

Teil IV

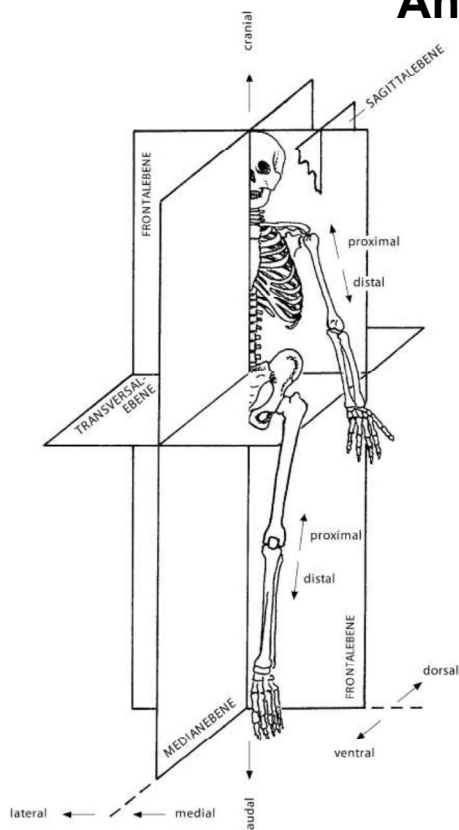
Wechselwirkungen zwischen Gewebe und Werkstoffen

Anforderung an die Werkstoffe

- ⇒ Biokompatibilität, Implantat-Gewebe-Interaktionen
- ⇒ In vitro-, in vivo-Systeme
- ⇒ Allergische Reaktionen, Entzündungsreaktionen, Infektion
- ⇒ Löslichkeit und Toxizität
- ⇒ Verschleiß, Tribologie



Anatomische Nomenklatur



Richtungs- und Lagebezeichnungen des menschlichen Körpers:

- cranial oberhalb, auf das Kopfbende zu
- caudal unterhalb, zum Steissende hin
- lateral seitlich, von der Medianebene weg
- medial auf die Medianebene zu
- distal vom Rumpf weg
- proximal zum Rumpf hin
- ventral zum Bauch hin (bauchwärts)
- dorsal zum Rücken hin (rückenwärts)

Für die Transplantation von Geweben und Organen gebräuchliche Nomenklatur

Bezeichnung	Beschreibung
autogen	Empfänger und Spender sind identisch
syngen	genetisch identische Individuen, wie z. B. eineiige Zwillinge
allogen	genetisch differente Individuen, die jedoch derselben Species angehören
xenogen	Individuen verschiedener Species

Die anatomische Nomenklatur umfasst rund 6000 anatomische Namen, wovon über zwei Drittel aus dem Lateinischen und fast alle übrigen aus dem Griechischen stammen.



Biokompatibilität

Unter Biokompatibilität wird die Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System verstanden. Sie gliedert sich in die Strukturkompatibilität und die Oberflächenkompatibilität

Statische Biokompatibilität

- Strukturkompatibilität, statisch

Anpassung der Implantatstruktur an das mechanische Verhalten des Empfängergewebes. Damit ist sowohl die Formgebung (Design) als auch die „innere Struktur“ (z. B. die Ausrichtung von Fasern in anisotropen Werkstoffen) gemeint. Man strebt Struktur-Mimikry an.

- Oberflächenkompatibilität, statisch

Anpassung der chemischen, physikalischen, biologischen und morphologischen Oberflächeneigenschaften des Implantates an das Empfängergewebe mit dem Ziel einer klinisch erwünschten Wechselwirkung.

Dynamische Biokompatibilität

- Diese Betrachtung zieht die Dauer der angestrebten Verbindung zwischen Implantat oder Kontaktzeit und dem Empfängergewebe ein. Eine Hüftprothese wäre demnach über Jahrzehnte zu beurteilen, ein degradabler Faden über Wochen. Die dynamische Biokompatibilität betrifft sowohl die Ausprägung der Struktur- wie der Oberflächenkompatibilität.



E. Wintermantel · S.-W. Ha Medizintechnik – Life Science Engineering.

3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 3 / 37

Kompatibilität von Knochenimplantaten

Im optimalen Fall sollen die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Implantatwerkstoffe mit denjenigen des zu ersetzenden Gewebes weitgehend übereinstimmen. Eine wesentliche Einschränkung bildet die Tatsache, dass es sich bei den natürlichen Geweben um lebende Systeme handelt, welche die Fähigkeit besitzen, sich selbst zu regenerieren. Implantate werden dann benötigt, wenn der natürliche Regenerationsprozess aufgrund von Krankheit oder Alter ungenügend ist.

- Inkompatibel: Freisetzung von Substanzen in toxischen Konzentrationen oder von Antigenen, die Immunreaktionen hervorrufen und zu Allergien, Fremdkörperreaktionen, Entzündungsreaktionen, Nekrosen oder möglichen Abstoßungsreaktionen führen können.
- Biokompatibel: Freisetzung von Substanzen in nicht-toxischen Konzentrationen, die zu Einkapselung in Bindegewebe oder schwachen Fremdkörperreaktionen führen können.
- Bioinert: Keine Freisetzung toxischer Substanzen.
- Bioaktiv: Positive Interaktion mit Gewebedifferenzierung und als Folge davon Bindung oder Adhäsion von Knochen entlang der Grenzfläche zwischen Implantat und Empfängergewebe.
- Induktiv: Induktion von heterotoper Knochenbildung.
- Konduktiv: Werkstoff dient als Gerüst für Knochenablagerung, aber nur in osteogener Umgebung.



Schenk R.K., Bone response to grafts and implants, in Perspectives on biomaterials, Materials science monographs, 1986, 121 - 136

3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 4 / 37

Biofunktionalität

Unter Biofunktionalität wird die Substitution einer oder mehrerer Funktionen im biologischen System durch ein technisches System verstanden, ohne bei diesem unerwünschte Effekte auszulösen.

Die Hauptfunktion von Werkstoffen, die im Skelett eingesetzt werden, besteht in der Lastübertragung. Um die Funktion des Knochens zu unterstützen, sind eine ausreichende **Steifigkeit**, **Festigkeit**, eine genügend hohe **Zähigkeit** des eingesetzten Werkstoffes sowie eine gute **Implantatstabilisierung im Empfängergewebe** Voraussetzungen für die Biofunktionalität lasttragender Implantate. Für die optimale Funktionsfähigkeit lasttragender Implantate über einen längeren Zeitraum ist ihre **Dauerfestigkeit** sehr wichtig. Die tatsächliche Bauteilfestigkeit wird durch Prüfung mit simulierten Belastungsabläufen am Implantat ermittelt, da so zahlreiche Einflußgrößen berücksichtigt werden können. Die Dauerfestigkeit ist in erheblichem Masse von der **Oberflächenbeschaffenheit** abhängig. Um Versagen durch Ermüdung zu verhindern, ist die Dimensionierung und Gestaltung der Implantate ebenso von Bedeutung. In der Konstruktion müssen **Kerbwirkungen** und **Spannungskonzentrationen** möglichst vermindert werden. Die **Krafteinleitung** in den Knochen soll möglichst physiologisch geschehen – im Sinne der **Strukturkompatibilität** von Werkstoff und Bauteil.



Implantat-Gewebe-Interaktionen

Biomaterialien sind Werkstoffe, die als Ersatz von natürlichem Gewebe dessen Funktionen erfüllen sollen. Damit Biomaterialien langfristig ihre Funktionen im menschlichen Körper erfüllen können muss die Gewebeverträglichkeit dieser Materialien gewährleistet sein. **Implantate aus körperfremden Materialien sind Fremdkörper** und beeinflussen das natürliche Gewebe und dessen Wachstum. In Abhängigkeit vom Werkstoff sind entsprechende **Gewebereaktionen** zu erwarten. Zu dem Anforderungsprofil an Biomaterialien gehört, dass sie keine Entzündungsreaktion auslösen und während des Einsatzes ihre funktionalen Eigenschaften nicht verlieren. Auch dürfen keine gefährlichen Mengen an toxischen Stoffen durch Biodegradation im menschlichen Organismus freigesetzt werden. Die **Auflösung von Calciumphosphaten** und die **Korrosion von Metallen** sind Phänomene der Biodegradation. Hierbei wird zwischen vier Arten der Implantat-Gewebe-Interaktion unterschieden

Implantat-Eigenschaften	Gewebereaktion
toxisch	Gewebe stirbt ab
inert	Gewebe bildet eine nicht-adhärenente Bindegewebskapsel um das Implantat
bioaktiv	Gewebe bildet eine Bindung mit dem Implantat aus
degradable	Gewebe ersetzt Implantat



Implantat-Gewebe-Interaktionen

Eine weitere Klassifizierung von biokompatiblen Werkstoffen für den Knochenersatz ist die Unterteilung in *biotolerante, bioinerte und bioaktive Werkstoffe*. Sie ergibt sich aus den drei Möglichkeiten der Knochenreaktion mit dem Implantat:

Die Reaktion von biotoleranten Werkstoffen mit dem umliegenden Knochengewebe erfolgt durch *Distanzosteogenese*: das Implantat wird mit einer Bindegewebsschicht umkapselt.

Bioinerte Werkstoffe rufen eine *Kontaktosteogenese* hervor, bei der keine Bindegewebebildung erfolgt: das Knochengewebe entsteht in unmittelbarer Umgebung des Implantates. Das Knochenwachstum erfolgt in Richtung der Implantatoberfläche.

Bei bioaktiven Werkstoffen erfolgt eine *Verbundosteogenese*, bei der die Knochenbildung an der Implantatoberfläche beginnt und sein Wachstum zum Empfängergerewebe gerichtet ist.

Implantat-Gewebe-Interaktionen

Implantierte bioaktive Werkstoffe haben eine Erhöhung der Gewebereaktionsreaktionen gemeinsam und erfahren eine starke Bindung mit dem umliegenden Knochengewebe. Der Vorgang der *Osteogenese (Knochenneubildung)* wird durch bioaktive Implantate in verschiedener Weise beeinflusst. Hierbei wird in *Osteokonduktion* und *Osteoinduktion* unterschieden.

Osteokonduktive Materialien dienen als Leitstruktur für den Vorgang der Knochenneubildung und ermöglichen das Einwachsen von ortsständigem Knochengewebe, die Reifung und Differenzierung von Osteoprogenitorzellen, eine Vaskularisierung, Kalzifizierung und im Verlauf idealerweise eine vollständige Resorption und entsprechende Substitution der Matrix durch Knochen.

Unter *Osteoinduktion* hingegen versteht man den stimulierenden Einfluss des Implantatmaterials auf die Differenzierung knochenbildender Zellen im Lagergewebe. Dies wird durch komplexe Regulationsmechanismen erreicht, die durch osteoinduktive Proteine, wie z. B. Bone morphogenetic proteins (BMP) gesteuert werden.

Bestimmung der Biokompatibilität

Die Testung von Implantatwerkstoffen erfolgt in der folgenden Reihenfolge:

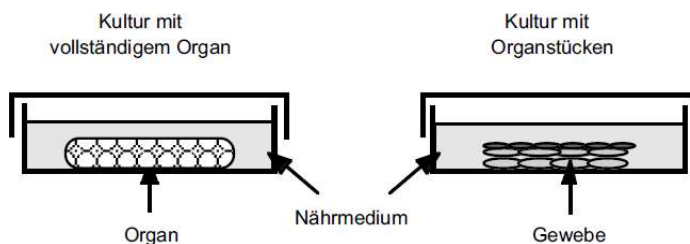
- *in vitro*-Tests mit isolierten Zellen;
- Anwendung und Applikationstechnik an Tieren (*in vivo*-Tests);
- Klinische Studien am Menschen.

Als *in vitro* (*lateinisch, im Glas*) bezeichnet man organische Vorgänge, die außerhalb eines lebenden Organismus stattfinden, im Gegensatz zu solchen, die *im lebenden Organismus (in vivo)* ablaufen. In der Naturwissenschaft bezieht sich *in vitro* auf Experimente, die in einer kontrollierten künstlichen Umgebung außerhalb eines lebenden Organismus durchgeführt werden, zum Beispiel im Reagenzglas.

In vitro-Tests, also die Durchführung von Zell-, Gewebe- und Organtests, werden grundsätzlich am Anfang einer Biokompatibilitätsbestimmung durchgeführt, bevor Tierversuche in Erwägung gezogen werden. Neuere Entwicklungen gehen dahin, eine zunehmende Anzahl von Parametern, die bisher nur in Tierversuchen zu ermitteln waren, in *in vitro*-Tests zu bestimmen. Dies erfordert umfangreiche Forschungen.

Die klinischen Studien am Menschen stellen die letzte Teststufe dar, und ergeben erst den umfassenden Aufschluss über die Biokompatibilität des Implantatwerkstoffes denn nur in *in vivo*-Studien können alle möglichen Veränderungen im menschlichen Gewebe und Organismus, die durch den Werkstoff induziert wurden, festgestellt werden.

Bestimmung der Biokompatibilität: In vitro-Systeme - Organ- und Zellkulturen

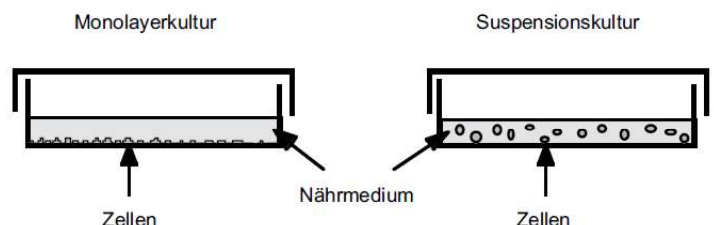


In *Organkulturen* („Whole organ culture“) werden ganze Organe, in *Organschnittkulturen* („Slice cultures“) kleine Stücke eines Organs verwendet. Damit bleiben die natürliche Organstruktur und somit die Zell-Zell Kontakte, die extrazelluläre Matrix und die Morphologie intakt.

Die meisten Zellen müssen an einem Substrat haften, damit die Vitalfunktionen erhalten bleiben. In diesem Fall vermehren sie sich, bis sie den Boden des Kulturgefäßes mit einer Lage Zellen vollständig besiedelt haben (*Monolayerkultur*).

Gewisse Zellen können sich im Nährmedium vermehren, ohne dass sie an einer Unterlage haften müssen; diese Zellen bleiben in Suspension (*Suspensionskultur*).

Beide Kulturen können aus einem einzigen Zelltyp oder aber aus einer Mischung verschiedener Zelltypen (co-culturing) bestehen, welche separat isoliert, jedoch zusammen ausgesiedelt wurden. Unter „co-culturing“ versteht man die Kultivierung von zwei oder mehreren Zelltypen, die in einem gemeinsamen System überleben sollen.



Bestimmung der Biokompatibilität: In vitro-Systeme - Anforderungen

Eine grundlegende Anforderung, welche die *in vitro*-Kulturtechnik von den meisten anderen Labortechniken unterscheidet, ist die Einhaltung aseptischer oder steriler Bedingungen. Zellen oder Organe, die außerhalb ihres natürlichen Verbands im tierischen oder menschlichen Körper kultiviert werden, besitzen keine natürlichen Abwehrkräfte mehr, weshalb sie gegen Kontaminationen durch Bakterien, Pilze oder Viren über die Umgebungsluft geschützt werden müssen.

Das Arbeiten mit Zellkulturen stellt folgende Anforderungen:

- **Steriles Arbeiten** mit Zellen, Geweben und Organen;
- **Inkubation** der Zell-, Gewebe- und Organkulturen;
- **Sterilisation** von Kulturgefäßen, Pipetten, chirurgischen Bestecken;
- **Vorbereitung und Sterilisation** der Proben, Zellkulturmedien;
- **Lagerung** der Geräte, Zellkulturmedien, Kunststoff- und Glaswaren;
- **Reinigung** aller im Labor verwendeten Geräte und Utensilien.



Bestimmung der Biokompatibilität: In vitro-Systeme: Anforderungen



	Reinraumklasse	
	10'000	100
Partikelgrösse	Maximal erlaubte Anzahl Partikel pro m ³	
≥ 5.0 µm	3'000	30
≥ 0.5 µm	400'000	4'000
≥ 0.3 µm	–	12'000
≥ 0.2 µm	–	30'000
Luftmenge [m ³ /h m ²] (*)	120–180	1'000–1'600
Partikelmessung	monatlich	wöchentlich
Einsatzort	Operationsraum, Chemielabor	Operationsfeld, Laminar-Flow-Kapelle

Die Zahlen 10'000 und 100 entstammen der amerikanischen Vorschrift, dass nur 10'000 bzw. 100 Partikel größer als 0,5 µm in 28,3 Liter (1 ft³) Luft vorhanden sein dürfen.

(*) pro m² Arbeitsfläche und pro Stunde muss das angegebene Luftvolumen ausgewechselt werden.



Bestimmung der Biokompatibilität: In vitro-Systeme

Die Bewertung der Biokompatibilität in Zell- und Gewebekulturen kann anhand folgender zusammengestellter Kriterien erfolgen:

Toxizitätstests (screening tests)	Reaktionstests (response tests)
Ergebnis: Zellen leben oder sterben ab	Ergebnis: Zellen überleben unter verschiedenen Reaktionen
Zytotoxizität Histotoxizität Hämotoxizität	Zellreaktion Blutreaktion Gewebereaktion Immunreaktion Karzinogenese

Analyse der in vitro-Biokompatibilität

Kriterium (Zellverhalten)	Zunahme der Biokompatibilität →	
Wachstum/Zelldichte	sterben ab	vermehrten sich
Morphologie	abgekugelt	ausgebreitet
Adhäsion	schwach	stark
Benetzung	schlecht	gut
Stoffwechselprodukte	verändert	unverändert

Kriterien für die in vitro-Biokompatibilität in Zell- und Gewebekulturen



E. Wintermantel · S.-W. Ha Medizintechnik – Life Science Engineering.

3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 13 / 37

Bestimmung der Biokompatibilität: In vivo-Test

Wenn sich ein Implantatwerkstoff *in vitro als biokompatibel* erweist, muss der Einfluss der Probe auf das Empfängergewebe *in vivo untersucht* werden. Der zu prüfende Werkstoff wird entweder auf die Haut aufgebracht, subkutan injiziert oder implantiert, um Reizungen oder Fremdkörperreaktionen zu untersuchen. Die am häufigsten verwendeten Tiere sind Mäuse, Ratten, Hunde, Hasen und verschiedene Primaten.

In Langzeitversuchen werden das Auftreten von *toxischen Effekten, Änderungen der Gewebemorphologie und das karzinogene Potential der Implantatwerkstoffe ermittelt*, um eine möglichst hohe Sicherheit für einen späteren klinischen Einsatz als Implantat zu erhalten. Die *histologische Auswertung erfolgt durch Biopsien oder durch Tötung des Versuchstiers und anschließender Untersuchung der Gewebe*. Es muss jedoch das Bestreben der Forschung im Bereich biokompatibler Werkstoffe sein, Tierversuche nach Möglichkeit zu reduzieren, um ethischen Ansprüchen zu genügen.

Bei verstärkter Anstrengung zur Weiterentwicklung von Zellkultur- und Gewebekulturtestungen, insbesondere der Entwicklung von Methoden des *Tissue Engineering*, ist zu erwarten, dass Tierversuche in Zukunft an Bedeutung verlieren werden. Im besonderen wird der Gesetzgeber dazu aufgerufen, bestehende umfangreiche Vorschriften für *Tierversuche kritisch zu überdenken* und nach Möglichkeit eine Anpassung dieser Vorschriften vorzunehmen. In den vergangenen Jahren hat die Zell- und Gewebekulturtestung derartige Fortschritte gemacht, dass der heute vom Gesetzgeber verlangte Umfang an Tierversuchen nicht mehr in jedem Fall vertretbar ist.



3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 14 / 37

Bestimmung der Biokompatibilität: In vivo-Test vs. in vitro-Test

Zell- und Gewebekulturtechniken erlauben, Experimente mit menschlichen Geweben durchzuführen, was für die Bestimmung der Biokompatibilität von Implantatwerkstoffen von hoher Wichtigkeit ist.

Vorteile der Zell- und Gewebekulturtechniken:

- Zellkulturen reagieren sehr empfindlich auf toxische Substanzen. Die Vitalität der Zellen kann quantifiziert werden.
- Zell- und Gewebekulturen ermöglichen die Untersuchung des Verhaltens von spezifischen Zelltypen in einer kontrollierten Umgebung. Damit ist es möglich, Wirkungsmechanismen zu analysieren.
- Untersuchung des Einflusses von biokompatiblen Werkstoffen oder ihrer Komponenten auf spezifische Zelltypen. Die Versuche können sowohl im Lichtmikroskop verfolgt als auch die Reaktionen auf zellulärer und molekularer Ebene studiert werden.
- Es können sehr rasch und reproduzierbar Resultate erhalten werden. Eine große Anzahl verschiedener Experimente sind *in vitro* zu erheblich niedrigeren Kosten durchführbar als *in vivo*.
- Zell- und Gewebekulturtechniken erlauben, Experimente mit menschlichen Geweben durchzuführen, was für die Bestimmung der Biokompatibilität von Implantatwerkstoffen von hoher Wichtigkeit ist.



Bestimmung der Biokompatibilität: In vivo-Test vs. in vitro test

Nachteile der Zell- und Gewebekulturtechniken:

- In vivo liegen Zellen meist nicht isoliert vor, und die verschiedenen Zelltypen beeinflussen sich gegenseitig. Die in vitro-Umgebungsbedingungen widerspiegeln daher nur einen sehr vereinfachten Teil des komplexen in vivo-Mechanismus.
- Zell- und Gewebekulturen haben keine Entgiftungs- und Ausscheidungsmöglichkeiten über die Leber, Nieren, Lunge und Haut. Der Einfluss von Implantatwerkstoffen auf die Zellen kann daher in vitro stärker ausfallen als er in vivo tatsächlich vorliegt.
- Es ist nicht möglich, alle Effekte in Zellkulturen nachzubilden, die in vivo vorliegen. Tumorbildung, Sensibilisierung durch Allergene und komplexe allergische Reaktionen oder Gewebereaktionen, die auf ein Blutgefäßssystem und Durchblutung angewiesen sind, können nicht simuliert werden. Das führt dazu, dass eine Übertragung von in vitro-Daten auf klinische Verhältnisse mit Vorsicht durchgeführt werden muss.
- Gewebereaktionen, die durch ein Implantat induziert werden können, sind komplex und erfolgen über einen Zeitraum von vielen Monaten bis Jahren. Da aber Zellen und Gewebe nur über kürzere Zeiten in Kultur gehalten werden können, sind Zell- und Gewebekulturtechniken in ihren zeitlichen Aussagen eingeschränkt.



Reaktionen des menschlichen Körpers auf Werkstoffe und Bauteile

Gastgeber (leb. Organismus)

- Spezies (in Tierversuchen)
- Gewebetyp und -ort
- Alter
- Geschlecht
- Gesundheitszustand
- Lokale Reaktionen
- beteiligte Moleküle (Proteine etc.)
- usw.

System

- Operationstechnik
- Verbindung Implantat - Gewebe
- Infektionen
- Systemische Reaktionen
- usw.

Werkstoff

- Oberflächenchemie
- Oberflächenrauigkeit
- Oberflächenenergie
- Oberflächenladung
- Chemische Stabilität
- Abbauprodukte
- Physikalische Stabilität
- usw.

Biokompatibilität & Biofunktionalität

Implantat

- Größe
- Form
- Mechanische Eigenschaften
- Elastizität
- Aufbau (z.B. Poren)
- usw.



Reaktionen des menschlichen Körpers auf Werkstoffe und Bauteile

Entzündungsreaktionen

Die Entzündung stellt eine Reaktion des Organismus und der Gewebe gegen schädigende Reize dar, mit dem Ziel, diese zu beseitigen oder zu inaktivieren und das geschädigte Gewebe zu reparieren. Auslöser für eine Entzündung können mechanische Reize, chemische Stoffe, Erreger und Stoffwechselprodukte sein. Die klassischen Entzündungszeichen sind:

- *Rötung (Rubor)*
- *Überwärmung (Calor)*
- *Schwellung (Tumor)*
- *Schmerz (Dolor)*.

Der Entzündungsvorgang wird vom Einwandern neutrophiler Granulozyten und Monozyten durch die Gefäßwände begleitet mit dem Zweck, den Entzündungsreiz und geschädigte Zellen mittels Phagozytose zu beseitigen. Zudem wandern Lymphozyten-Effektorzellen ein, die zur Bildung spezifischer Antikörper gegen den Entzündungsreiz führen. Durch die bei der Reaktion erfolgende Aktivierung des Komplementsystems werden Komplementfaktoren, wie z. B. Histamin, freigesetzt, die als Mediatoren wirken. Des weiteren wird die Blutgerinnung aktiviert. Fremdkörper lösen eine charakteristische Entzündung und Gewebereaktion (Fremdkörperreaktion) aus, welche die Bildung eines Fremdkörpergranuloms (Bindegewebskapsel) und bei Immunintoleranz eine Abstoßungsreaktion zur Folge hat.



Reaktionen des menschlichen Körpers auf Werkstoffe und Bauteile

Allergische Reaktionen

Unerwünschte Immunreaktionen, die zu einer Schädigung des wirtseigenen Gewebes führen, werden als Überempfindlichkeit oder Allergie bezeichnet. Unter Allergie wird im spezifischen die angeborene oder erworbene spezifische Reaktionsfähigkeit gegen körperfremde Substanzen, die als Allergene erkannt werden, verstanden. Man unterscheidet die nachfolgenden vier Typen allergischer Reaktionen, die zu unterschiedlich ausgeprägten Krankheitsbildern führen können:

Typ I: Anaphylaxie (Überempfindlichkeit vom Soforttyp):

Zu Reaktionen des Allergietyps I gehört z. B. der Heuschnupfen.

Typ II: Durch Antikörper vermittelte zytotoxische Reaktion:

Die bekanntesten Formen dieses Allergietyps sind Bluttransfusionsreaktionen.

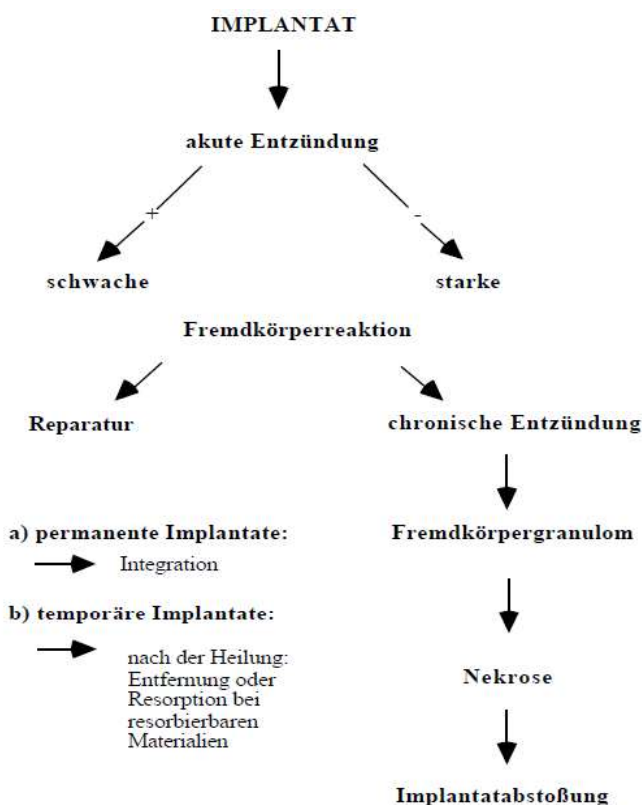
Typ III: Immunkomplexreaktionen:

Diese Entzündungsreaktion kann Schädigung, z. B. der Nieren oder der Lunge, verursachen.

Typ IV: Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ:

Beispiel für Typ IV ist die Kontaktallergie auf Metalle, wie z. B. Nickel.

Reaktionen des menschlichen Körpers auf Werkstoffe und Bauteile



Die Akzeptanz oder Abstoßung eines Biomaterials hängt ganz entscheidend von seiner Biokompatibilität ab. Die Schlüsselfrage besteht darin, wie sich das Material und das Gewebe wechselseitig beeinflussen.

Die Biokompatibilität ist der entscheidende Faktor für Akzeptanz oder Abstoßung eines Biomaterials. Das Schema fasst die möglichen Gewebereaktionen auf ein Implantat nochmals zusammen.

Wechselwirkungen Werkstoff - Gewebe

Für die Akzeptanz oder Abstoßung eines Fremdkörpers sind die physikalischen, chemischen und strukturellen Eigenschaften der Biomaterialien und die Reaktionen des biologischen Gewebes auf diese Biomaterialien entscheidend. Biokompatible Materialien werden vom Körper akzeptiert, während umgekehrt Materialien mit einer schlechten Biokompatibilität eher abgestoßen werden.

Anforderungen an Implantatwerkstoffe:

- Körperverträglichkeit (biologisch unschädlich)
- Körperbeständigkeit (chemisch resistent, korrosionsbeständig)
- hohe mechanische Festigkeit, einschließlich Ermüdungsfestigkeit
- hoher Verschleißwiderstand und geringe Reibung
- gute tribologische Eigenschaften (Reibung - Verschleiß - Schmierung)
- Niedriger E-Modul, möglichst knochenäquivalent
- Dauerhafte feste Verankerung im Knochen
- Sterilisierbarkeit
- Wirtschaftlichkeit (Material und Herstellung)

Antagonismus der biologischen und mechanischen Eigenschaften:

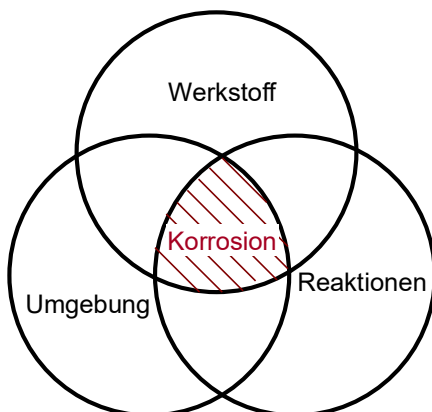
- Biologische und mechanische Eigenschaften der Werkstoffe weisen oft gegenläufige Tendenzen auf.



Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Korrosion

Unter Korrosion versteht man die (unerwünschte) Reaktion von Materialien mit Stoffen aus der Umgebung.

Im elektrochemischen Sinn handelt es sich bei Korrosion vor allem um Redoxreaktionen von Metallen unter dem Einfluss von Wasser, Salzlösungen, und Säuren, sowie zwischen unterschiedlichen Metallen.



Dies gilt nicht nur für das bekannte "Rosten" von Eisen und Veränderungen an der Oberfläche anderer Metalle, sondern für alle Werkstoffe - z. B. auch für Steine und Beton, die sich unter dem Einfluss von Säuren (saurem Regen) zersetzen. In den meisten Fällen ist diese Reaktion elektrochemischer Natur, in einigen Fällen kann sie jedoch auch chemischer oder metallphysikalischer Natur sein.



Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Korrosion

Wirtschaftlicher Schaden durch Korrosion

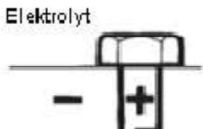
- 4,2% des Bruttosozialproduktes eines Landes gehen verloren
- 30% Kosteneinsparung möglich, wenn Kenntnisse über Korrosion und Korrosionsschutz technisch besser genutzt würden.

Da **Korrosion der Werkstoffe oft eine Voraussetzung für weitere Reaktionen** ist, kommt ihr eine besondere Bedeutung zu. Die Reaktion des Gewebes kann sowohl chemischer als auch elektrochemischer Art sein. Diese Reaktionen können sowohl das Gewebe als auch das Implantat schädigen.

- Korrosion von Metallen
- Korrosion von Kunststoffen
- Toxische Wirkung
- Thermische Wirkung
- Allergische Wirkung
- Kanzerogene Wirkung
- Metallose

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Korrosionsarten

- elektrochemisch (häufigste Art)
- chemisch
- metallphysikalisch (seltenste Art)
- (Erosionskorrosion durch Festkörperteilchen)

				
• Flächenkorrosion z. B. Rost • Lochfraß entsteht auf der offenen Fläche, z.B. durch Regen	• Spaltkorrosion entsteht durch eindringendes Wasser in Öffnungen	• Kontakt-Korrosion entsteht durch bloßes "Verbundensein" zweier unterschiedlicher Metalle	• interkristalline/ • transkristalline Korrosion -	• Spannungsrisss-Korrosion -

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

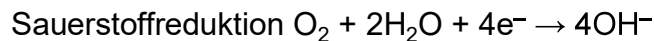
Korrosion an Implantaten

Die chemische Wechselwirkung zwischen Implantatwerkstoff und Empfängergewebe setzt einen Austausch von Ionen zwischen der Metalloberfläche und dem biologischen Gewebe voraus. Die Körperflüssigkeit wirkt dabei als komplexer Elektrolyt, was zur Bildung eines galvanischen Elementes führt. Dabei wird die unedlere Elektrode zur Anode und die edlere zur Kathode, wobei in wässrigen Lösungen an den Elektroden die jeweiligen Teilreaktionen ablaufen:

anodische Teilreaktion:



kathodisch Teilreaktion:



In der Körperflüssigkeit und in den Geweben des menschlichen Körpers kommen Metalle vorwiegend in Konzentrationsbereichen von ng/ml bis mg/ml physiologisch vor und werden deshalb als **Spurenelemente** bezeichnet. Unter die sogenannten essentiellen Spurenelemente fallen unter anderem die metallischen Elemente Cr, Co, Cu, Mn, Mo, Ni, V, bei deren **Abwesenheit schwerwiegende Mangelerscheinungen** auftreten können. Andererseits können diese Elemente bei **zu hoher Konzentration eine toxische Wirkung** entfalten.



Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Korrosion an Implantaten

Die **anodische Teilreaktion entspricht der Metallauflösung**, wodurch Ionen in den Körper freigesetzt werden können und der Korrosionsvorgang stattfindet. Die Geschwindigkeit der Korrosion stellt ein direktes Maß für den Grad der Interaktion zwischen Implantat und Empfängergewebe dar. Eine sehr langsame Freisetzung, die durch eine hohe Korrosionsbeständigkeit erreicht werden kann, führt in der Regel auch bei toxischen Elementen zu einer schwachen Wechselwirkung mit dem biologischen Gewebe.

Ionen, die durch Korrosionsprozesse ins umliegende Gewebe freigesetzt werden, können mit Wasser zu stabilen Hydroxyden oder Oxiden reagieren oder Komplexe mit Proteinen bilden. Die Konzentration von gelösten Ionen wird dabei durch das elektrochemische Gleichgewicht bestimmt. Durch Diffusion können diese Ionen vom Entstehungsort abtransportiert werden, wobei es bei **langsamen Diffusionsgeschwindigkeiten zu einer lokalen Konzentrationserhöhung von Metallionen** kommen kann.

Die Korrosion von metallischen Implantaten kann das **umgebende Körpergewebe** auf folgende drei unterschiedliche Arten **beeinträchtigen**:

- elektrische Ströme** können das Verhalten von Zellen beeinflussen;
- pH und Sauerstoffpartialdruck** können während des Korrosionsprozesses variieren, was zu einer Änderung der chemischen Umgebung führt;
- die **Freisetzung metallischer Ionen** kann eine Veränderung des Zellmetabolismus zur Folge haben.



Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Korrosion an Implantaten

Bei metallischen Implantaten wurden die **allgemeine, flächige Korrosion, Lochfrass- und Spaltkorrosion** sowie die **galvanische oder Kontaktkorrosion** beobachtet.

Die **Spaltkorrosion** ist eine Korrosionsart, welche bei metallischen Implantatwerkstoffen besonders häufig beobachtet wurde, sie wurde beispielsweise bei Osteosyntheseplatten zwischen Platte und Schraubenkopf festgestellt.

Unter dem Einfluss von statischer, mechanischer Belastung und überlagerter Wechselbeanspruchung können zusätzlich **Spannungsriß- und Schwingungsrißkorrosion** auftreten.

Die Korrosion von metallischen Implantatwerkstoffen ist oft nur sehr schwer auf eine spezifische Korrosionsart zurückzuführen.

Wegen der **Komplexität der chemischen Zusammensetzung von Körperflüssigkeiten** und der auftretenden Lastfälle treten verschiedene Korrosionserscheinungen oft in Kombination auf, so dass ein summarischer Abtrag resultiert.



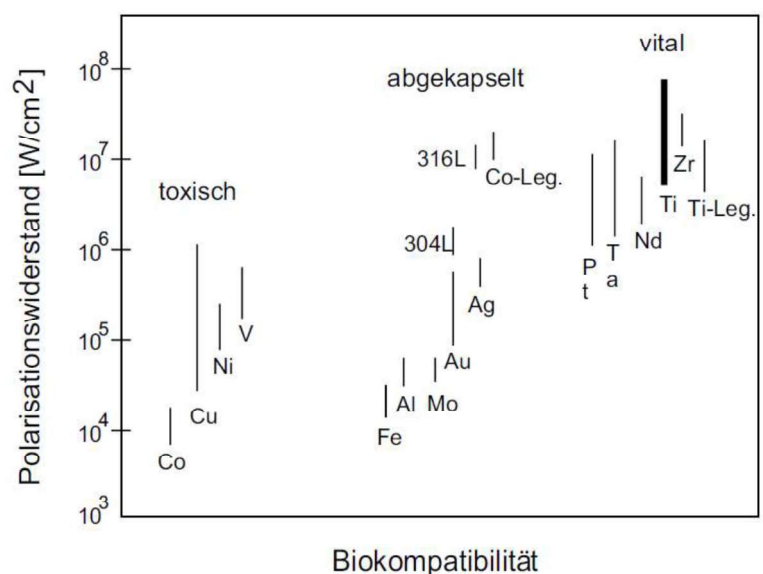
Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Korrelation Korrosion Biokompatibilität

Beim Kontakt von Metallen mit der Körperflüssigkeit rufen die entstehenden Reaktionsprodukte je nach Menge und Art unterschiedliche Gewebereaktionen hervor, die wie folgt unterteilt werden können:

- **Vitale Reaktion:** Bildung von lockerem, vaskularisiertem Bindegewebe oder von Epithelgewebe;
- **Einkapselung:** Bildung eines vitalen, dichten, nicht-vaskularisierten Bindegewebes;
- **Toxische Reaktion:** Schwere Entzündungsreaktion und Absterben von Zellen.

Der Polarisationswiderstand einer Elektrode ist definiert als die Steigung der Strom - Potentialkurve im Stromnullpunkt



Korrelation zwischen Polarisationswiderstand (als Maß für die Korrosionsbeständigkeit) und Gewebereaktion im Körpermedium



Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Löslichkeit und Toxizität

Wenn die Löslichkeitsgrenze eines Elementes größer ist als dessen Toxizitätsgrenze im Körpermedium, ist eine toxische Gewebereaktion möglich. In vitro-Untersuchungen in Gewebe- und Organkulturen haben gezeigt, dass toxische Reaktionen mit löslichen Metallchloriden bei einer Konzentration von größer als 10^{-3} mol/l auftreten; diese Konzentration stellt somit eine grobe **Toxizitätsgrenze** für Metalle dar.

Bei pH 7,3 weisen die **Korrosionsprodukte von V, Ni, Co eine relativ hohe Löslichkeit** auf. Die Löslichkeit von V_2O_5 liegt bei rund $7-8 \cdot 10^{-3}$ mol/l; der Wert liegt über der Toxizitätsgrenze, weshalb die Möglichkeit einer toxischen Gewebereaktion nicht ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich dazu ist die Löslichkeit von TiO_2 mit $2,5 \cdot 10^{-11}$ mol/l sehr gering; sie liegt deutlich unterhalb der Toxizitätsgrenze. Die Löslichkeitsgrenzen bei den Korrosionsprodukten von Ni und Co liegen im Bereich der Toxizitätsgrenze. Bei rostfreien Stählen mit einem Ni-Gehalt von 12–14 Gew.% wurde für die grenzflächennahen Bereiche eine Konzentration von rund 10^{-7} mol/l berechnet, was weit unterhalb der Toxizitätsgrenze von Ni liegt.

Korrosionsprodukt	Löslichkeit [mol/l]	Bedingungen	Referenz
V_2O_5	$7,1 \cdot 10^{-3}$	reines H_2O , pH=7	[19]
	$8,3 \cdot 10^{-3}$	reines H_2O , pH=7	[20]
$Co(OH)_2$	$5,0 \cdot 10^{-2}$	reines H_2O , pH=7	[21]
$Ni(OH)_2$	$2,0 \cdot 10^{-3}$	H_2O , pH=7,3	[6]
	$3,2 \cdot 10^{-6}$	reines H_2O , pH=7	[22]
$TiO_2 \cdot H_2O$	$2,5 \cdot 10^{-11}$	H_2O , pH=7,3	[6]

Löslichkeit von verschiedenen Korrosionsprodukten



E. Wintermantel · S.-W. Ha Medizintechnik – Life Science Engineering.

3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 29 / 37

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Tribologie

Tribologie ist die Wissenschaft und Technik von aufeinander einwirkenden Oberflächen in Relativbewegungen. Sie umfasst das Gesamtgebiet von Reibung und Verschleiß einschließlich Schmierung und schließt entsprechende Grenzwechselwirkungen sowohl zwischen Festkörpern als auch zwischen Festkörpern und Flüssigkeiten oder Gasen ein.

Die Aufgabe der Tribologie ist es reibungs- und verschleißbedingte Energie- und Stoffverluste in Hinsicht auf einen möglichst störungsfreien Betrieb von technischen Systemen zu minimieren. Durch die positive Veränderung der aufeinander wirkenden Oberflächen in Relativbewegung (tribologisches System) werden ein höherer Wirkungsgrad und eine größere Zuverlässigkeit erreicht:

- Erhöhung von Leistung und Wirkungsgrad
- Verbesserung der Qualität
- Zuverlässigkeit und Gebrauchsdauer
- Energie und Materialeinsparung
- Verminderung von Umwelteinflüssen



3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 30 / 37

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Reibung

Reibung äußert sich als Reibungskraft, der eine Relativbewegung kontaktierender Körper verhindert (Ruhreibung), oder einer Relativbewegung entgegenwirkt und zum Verlust mechanischer Energie führt. Dieser Energieverlust offenbart sich in der Erwärmung der beteiligten Elemente (Oberflächen der Reibpartner, Schmierstoff, Umgebung).

Dabei sind diese Energieverluste in den meisten Fällen unerwünscht, andernfalls hat die Reibung auch ihren Nutzen z.B. Selbsthemmung von Schrauben, Bremsen des Autos, Reibradgetrieben.

Amontonssche Gesetze (1699):

(bzw. Leonardo da Vinci in seinem Codex Madrid I von 1495)

- Die Reibungskraft ist von der Ausdehnung der Reibfläche unabhängig
- Die Reibungskraft F ist der Normalkraft N zwischen den Reibflächen (Presskraft) direkt proportional:

$$F = \mu \cdot N$$



Kontaktmechanik Und Reibung: Ein Lehr- Und Anwendungsbuch Von der Nanotribologie bis zur numerischen Simulation, von V L Popov

3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 31 / 37

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Verschleiß

Verschleiß ist der fortschreitende Materialverlust aus der Oberfläche eines festen Körpers, hervorgerufen durch mechanische Ursachen, d.h. Kontakt und Relativbewegung eines festen, flüssigen oder gasförmigen Gegenkörpers". (DIN 50 320)

Zur Verringerung des Verschleißes von Werkstoffen ist die Kenntnis der verursachenden Mechanismen Voraussetzung. Für diese Untersuchung hat sich der Einsatz des Rasterelektronenmikroskops bewährt, da es Aussagen über die Oberflächenverformung und die Veränderung des Metallgefüges im oberflächennahen Bereich sowie über die gebildeten Reaktionsschichten ermöglicht. Die Untersuchung der Erscheinungsformen von Verschleißflächen ist zur Optimierung tribotechnischer Elemente von Maschinen ebenso von Interesse wie bei der Verschleißanalyse im praktischen Betrieb bei der Schadensbeurteilung.



3.3 Materialien für Implantate WS-17/18

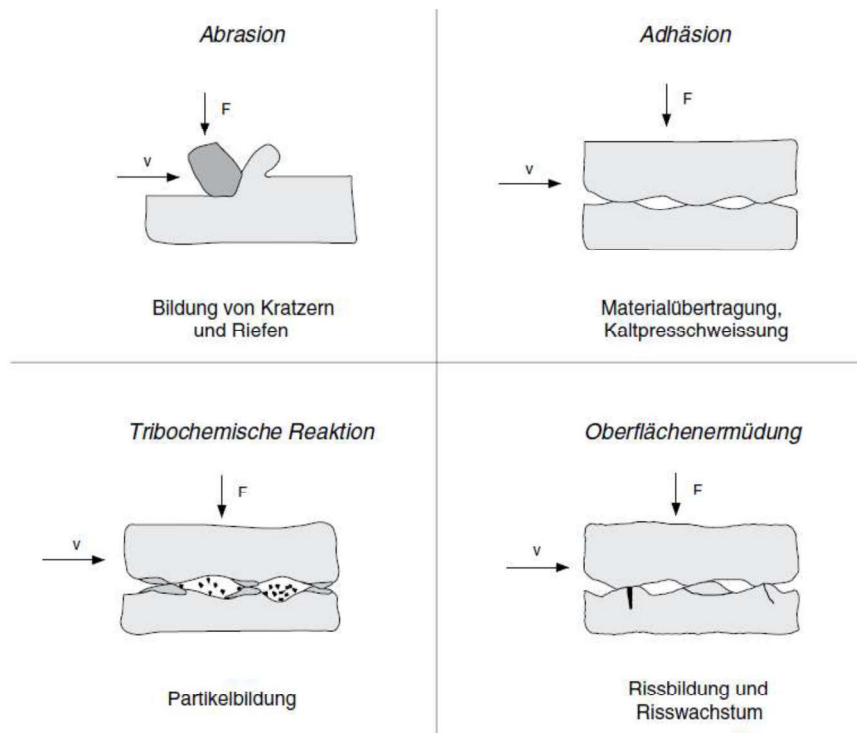
Institut für Fertigungstechnologie keramischer Bauteile, Universität Stuttgart

Einführung

Seite 32 / 37

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Verschleiß

Erscheinungsform der vier Hauptverschleißmechanismen

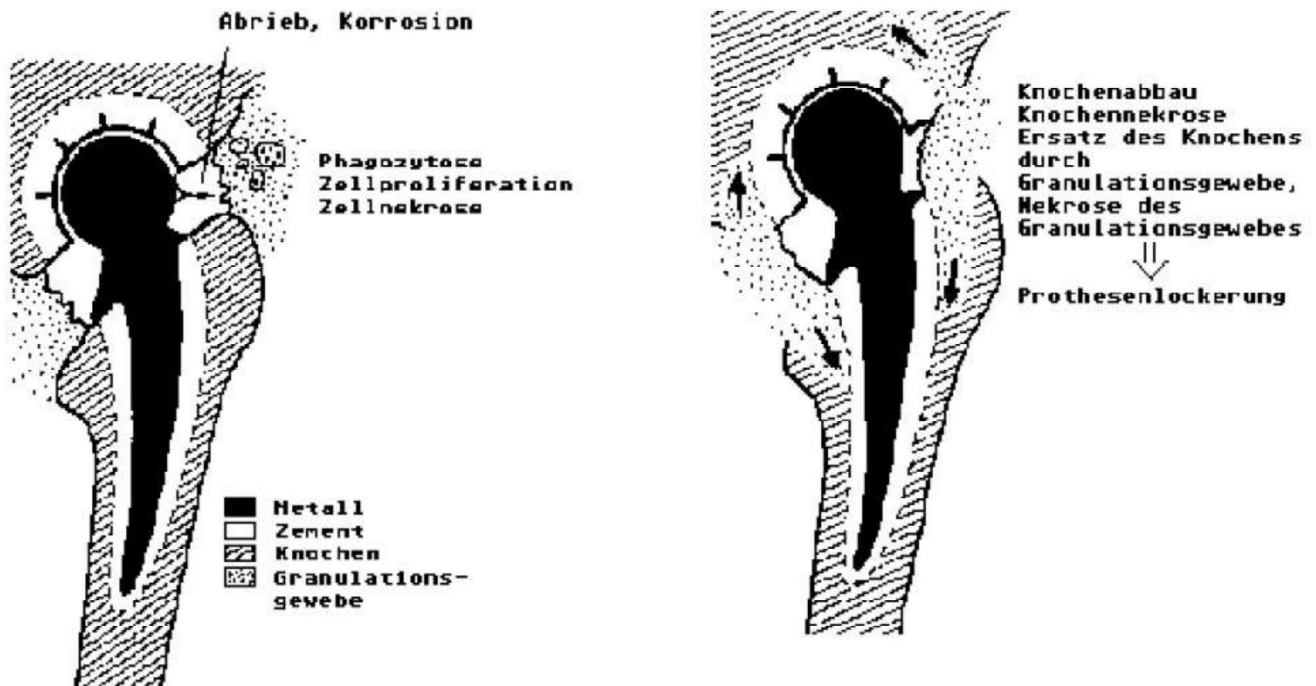


Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Reibungskoeffizienten

Materialkombination	Schmierung	μ
Gummireifen/ Beton	keine (trocken)	0.7
	Wasser	0.5
CoCr/ CoCr	keine (trocken)	0.55
	Serum	0.13
	Synovia	0.12
CoCr/ Polyethylen (UHMWPE)	Serum	0.08
Leder/ Holz	keine (trocken)	0.4
Al_2O_3 / Al_2O_3	Ringerlösung	0.1–0.05
Stahl/ Stahl Stahl/ UHMWPE Stahl/ Eis	keine (trocken)	0.3–0.5
	keine (trocken)	0.1
	Wasser	0.01
Knorpel/ Knorpel (natürliches Hüftgelenk)	Synovia	0.002
	Ringerlösung	0.01–0.005

Reibungskoeffizienten μ unterschiedlicher Materialkombinationen. Der extrem niedrige Reibungskoeffizient in natürlichen Gelenken von $\mu = 0.002$ wird nur von wenigen synthetischen Werkstoffkombinationen (z. B. bei Rollreibung mit Fettschmierung) erreicht.

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Verschleiß



Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe: Verschleiß



Künstliches Kniegelenk

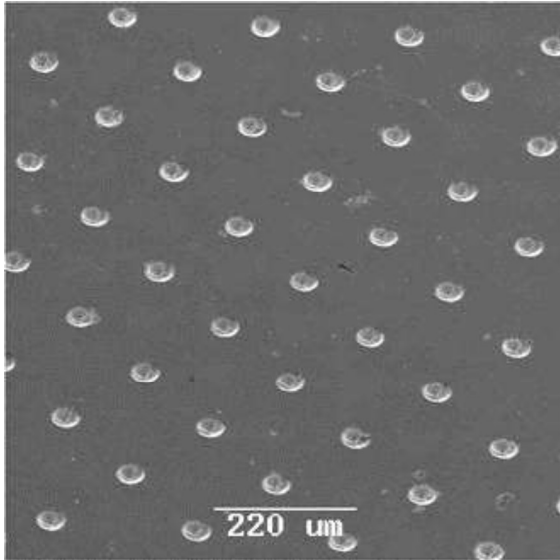
Mit dem Hintergrund immer *jünger werdenden Patienten* sind, aufgrund der begrenzten Nutzungsdauer der Prothesen oft mehrere Wechseloperationen (Revisionen) notwendig. Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Problem aufgrund der *steigenden Lebenserwartung, zunehmender Fettleibigkeit und gesteigerter Ansprüche an die Lebensqualität sowie einer wachsenden Zahl von Allergien* gegen bestimmte Materialien der Endoprothesen sich verschärfen wird. Die Abriebproblematik spielt bei den Versagensmechanismen dieser Prothesen eine zentrale Rolle. *Abriebpartikel*, die vor allem bei der Artikulation zwischen Kugelkopf und Pfanneninlay entstehen, führen durch das Aktivieren von Makrophagen zu einer *negativen Bilanz zwischen dem Auf- und Abbauprozess des Knochens*.

Dies bedeutet eine Knochenrückbildung und somit eine Verminderung der ossären Integration zwischen Knochen und Hüftgelenkimplantat.

Wechselwirkungen Werkstoff – Gewebe:

Verschleiß

REM Aufnahme einer mit Laser bearbeiteten Keramik-Prothese



Die Verbesserung der tribologischen Eigenschaften (Tribologie = Reibungslehre) und eine Minimierung des Verschleißes der Gleitpaarung hat einen direkten Einfluss auf die Implantatstandzeiten. Durch Verwendung innovativer Methoden werden vor allem die Oberflächentopographien der Gleitpartner so modifiziert, dass dadurch einerseits eine verbesserte Schmierung im Gelenkspalt erreicht wird was wiederum eine Verschleißminimierung bedeutet bis zu einem hydrodynamischen Schmierung hin. Andererseits sollen die durch Reibung der Artikulationsflächen entstandenen harten Abriebpartikel daran gehindert werden wiederum am Reibungsprozess teilzunehmen und die Gelenkoberflächen durch furchen zu schädigen was als Dreikörperverschleiß bekannt ist.