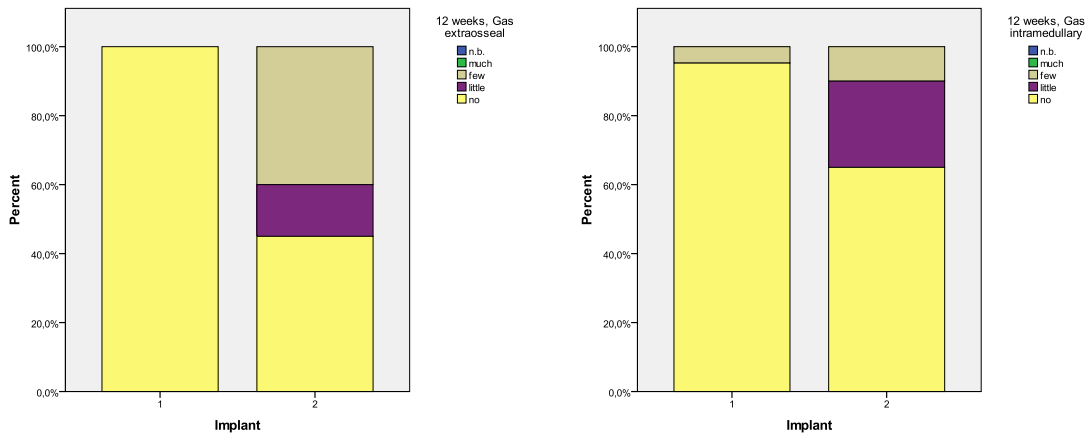


ABBILDUNG 39, ABBILDUNG 40: GASBILDUNG EXTRAOSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 12. WOCHE

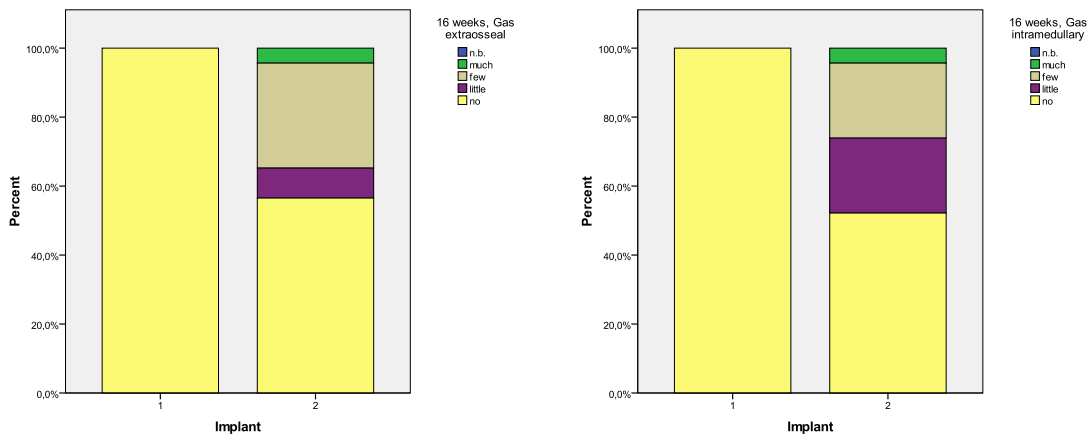


ABBILDUNG 41, ABBILDUNG 42: GASBILDUNG EXTRAOSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 16. WOCHE

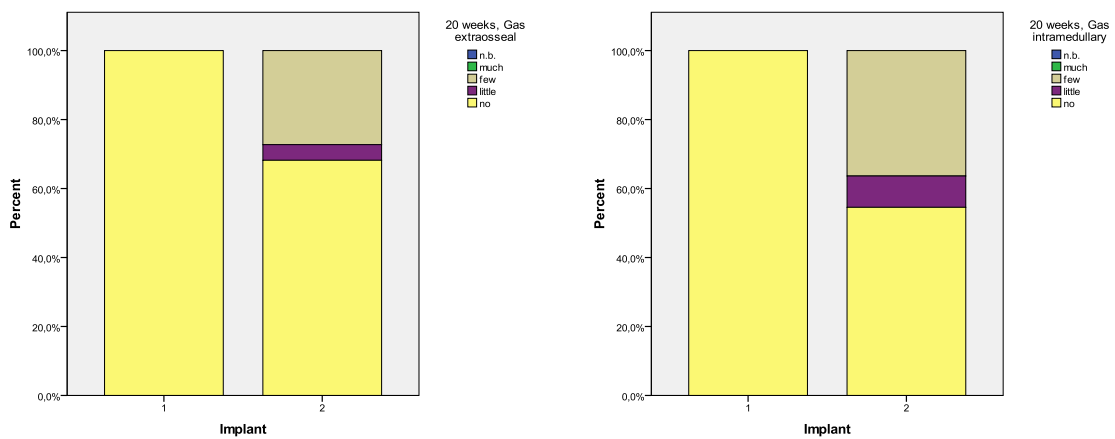


ABBILDUNG 43, ABBILDUNG 44: GASBILDUNG EXTRAOSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 20. WOCHE

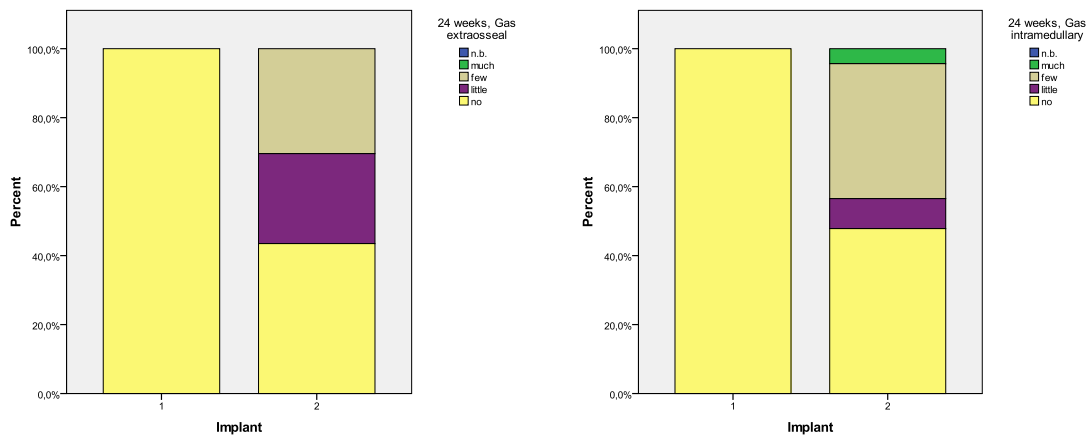


ABBILDUNG 45, ABBILDUNG 46: GASBILDUNG EXTRAÖSSÄR UND INTRAMEDULLÄR, 24. WOCHE

3.2 Pinkorrosion

In den Abbildungen 47 bis 67 sind die Beobachtungen der extraossären, kortikalen und intramedullären Pinkorrosionen zu den einzelnen Zeitpunkten dargestellt. Die Abbildungen 68 bis 73 beschreiben systematisch den gesamten Korrosionsverlauf.

Alle LV1-Pins zeigten nach einer Woche oberflächliche bis tiefe Korrosionen, vorzugsweise an den Pinenden und an der Austrittsstelle aus dem Knochen. Kortikal und intramedullär wiesen die Implantate kaum Korrosionen nach einer Woche auf. 67% extraossär, 52% kortikal und 60% intramedullär legten tiefe Korrosionen nach 4 Wochen da. Nach 8 Wochen waren extraosseal 73% der LV-1 Pins aufgelöst. Kortikal betrug der Anteil 43%. Intramedullär waren 86% der Pins aufgelöst, jedoch waren davon in 78% der Fälle noch Korrosionsprodukte nachweisbar. Ab der 16. Woche waren alle LV1-Pins vollständig aufgelöst. In 50% konnten weiterhin intramedullär Korrosionsprodukte dokumentiert werden. Der Anteil an Korrosionsprodukten nahm im weiteren Verlauf weiter ab.

Keine Korrosion konnte nach einer Woche an den WZ21- Implantaten erkannt werden. Nach 4 Wochen konnte an 2 von 23 Pins eine oberflächliche Korrosion extraossär festgestellt werden. Nach 8 Wochen war extraossär in 35% eine oberflächliche Korrosion sichtbar. Intramedullär kamen oberflächliche Korrosionen erst in der 12 Woche auf. Zum selben Zeitpunkt waren 45% der Pins extraossär weiterhin ohne Anzeichen einer Degradation. Tiefe Korrosionen kamen in der 16. Woche extraossär in 57%, intramedullär in 35% und kortikal in 5% vor. In der 20. Woche waren extraossär 1 Pin aufgelöst, der Großteil (79%) wies oberflächliche bis tiefe Korrosionen auf. Innerhalb der Kortikalis war nach 24 Wochen in 65% noch keine Degradation nachweisbar.

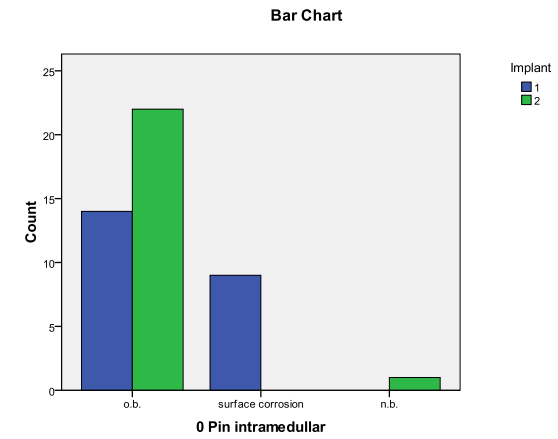
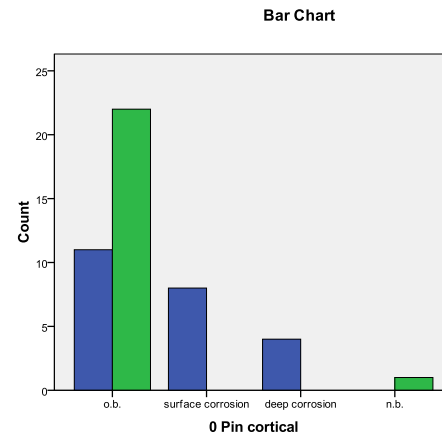
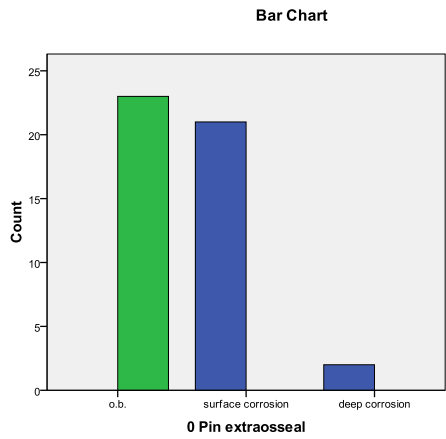


ABBILDUNG 47, ABBILDUNG 48, ABBILDUNG 49: IMPLANTATKORROSION EXTRAÖSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 1. WOCHE

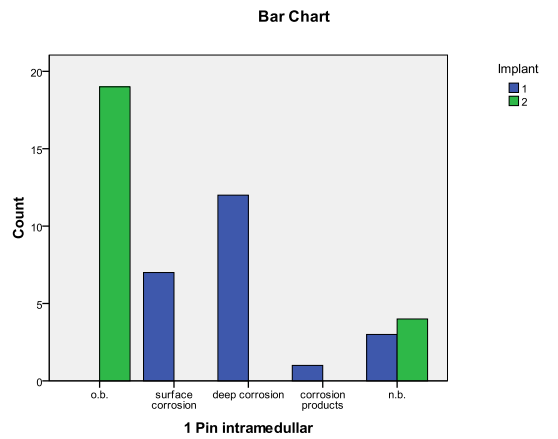
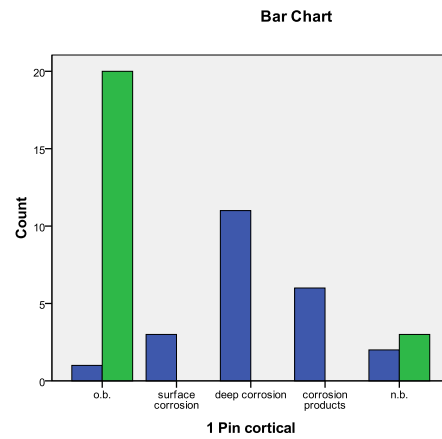
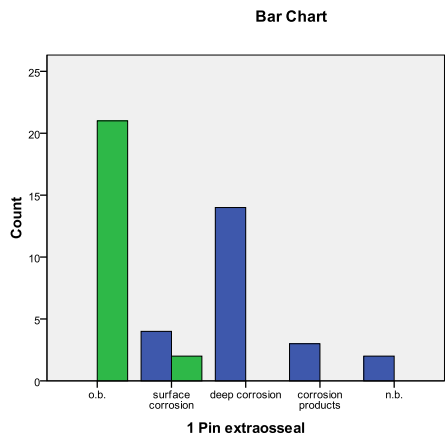


ABBILDUNG 50, ABBILDUNG 51, ABBILDUNG 52: IMPLANTATKORROSION EXTRAÖSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 4. WOCHE

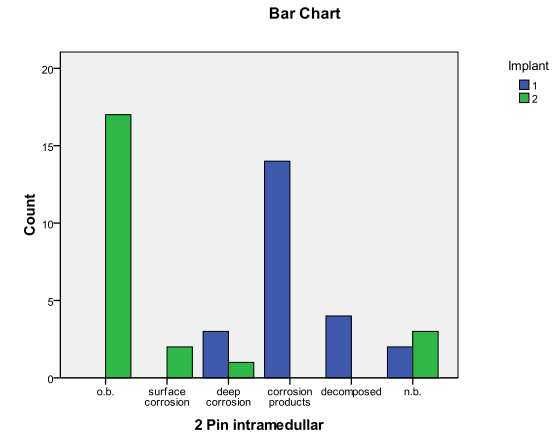
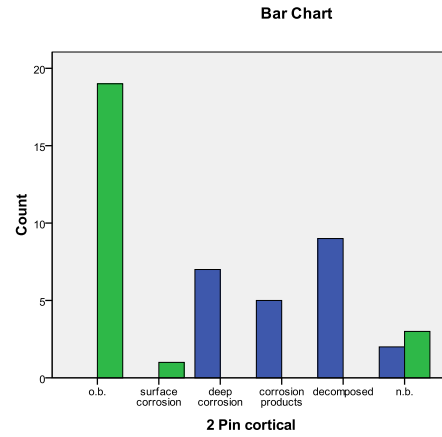
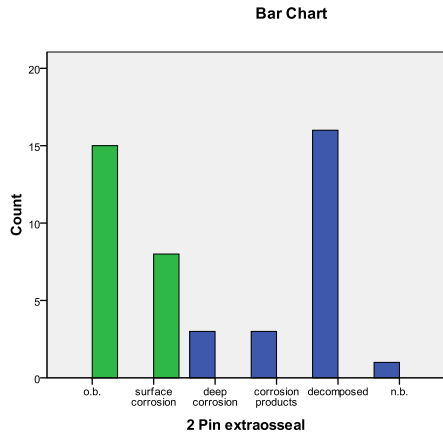


ABBILDUNG 53, ABBILDUNG 54, ABBILDUNG 55: IMPLANTATKORROSION EXTRAOSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 8. WOCH

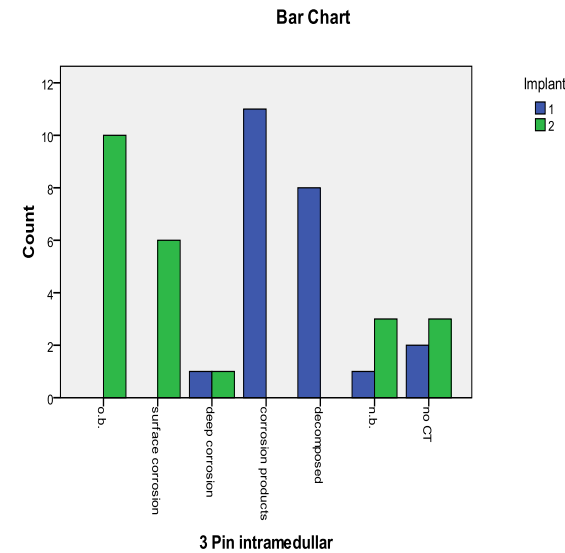
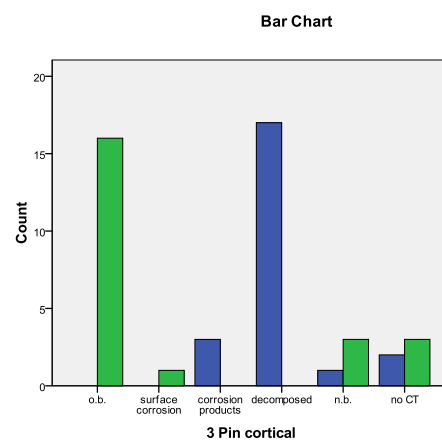
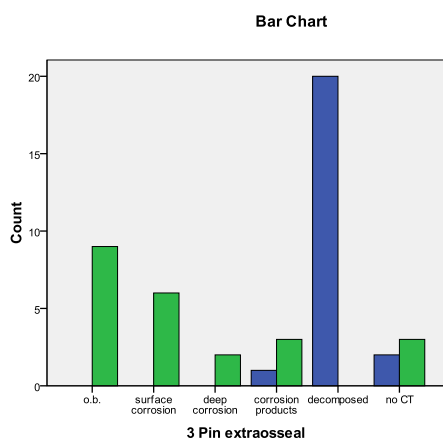


ABBILDUNG 56, ABBILDUNG 57, ABBILDUNG 58: IMPLANTATKORROSION EXTRAOSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 12. WOCH

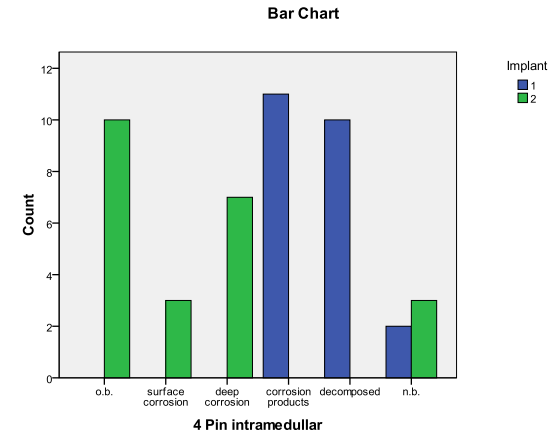
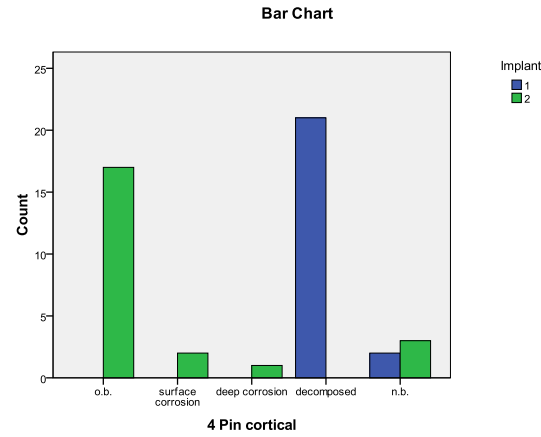
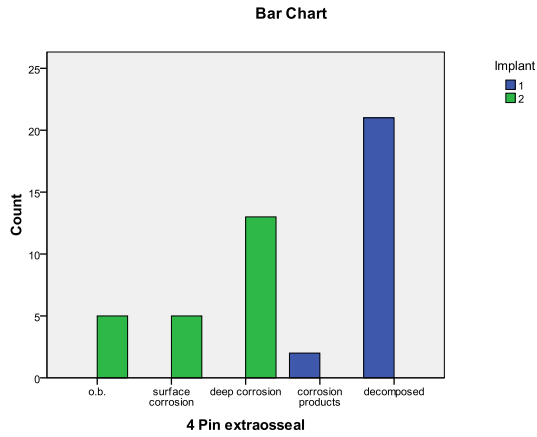


ABBILDUNG 59, ABBILDUNG 60, ABBILDUNG 61: IMPLANTATKORROSION EXTRAOSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 16. WOCH

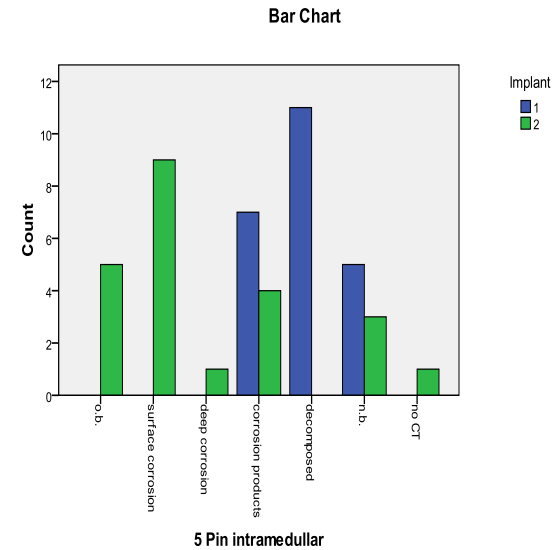
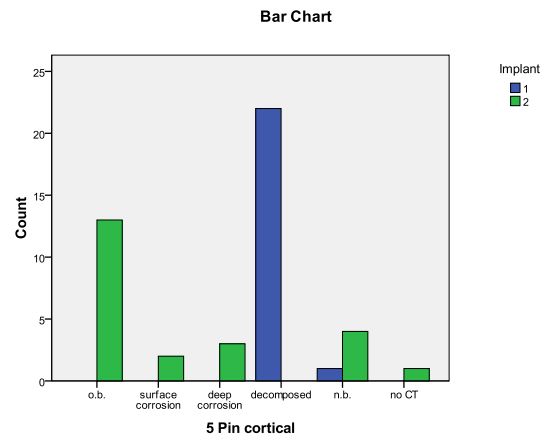
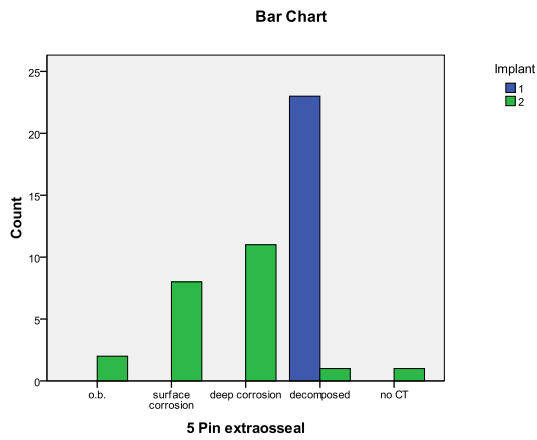


ABBILDUNG 62, ABBILDUNG 63, ABBILDUNG 64: IMPLANTATKORROSION EXTRAOSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 20. WOCH

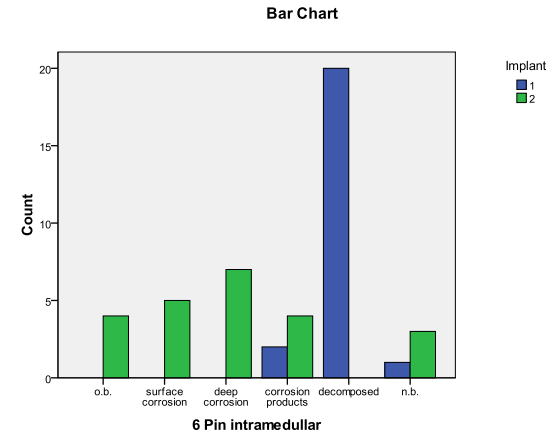
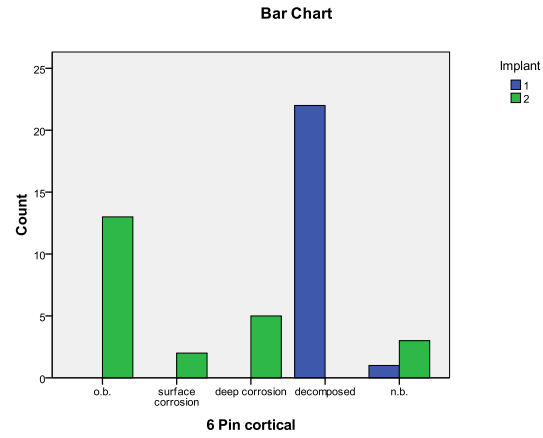
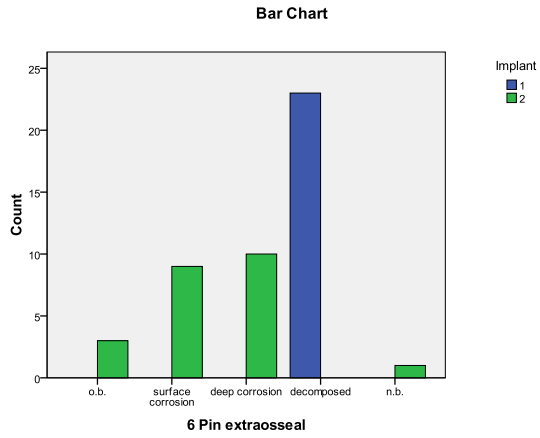


ABBILDUNG 65, ABBILDUNG 66, ABBILDUNG 67: IMPLANTATKORROSION EXTRAOSSÄR, KORTIKAL UND INTRAMEDULLÄR, 24. WOCHE

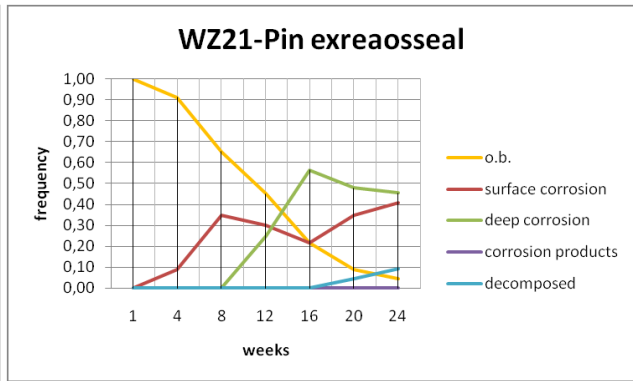
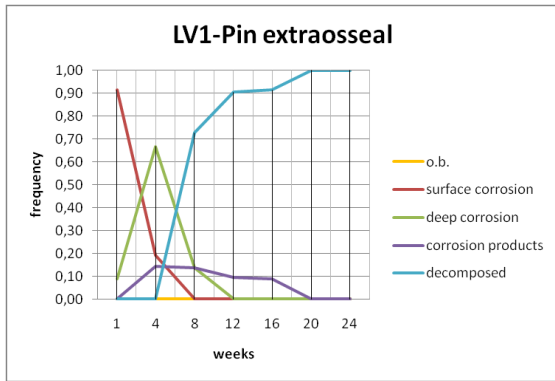


ABBILDUNG 68, ABBILDUNG 69: DEGRADATIONSVERLAUF LV1 UND WZ21 EXTRAÖSSÄR

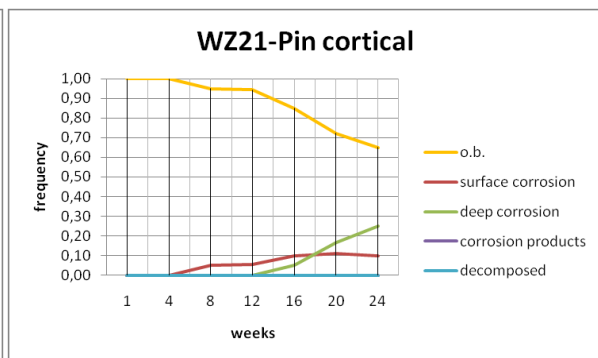
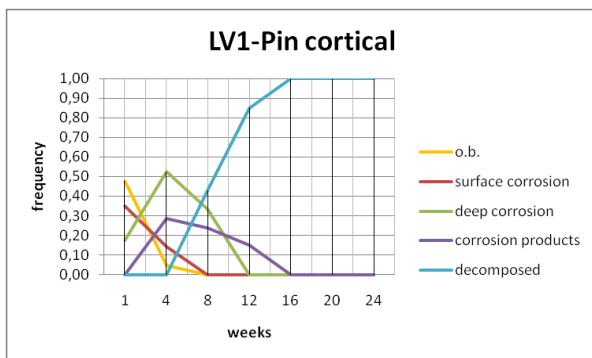


ABBILDUNG 70, ABBILDUNG 71: DEGRADATIONSVERLAUF LV1 UND WZ21 KORTIKAL

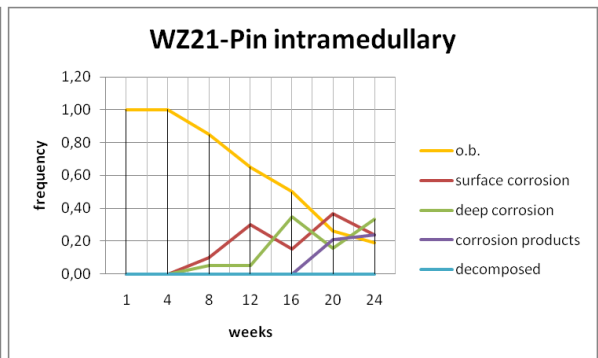
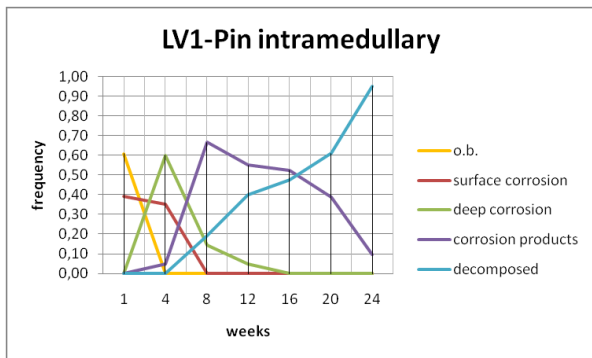


ABBILDUNG 72, ABBILDUNG 73: DEGRADATIONSVERLAUF LV1 UND WZ21INTRAMEDULLÄR

4. Diskussion

In dieser Studie wurden über eine Micro CT-Verlaufskontrolle die in vivo Korrosion von zwei neuen kristallinen Magnesiumlegierung LV1 und WZ21 im distalen Femur von wachsenden Ratten und deren Wechselwirkung mit dem umgebenden Milieu untersucht. Die erhobenen Daten belegen, dass sich die beiden Legierungen sowohl in ihrem Degradationsprozess, als auch in der Reaktion des Knochens auf das Implantat unterscheiden.

Der Korrosionsprozess der LV1 Implantate beginnt bereits in den ersten Tagen postoperativ mit lokalen oberflächlichen Korrosionen, vorzugsweise an den Pinenden da hier eine größere Kontaktfläche mit Blutbestandteilen besteht. An der Stelle, wo der Pin aus dem Knochen austritt, kommt es aufgrund einer erhöhten mechanischen Beanspruchung zu Stresskorrosionen. Im weiteren Verlauf kommt es in diesem Bereich oft zu schnell voranschreitenden Korrosionen und Bruchstellen des Implantates. Die Gasentwicklung um die LV1-Implantate ist zu diesem Zeitpunkt sowohl intramedullär, als auch extraossär gegenüber jener der WZ21-Legierungen massiv erhöht, wenngleich durch die Operation bedingte Gaseinschlüsse nicht abgegrenzt werden können.

Ein homogener Korrosionsverlauf ist bei den LV1-Legierungen nicht nachweisbar. Vielmehr scheint es, dass sobald die Korrosion an einer Stelle spontan beginnt, ein „Mottenfraß“-artiges Fortschreiten nicht mehr verhindert werden kann. Dies begründet einen kaum vorhersagbaren Verlauf der LV1-Degradation.

Anders bei der WZ21-Legierung; der positive Einfluss von Yttrium auf die Korrosionsresistenz zeigt sich bereits in den ersten Tagen postoperativ. So ist nach einer Woche keine Oberflächenveränderungen des Implantates erkennbar. Nur eine dezente Gasentwicklung weist auf eine Reaktion mit Blutbestandteilen hin. Jene Resultate gehen weitgehend mit den in-vitro Ergebnissen von Hänzi et al. konform, die belegen, dass durch den Zusatz von Yttrium die Polarisationsresistenz erhöht und dadurch ein spontanes Auftreten von lokalen Korrosionen verhindert werden kann (48).

Die erhöhte Korrosionsresistenz geht auch mit den in vivo Tests des kommerziellen WE43 Hand in Hand. Bereits Witte et al. fiel bei seinen Studien ein um das Vierfache verlangsamter Korrosionsprozess der in vivo gegenüber den in vitro Tests auf (31). Der Grund für eine verlangsamte Degradation der Implantate in den in vivo Tests könnte am steigendem pH Wert rund um den Pin liegen. Dadurch werden einerseits Zellen in ihrer

Aktivität negativ beeinflusst, und andererseits die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Magnesiumionen und Blutbestandteilen verlangsamt (48).

Des Weiteren ist die Degradationsgeschwindigkeit vom umgebenden Milieu abhängig. Ein gesteigerter Austausch an Körperflüssigkeiten kann eine Sättigung mit Magnesiumionen und den lokalen pH-Wert gering halten. Daher schreitet in gut durchbluteten Geweben die Korrosion rascher voran. Durch regelmäßige in-vivo Scans konnte ein exakter Verlauf der Pindegradation beschrieben werden. Es zeigte sich, dass an den von den Kortikalen umgebenen Pinanteilen, die Korrosion nur langsam einsetzte. Auch Zhang et al. belegte einen schneller voranschreitenden Degradationsprozess innerhalb des Markraums (43).

Nach 4 Wochen zeigte sich eine starke Knochenneubildung rund um LV1-Implantate. Da sich jene schnell beginnen zu zersetzen, kann ein großer Anteil an Mg-Ionen in die Umgebung abgegeben werden. Dies geschieht aufgrund der niedrigeren Druckverhältnisse vorzugsweise extraossär. Die gute Osteokonduktivität und –induktivität von Magnesium plus die auch in-vivo stattfindende Bildung einer Kalziumphosphatschicht an das Implantat (26;43), begünstigt die Anlagerung von neuem Knochengewebe (s. Abb. 74 – 76).



ABBILDUNG 74: 7. TAG LV1 SAGITTAL

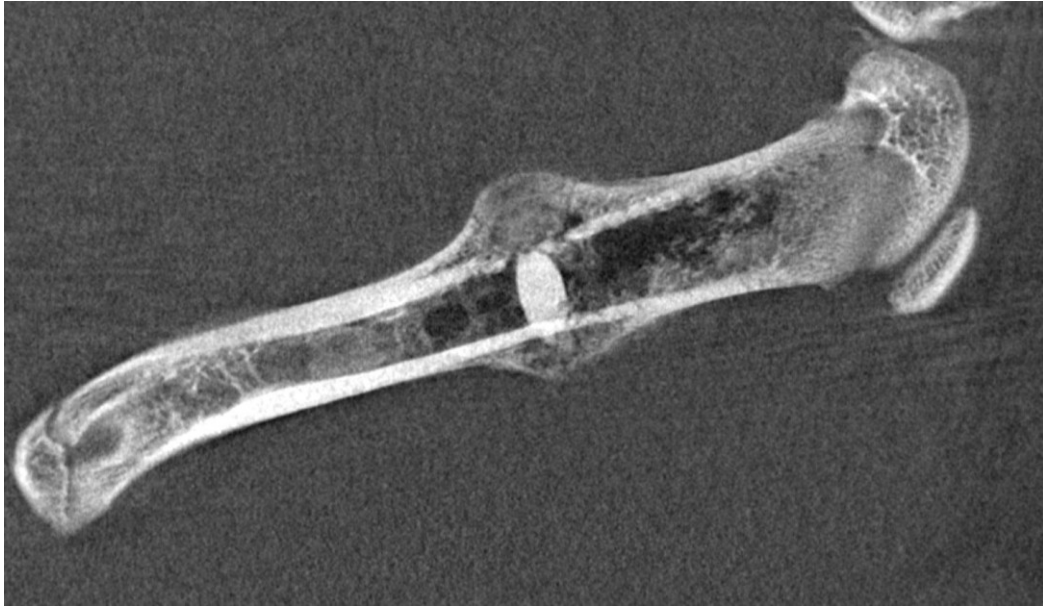


ABBILDUNG 75: 14. TAG LV1 SAGITTAL

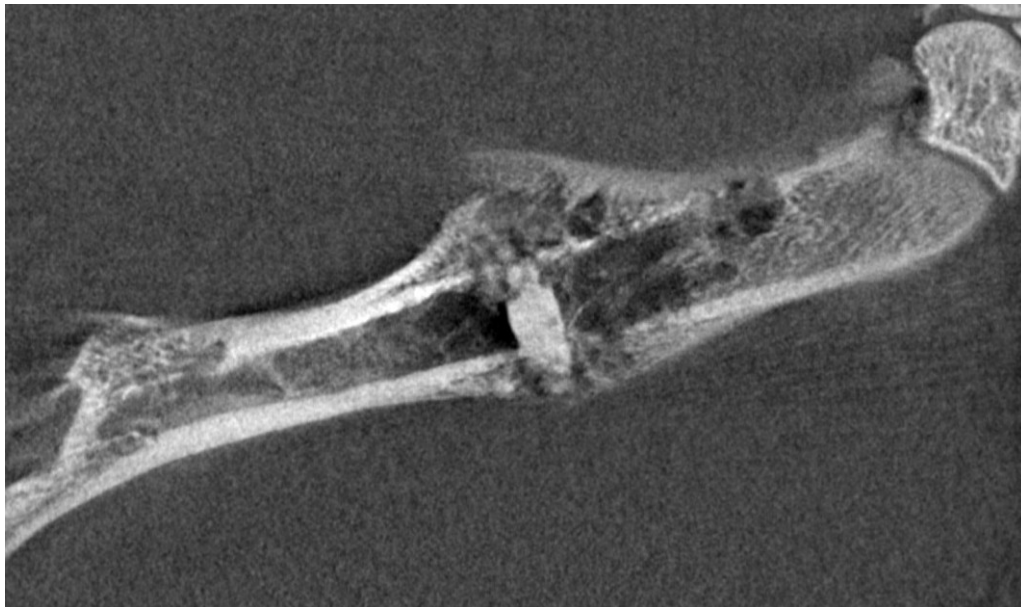


ABBILDUNG 76: 21. TAG LV1 SAGITTAL

Die Degradationsgeschwindigkeit der LV1-Legierung ist jedoch jener der Knochenneubildung überlegen. Nach 8 Wochen waren jene Implantate Großteils aufgelöst, ein Defekt an der Kortikalis blieb zurück. Nach vollständiger Pindegradation begann sich nun der Knochen neu zu modellieren. Überschüssig angebautes Knochenmaterial, das keinen mechanischen Nutzen mit sich brachte, wurde nun wieder abgebaut und der Defekt an der Kortikalis langsam geschlossen. Nach 16 Wochen war der Bohrkanal wieder verschlossen, jedoch waren Intramedullär noch Korrosionsprodukte im geringen Ausmaß sichtbar. Ab der

20 Woche war dann auch der Markraum wieder frei durchgängig und die Knochenheilung vollständig abgeschlossen. Das LV1-Implantat war vollständig abgebaut.

Die Bildung von Wasserstoff-Gas ist durch die chemische Reaktion



ein indirektes Maß für die Korrosion. Zhang et al. beschrieb eine Gasbildung eines Implantates (4mm Länge, 0,8mm Durchmesser) aus Mg-Zn-Mn nur innerhalb der ersten fünf Wochen. In dieser Studie wurden bei doppelt so großen Implantaten, Gasbildungen innerhalb der ersten 12 Wochen (LV1) nachgewiesen. Diese Beobachtung korreliert aufgrund der größeren Materialmasse mit jener von Zhang.

Konträr dazu zeigten WZ21-Implantate nur mäßige Gasbildung innerhalb der ersten acht Wochen. Nach anfänglich vermehrter Gasenstehung (1. Woche) schien sich bereits sehr früh eine protektive Reaktionsschicht zu bilden, die den Degradationsfortschritt verlangsamt. Schon in vielen anderen Studien wurde diese Schicht aus Magnesium, Kalzium und Phosphat als hervorragendes Interface zwischen Implantat und Knochengewebe verstanden (26;44). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die verminderte Gasproduktion der WZ21-Legierungen nur vorübergehend stattgefunden hat. Ab der 12. Woche fanden sich durchgehend geringe Gasvorkommen intramedullär und extraossär. Diese schienen jedoch in dem geringen Ausmaß das umgebende Gewebe nicht zu beeinflussen. Neue Knochenbildungen konnten besonders am medialen Periost beobachtet werden. Dieser unilaterale Anbau mag Gründe in der Biomechanik haben. Der Knochen versucht hier den Defekt an der Kortikalis mit einem verstärkten Knochenanbau auszugleichen. Im Bereich der umliegenden Weichteile kam es wie schon bei Witte et al. (26) zu keiner Knochenneubildung.

Die intramedulläre WZ21-Korrosion erschien langsamer als extraossär, aber schneller als kortikal. An über 60 Prozent der implantierten WZ21-Pins konnte nach 24 Wochen keine sichtbare kortikale Degradation nachgewiesen werden. Ein Zeichen der guten Verbundenheit mit Knochengewebe und der verringerten Vaskularisierung.

5. Conclusio

In dieser Studie konnte der in-vivo Degradationsprozess von Magnesiumlegierungen erstmals im Verlauf dokumentiert werden. Durch ein Micro-Computertomographie Verfahren konnten die Veränderungen einzelner Implantat-Knochenreaktionen über einen längeren Zeitraum beobachtet werden. Anders als bei bisherigen Studien, musste der Verlauf nicht durch mehrere Gruppen und Explantationen gestückelt werden, sondern konnte unter nicht invasiver Diagnostik am selben Tier weiter verfolgt werden.

LV1-Implantate treten rasch in den Korrosionsprozess ein und rufen durch eine hohe Freisetzungsrate von Magnesiumionen am Periost eine stärkere Knochenreaktion als WZ21-Pins hervor. Nach 8 Wochen waren kaum noch feste Pinbestandteile nachweisbar. Nach 16 Wochen waren auch die letzten Korrosionsprodukte resorbiert und der Knochen wieder vollständig restituiert. Der limitierende Faktor von LV1 als osteosynthetisches Material ist die geringe Korrosionsresistenz und die hohe Bildungsrate von Wasserstoffgasen innerhalb der ersten Wochen.

WZ21 hingegen zeigte geeignete Korrosionseigenschaften und eine gute Biokompatibilität. Intramedullär waren nach 12 Wochen an 65% der Pins noch keine Korrosionen nachweisbar. Auch die Gasproduktion kann in dem beobachteten Ausmaß als unbedenklich für die Knochenregeneration betrachtet werden. Dies macht die WZ21-Legierung zu einem vielversprechenden Material für die Verwendung als intramedullären Marknagel. Da jedoch Yttrium ein körperfremdes Element ist, muss speziell im Hinblick auf die Kindertraumatologie ein bedenkenloser Einsatz noch genauer erforscht werden.

Curriculum Vitae

1. PERSÖNLICHE DATEN

Name: Stefan Fischerauer
Geburtsdaten: 06.08.1982
Geburtsort: Heiligenkreuz am Waasen
Staatsbürgerschaft: Österreich
Familienstand: ledig
Adresse: Lange Gasse 40/60
8010 Graz
Telefon: 0676 9610808
Email: stefan.fischerauer@gmail.com

2. SCHULBILDUNG

09/1989-07/1993 Volksschule Engelsdorf, Graz
09/1993-07/1997 Gymnasium
Höhere Internatschule des Bundes Graz-Liebenau
09/1997-07/2001 ORG unter besonderer Berücksichtigung d. sportl.
Ausbildung
Höhere Internatschule des Bundes Graz-Liebenau
07/2002-03/2003 Grundwehrdienst

3. AKADEMISCHE AUSBILDUNG

08/2001-05/2002 Jacksonville State University, Alabama, USA:
Englisch, Oral Communication
seit 10/2003 Medizinische Universität Graz: Humanmedizin
1. Abschnitt: 10/2003-07/2004
2. Abschnitt: 10/2004-07/2009
3. Abschnitt: 10/2009-07/2010
seit 03/2007 Karl-Franzens-Universität Graz:
Sportwissenschaften

ZUSATZQUALIFIKATIONEN UND SCHWERPUNKTE WÄHREND DES STUDIUMS

ZUSATZQUALIFIKATIONEN

Lehrwart für Fitsport (2001)

Heilbademeister und Heilmasseur mit praktischer Tätigkeit in der Eishockeybundesliga (08/2007-03/2010)

SCHWERPUNKTE DES STUDIUMS

SSM „Angewandte Physiologie“

SSM „Klinisch-topographische Anatomie der Extremitäten“

SSM „Klinisch-topographische Anatomie der Eingeweide“

SSM „Klinisch-topographische Anatomie der Kopf- und Halsregion“

4. FAMULATUREN

09/2006	Unfallchirurgie Universitätsklinikum Graz
07/2008	Unfallchirurgie Unfallkrankenhaus Graz der AUVA
04/2009	Innere Medizin Universitätsklinikum Graz
07/2009	Kinder- und Jugendheilkunde Universitätsklinikum Graz
08/2009	Neurologie Universitätsklinikum Graz
08/2009	Kinderchirurgie Universitätsklinikum Graz

5. KLINISCH-PRAKTISCHES JAHR

10/2009-11/2009	Kinder- und Jugendpsychiatrie Sigmund Freud Klinik Graz
11/2009-12/2009	Allgemeinmedizin Dr. Pösinger, Weiz
12/2009-04/2010	Akut- und Notfallmedizin Notfallwagen Landeskrankenhaus-Bruck/Mur
04/2010-07/2010	Innere Medizin Universitätsklinikum Graz

6. WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEIT

SPORTWISSENSCHAFTEN

Mitarbeit am *Human Performance Research Graz* unter der Anleitung von Univ. Prof. Mag. Dr. Wolfram Müller

UNFALLCHIRURGIE

Seit März 2010 Mitarbeit im *Laura Bassi Zentrum BRIC* (BioResorbable Implants for Children) unter der Anleitung von Prof. Dr. Annelie-Martina Weinberg, Leiterin der wissenschaftlichen Abteilung für Unfallforschung und- prophylaxe an der Universitätsklinik für Kinderchirurgie Graz

Literaturverzeichnis

- (1) Slongo TF. The potential for bioresorbable implants in paediatric fractures. *Injury* 2002 Aug;33 Suppl 2:B84-B87.
- (2) Puleo DA, Huh WW. Acute toxicity of metal ions in cultures of osteogenic cells derived from bone marrow stromal cells. *J Appl Biomater* 1995;6(2):109-16.
- (3) Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 1998 Feb;80(2):268-82.
- (4) Nagels J, Stokdijk M, Rozing PM. Stress shielding and bone resorption in shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg* 2003 Jan;12(1):35-9.
- (5) van EM. [Biologically degradable implants in trauma surgery]. *Unfallchirurg* 2000 Mar;103(3):177.
- (6) Litsky AS. Clinical reviews: bioabsorbable implants for orthopaedic fracture fixation. *J Appl Biomater* 1993;4(1):109-11.
- (7) Ciccone WJ, Motz C, Bentley C, Tasto JP. Bioabsorbable implants in orthopaedics: new developments and clinical applications. *J Am Acad Orthop Surg* 2001 Sep;9(5):280-8.
- (8) Bostman OM. Metallic or absorbable fracture fixation devices. A cost minimization analysis. *Clin Orthop Relat Res* 1996 Aug;(329):233-9.
- (9) Hope PG, Williamson DM, Coates CJ, Cole WG. Biodegradable pin fixation of elbow fractures in children. A randomised trial. *J Bone Joint Surg Br* 1991 Nov;73(6):965-8.
- (10) Bostman O, Pihlajamaki H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials* 2000 Dec;21(24):2615-21.
- (11) Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials* 2006 Mar;27(9):1728-34.
- (12) Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials* 2000 Dec;21(23):2335-46.
- (13) Li S. Hydrolytic degradation characteristics of aliphatic polyesters derived from lactic and glycolic acids. *J Biomed Mater Res* 1999;48(3):342-53.
- (14) Gogolewski S. Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery. *Injury* 2000 Dec;31 Suppl 4:28-32.
- (15) Eglin D, Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial. *Eur Cell Mater* 2008;16:80-91.
- (16) Pietrzak WS, Sarver D, Verstynen M. Bioresorbable implants--practical considerations. *Bone* 1996 Jul;19(1 Suppl):109S-19S.
- (17) Claes L, Ignatius A. [Development of new, biodegradable implants]. *Chirurg* 2002 Oct;73(10):990-6.

- (18) Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomaterials* 2006 Mar;27(9):1728-34.
- (19) Ahsan T, Sah RL. Biomechanics of integrative cartilage repair. *Osteoarthritis Cartilage* 1999 Jan;7(1):29-40.
- (20) Okuma T. Magnesium and bone strength. *Nutrition* 2001 Jul;17(7-8):679-80.
- (21) Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res* 2001 Apr 18;475(1-2):113-21.
- (22) Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000 Apr;294(1-2):1-26.
- (23) Liu CC, Yeh JK, Aloia JF. Magnesium directly stimulates osteoblast proliferation. *J Bone Miner Res* 1988;3:104.
- (24) Zreiqat H, Howlett CR, Zannettino A, Evans P, Schulze-Tanzil G, Knabe C, et al. Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. *J Biomed Mater Res* 2002 Nov;62(2):175-84.
- (25) Lambotte A. L'utilisation du magnésium comme matériel perdu dans l'ostéosynthèse. *Bull Mem Soc Nat Chir* 1932;28:1325-34.
- (26) Witte F, Kaese V, Haferkamp H, Switzer E, Meyer-Lindenberg A, Wirth CJ, et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials* 2005 Jun;26(17):3557-63.
- (27) Troitskii VV, Tsitrin DN. The resorbing metallic alloy 'Osteosintheszit' as material for fastening broken bone. *Khirurgiia* 1944;8:41-4.
- (28) McBride ED. Absorbable metal in bone surgery. *J Am Med Assoc* 1938;111:2464-7.
- (29) Znamenskii MS. Metallic osteosynthesis by means of an apparatus made of resorbing metal. *Khirurgiia* 1945;12:60-3.
- (30) Stroganov GB, Savitsky E, Mikhailovich T, inventors; Magnesium-base alloys for use in bone surgery. US patent 3,657,135. 1972.
- (31) Witte F, Fischer J, Nellesen J, Crostack HA, Kaese V, Pisch A, et al. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys. *Biomaterials* 2006 Mar;27(7):1013-8.
- (32) Kuwahara H, Al-Abdullat Y, Mazaki N. Precipitation of magnesium apatite on pure magnesium surface during immersing in Hank's solution. *Mater Trans* 2001;42(7):1317-21.
- (33) Li L, Gao J, Wang Y. Evaluation of cyto-toxicity and corrosion behavior of alkali-heat-treated magnesium in simulated body fluid. *Surf Coat Technol* 2004;185:92-8.
- (34) Revell PA, Damien E. The effect of magnesium ions on bone bonding to hydroxyapatite. *Key Eng Mater* 2004;254-256:447-50.

- (35) Dimai HP, Porta S, Wirnsberger G, Lindschinger M, Pamperl I, Dobnig H, et al. Daily oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in young adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Aug;83(8):2742-8.
- (36) Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res* 1993 Jun;6(2):155-63.
- (37) Erbel R, Di MC, Bartunek J, Bonnier J, de BB, Eberli FR, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet* 2007 Jun 2;369(9576):1869-75.
- (38) Heublein B, Rohde R, Kaese V, Niemeyer M, Hartung W, Haverich A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart* 2003 Jun;89(6):651-6.
- (39) van der Elst M, Patka P, van der Werken C. [Biodegradable implants in fracture fixation: state of the art]. *Unfallchirurg* 2000 Mar;103(3):178-82.
- (40) Inoue H, Sugahara K, Yamamoto A. Corrosion rate of magnesium and its alloys in buffered chloride solutions. *Corrosion science* 2002;44:603-10.
- (41) Miller PL, Shaw BA, Wendt RG. Assessing the corrosion resistance of nonequilibrium Mg-Y alloys. *Corrosion* 1995;51:922-31.
- (42) Shaw BA. Corrosion resistance of magnesium alloys. In: Stephen D, editor. *ASM handbook volume 13a: corrosion: fundamentals, testing and protection*. UK: ASM int.; 2003.
- (43) Zhang E, Xu L, Yu G, Pan F, Yang K. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *J Biomed Mater Res A* 2009 Sep 1;90(3):882-93.
- (44) Xu L, Yu G, Zhang E, Pan F, Yang K. In vivo corrosion behavior of Mg-Mn-Zn alloy for bone implant application. *J Biomed Mater Res A* 2007 Dec 1;83(3):703-11.
- (45) Grey JE, Luan B. Protective coatings on magnesium and its alloys - a critical review. *J Alloys Compounds* 2002;336:88-113.
- (46) Gu X, Zheng Y, Cheng Y, Zhong S, Xi T. In vitro corrosion and biocompatibility of binary magnesium alloys. *Biomaterials* 2009 Feb;30(4):484-98.
- (47) Hänni AC, Dalla Torre FH, Sologubenko AS. Design strategy for microalloyed ultra-ductile magnesium alloys. *Phil Mag Lett* 2009;89:377-90.
- (48) Hänni AC, Sologubenko AS, Uggowitzer PJ. Design strategy for new biodegradable Mg-Y-Zn alloys for medical applications. *Int J Mater Res* 2009;100:1127-36.
- (49) Hänni AC, Gerber I, Schinhammer M, Löffler JF, Uggowitzer PJ. On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys. *Acta Biomater* 2010 May;6(5):1824-33.