

EVALUATION DER DEGRADATION, OSSEOINTEGRATION UND GASBILDUNG
MAGNESIUMBASIERTER KNOCHENERSATZ- UND OSTEOSYNTHESE-
MATERIALIEN IM KANINCHENMODELL MITTELS MIKRO-CT

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus- Liebig- Universität Gießen

vorgelegt von Florian Bick

aus Rotenburg an der Fulda

Gießen 2019

Aus dem Fachbereich Unfallchirurgie,
Abteilung experimentelle Unfallchirurgie
unter Leitung von Univ.- Prof. Dr. Dr. h.c. C. Heiß
des Fachbereiches Medizin der Justus- Liebig- Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. med. Ulrich Thormann

Gutachter: Univ.- Prof. Dr. med. Gabriele A. Krombach

Tag der Disputation: 02. Dezember 2019

Inhaltsverzeichnis

I Einleitung	1
1.1 Magnesium als Osteosynthesematerial	1
1.1.1 Legierungen	5
1.1.2 Beschichtungen	8
1.2 Magnesium in Knochenersatzmaterialien.....	10
1.2.1 Kalziumphosphatzemente	12
1.3 Zielsetzung der Arbeit	15
1.4 Bildgebung.....	15
1.4.1 Entwicklung und technisch Grundlagen des Mikro-CT	15
1.4.2 Bildentstehung und Analyse	19
1.4.3 Nomenklatur der erfassten Parameter	20
II Material und Methoden.....	22
2.1 Tiermodell	22
2.2 Studiendesign und Durchführung.....	23
2.2.1 Implantatmaterialien.....	23
2.2.2. Operationsverfahren	23
2.3 Bildgebende Verfahren	26
2.3.1 Rekonstruktion.....	27
2.3.2 Bildanalyse.....	28
2.4 Statistische Auswertung.....	35
III Ergebnisse	36
3.1 Gasmenge.....	37
3.1.1 Gesamtgasmenge, absolut, standzeitunabhängig	37
3.1.2 Gesamtgasmenge, absolut, standzeitabhängig	38
3.1.3 Gasmenge, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig	41
3.1.4 Gasmenge, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitabhängig	46
3.1.5 Gasmenge, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat in Form ringförmiger VOIs, standzeitabhängig und unabhängig.....	62
3.1.6 Zusammenfassung.....	66
3.2 Degradation des Implantatmaterials	66
3.2.1 Degradation, absolut und prozentual, standzeitunabhängig	66

3.2.2 Degradation, absolut und prozentual, standzeitabhängig	69
3.2.3 Zusammenfassung.....	74
3.3 Osseointegration.....	74
3.3.1 Osseointegration, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig.....	74
3.3.2 Osseointegration, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitabhängig.....	80
3.3.3 Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat in Form ringförmiger VOIs, standzeitabhängig und unabhängig.....	87
3.4 Korrelation.....	90
3.4.1 Korrelation zwischen Knochenanteil, (prozentual) und Gasanteil, (prozentual), standzeitunabhängig.....	90
3.4.2 Korrelation Knochenanteil, (prozentual) und Gasanteil, (prozentual), aufgeteilt nach VOI	91
3.4.3 Korrelation Knochenanteil, (prozentual) und Gasanteil, (prozentual), aufgeteilt nach VOI und Implantatmaterial.....	92
IV Diskussion	94
4.1 Kontext und Zielsetzung der Studie	94
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	95
4.3 Ergebnisinterpretation	96
4.3.1 Gasbildung	96
4.3.2 Degradation	101
4.3.3 Osseointegration.....	103
4.4 Schlussfolgerung.....	106
4.5 Fehlerquellen und Limitationen	107
4.6 Outcome der Versuchstiere.....	108
V Zusammenfassung.....	109
VI Summary.....	111
VII Abkürzungsverzeichnis	113
VIII Abbildungsverzeichnis	116
IX Tabellenverzeichnis	120
X Literaturverzeichnis	122
XI Anhang.....	129
XII Ehrenwörtliche Erklärung.....	139
XIII Danksagung	140
XIV Curriculum Vitae.....	141

I Einleitung

1.1 Magnesium als Osteosynthesematerial

Die Versorgung von Frakturen der langen Röhrenknochen stellt sowohl im Rahmen der unfallchirurgischen Versorgung, als auch bezüglich ihres Ranges unter den 50 häufigsten Operationen der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern, den Großteil der operativen Maßnahmen dar (1; 2).

Den diesbezüglich etablierten Standard repräsentiert hierbei die Osteosynthese mittels verschiedener Implantate, beispielsweise Schrauben, Platten oder Nägel aus Eisen-Chrom-Nickel-, Kobalt-Chrom-, Titanium- und Kobalt-Nickel-Chrommolybdän-Legierungen. Trotz der großen Verbreitung dieser Materialien und ihrer langjährigen Anwendung besteht, vor allem im Hinblick auf ihre Verbindung mit dem Knochen bzw. dem umgebenden Gewebe, das Problem unterschiedlicher Elastizitätsmodule (3).

Dieses Missverhältnis kann ein sogenanntes „stress shielding“ auslösen. Hierunter versteht man eine Anpassungsreaktion des Knochens auf eine veränderte Belastungsverteilung gemäß dem Wolffschen Gesetz (4). Eine derartige Änderung der Belastungsverteilung entsteht zum Beispiel durch Einbringung von Osteosynthesematerial, in deren Folge der Knochen als Resultat eines externalen Remodellings dünner und/oder durch internes Remodelling poröser wird. Dies kann wiederum eine verzögerte Frakturheilung nach sich ziehen, sowie die Gefahr für Implantatlockerung, periprothetische Frakturen oder Implantatversagen steigern. (5; 6; 7)

Ein weiterer negativer Aspekt, der bei der Verwendung von Metalllegierungen berücksichtigt werden muss, ist die mögliche Induktion von Metallallergien durch Korrosionsprozesse freigesetzter Metallionen. Die hierdurch ausgelöste lokale Inflammation begünstigt ebenfalls eine Materiallockerung. In Einzelfällen wurden durch Metallallergien assoziierte Osteolysen und die Ausbildung granulomatöser Pseudotumore beschrieben (3; 8; 9).

Bei der Verwendung herkömmlicher Implantatmaterialien im Rahmen der Osteosynthese ist weiterhin die Problematik einer eventuell stattfindenden Metallentfernung zu beachten.

Neben obligaten Indikationen, wie funktionellen Einschränkungen, temporärer Arthro-

dese, Kreuzung von Epiphysenfugen, Implantatversagen, Implantatwanderung oder Infekten, spielen hierbei auch Missempfindungen des Patienten, welche zumeist nur schwer objektivierbar sind, eine große Rolle.

Die Metallentfernungen rangieren bezüglich ihrer absoluten Häufigkeit auf einem sehr hohen Rang in der bereits angesprochenen operativen Statistik. Im Jahresdurchschnitt übersteigt ihre Zahl sogar die der Versorgung von Frakturen der langen Röhrenknochen. So wurden im Jahr 2012, laut Fallpauschalen bezogener Krankenhausstatistik des statistischen Bundesamtes, 182.003 Entfernungen von Osteosynthesematerialien bei vollstationären Patienten in Deutschland durchgeführt (2).

Derartige Operationen bergen immer ein Anästhesie- und Komplikationsrisiko und erzeugen darüber hinaus weitere Kosten, wie von Rokkanen et. al. (10) ausgeführt wurde. Die Operationsstatistiken unterscheiden sich international sehr stark. So werden in Finnland bis zu 81% der Implantate entfernt, in Österreich etwa 30% (11). Im Verhältnis zur Gesamtzahl der orthopädischen/unfallchirurgischen Eingriffe schwankt die Zahl im internationalen Vergleich zwischen 5% (USA, 1986) und 15% (Finnland, 1996).

Weiterführende Studien geben Komplikationsraten bei oder nach Metallentfernung mit 12–40% an. Besonders gravierend sind hierbei postoperative Infekte (bis 20%) sowie Nervenläsionen (bis 40%) (12).

Neben diesen unmittelbaren Komplikationen erzeugt jeder operative Eingriff immer einen sozioökonomischen Aufwand, bedingt durch die Kosten des Verfahrens und die der Rehabilitation geschuldeten Ausfallzeiten. Außerdem bedeutet jede Operation, der damit verbundene stationäre Krankenhausaufenthalt, sowie die sich anschließende Genesungsphase eine Einschränkung der Lebensqualität.

Auf Grund dieser negativen Faktoren werden seit Jahren alternative biodegradierbare Materialien zur Anwendung bei Osteosynthesen entwickelt. Das ideale Implantat würde dabei für einen ausreichend langen Zeitraum eine passagere Stützfunktion bieten, welche im zeitlichen Verlauf, antiproportional zur steigenden Belastbarkeit des Frakturkallus abnimmt (13).

Eine bereits erprobte Alternative ist dabei der Einsatz von synthetischen, bioresorbierbaren Stoffen wie Polyglycolsäure (PGA), Polymilchsäuren (PLA), Polydioxanon (PDS) und deren Mischformen (14).

Bei Verwendung dieser Stoffe besteht zum einen nicht die Gefahr einer durch Korrosion induzierten Hypersensibilisierung bzw. Auslösung einer Metallallergie, zum anderen werden Kosten und Risiken einer Operation zur Metallentfernung vermieden. Der limitierende Faktor bei der Verwendbarkeit derartiger Materialien ist in ihrer, im Vergleich zu herkömmlichen Osteosynthesematerialien, geringeren mechanischen Belastbarkeit begründet (5).

Gute Ergebnisse lassen sich aber dennoch beispielsweise bei der Verwendung in der Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie erzielen (14; 15; 16).

Seit Ende des 19. Jahrhunderts wird die Verwendung von Magnesium als Implantatmaterial in verschiedenen Bereichen der Medizin erprobt. Vorreiter dabei war der österreichische Arzt Erwin Payer, welcher im Jahr 1892 Versuche zur Resorption von Magnesium begann.

Problematisch war damals der Mangel an Fertigungsverfahren, um Werkstücke mit den entsprechenden Spezifikationen herzustellen. Im Verlauf zeigte sich außerdem das Problem der raschen Korrosion von Magnesium *in vivo*, verbunden mit starker Gasbildung und mangelnder Festigkeit der Endprodukte.

Auf Grund dieser Nachteile wurde zunächst die Forschung und klinische Anwendung von Magnesium zu Gunsten von nichtdegradierbaren Werkstoffen verlassen. 1948 wurde der erfolgreiche Einsatz von Osteosynthesematerial aus einer Magnesium- Cadmium Legierung beschrieben. Hierbei konnte eine vollständige Resorption des Osteosynthesematerials und eine Induktion von Knochenneubildung beobachtet werden (17). Grundsätzlich ist Magnesium für die Verwendung als Osteosynthesematerial aus verschiedenen Gründen prädestiniert. Das Elastizitätsmodul von Magnesium (41-45 GPa) ist dem von Knochen (3-20GPa) sehr ähnlich und ist Titan (110-117 GPa) in diesem Punkt sogar überlegen (18). Die bereits angesprochenen „stressshielding“-Effekte können dadurch, zumindest theoretisch, auf ein Minimum reduziert werden. Weiterhin ist Magnesium biodegradierbar, wodurch eine Metallentfernung überflüssig wäre und die entsprechenden Kosten und Risiken entfallen würden (5; 19). Darüber hinaus ist Magnesium bereits physiologisch in hohen Konzentrationen im Körper vorhanden, seine Abbauprodukte sind nichttoxisch und werden über die Nieren und den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden (20). Insgesamt befinden sich im Körper etwa 20-28g Magnesium; intrazellulär ist Magnesium das zweithäufigste Kation und liegt zu 90% in gebundener Form vor. Der Hauptteil des Magnesiums befindet sich in den Kno-

chen (20). Magnesium ist Teil zahlreicher metabolischer Prozesse, Cofaktor verschiedener Enzyme und darüber hinaus, wie durch Vormann (20) beschrieben, an der Translation beteiligt. Ein Magnesiummangel hingegen scheint Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose zu sein (21).

Weiterhin wurde unter anderem von Li et. al. (22) ein verstärktes Knochenwachstum unter dem Einfluss von Magnesium beobachtet. Es konnte unter *in vitro* Bedingungen eine verstärkte Adhärenz, Differenzierung und Wachstum stromaler Zellen hin zu einem osteoblastenähnlichen Phänotyp mit der Bildung einer knochenartigen Matrix unter dem Einfluss Mg- haltigen Substrates beobachtet werden (23).

Ein wichtiger Kritikpunkt bei der Verwendung von reinem Magnesium als Osteosynthesematerial ist, wie bereits bei frühen Versuchen mit dem Material erkannt, die unter physiologischen Bedingungen in Kontakt mit Körperflüssigkeiten unverhältnismäßig hohe Degradationsrate (17). Diese setzt die Lebensdauer des Implantatmaterials empfindlich herab und limitiert somit den klinischen Nutzen und das Einsatzspektrum (24). Im Rahmen des Korrosions- bzw. Degradationsprozesses wird Wasserstoff frei, was in Abhängigkeit von der entstehenden Menge Komplikationen in der Knochen- und Gewebeheilung nach sich ziehen kann ($Mg + 2 H_2O \rightarrow Mg^{2+} + 2 OH^- + H_2$) (25; 26).

Um eine adäquate, passagere Stabilität über den Zeitraum der Knochenheilung sicherstellen zu können und die störende Wasserstoffbildung zu minimieren, ist es notwendig den Rohwerkstoff Magnesium zu verändern. Mögliche Ansätze hierbei stellen z.B. verschiedene Legierungen, die Anwendung einer entsprechenden Oberflächenbehandlung bzw. Beschichtung oder spezielle Fertigungsverfahren dar (23).

Ziel hierbei ist es, eine der Anwendung entsprechende Degradationsrate zu erreichen. Hierfür wurden bereits verschiedentliche Legierungen und Beschichtungsverfahren entwickelt und in Studien getestet. Besonders häufig kamen dabei unterschiedliche Mischungen mit seltenen Erden, Aluminium, Kalzium und Zink zum Einsatz (22; 27; 28). Dabei konnten bereits große Erfolge in Sachen Reduktion der Wasserstoffproduktion (29) und Korrosionsbeständigkeit bzw. Stabilität erreicht werden (26).

1.1.1 Legierungen

Im Folgenden sollen einige Legierungen vorgestellt werden, welche anhand von Studien als besonders vielversprechend erscheinen. In einer Vielzahl von Arbeiten wurden die vorgestellten und weiteren Legierungen hinsichtlich ihrer Degradationskinetik und Zytokompatibilität untersucht.

1.1.1.1 W4

Dem Legat W4, bestehend aus Magnesium (Gewichtsanteil ca. 96%) und Yttrium (Gewichtsanteil ca. 4%), wurde im Vergleich zu reinem Magnesium und zu anderen Legierungen verbesserte mechanische Eigenschaften, eine gute Zytokompatibilität und eine verzögerte Korrosion beschieden (30).

Fragwürdig ist allerdings das Ausmaß der entstehenden Gasmenge nach Implantation. Die diesbezüglich in Studien erhobenen Daten unterscheiden sich zum Teil erheblich. Bobe et al. (31) untersuchten ebenfalls auf W4 basierende Werkstoffe und detektierten im Rahmen ihrer Studie zwar eine implantatassoziierte Gasbildung, bewerteten diese allerdings als klinisch irrelevant. Thormann et al. (32) hingegen untersuchten W4 in Form von Interferenzschrauben hinsichtlich seiner Biokompatibilität, wobei sich eine signifikante Gasbildung und Implantatlockerung der W4 Schrauben gegenüber den Vergleichsmaterialien Titan und PLLA (*poly-L-lactide acid*) zeigten. Auch nach 12 Wochen waren die auf Magnesium basierten Materialien noch von Gasblasen umgeben. Die Gasbildung ist im Hinblick auf eine eventuelle klinische Anwendung aber von großer Wichtigkeit, da eine verdrängende Gasbildung in signifikantem Umfang zum einen zu Schmerzen und Irritationen, zum anderen zu einer schlechteren ossären Integration und im schlimmsten Fall zum Implantatversagen durch Lockerung führen kann.

W4 wurde in der vorliegenden Studie als eines der zu untersuchenden Materialien verwendet.

1.1.1.2 WE43

Diese Magnesiumlegierung enthält, ähnlich wie W4, neben Magnesium (Gewichtsanteil ca. 93%) vor allem Yttrium (Gewichtsanteil ca. 4%), Neodym und Zirkonium, darüber hinaus noch weitere Bestandteile mit geringem Gewichtsanteil, wie Mangan, Zink und Kupfer (Gewichtsanteil ca. 3%). Durch diese zugegebenen Elemente erhält WE43 eine hohe Festigkeit (33).

In einer Studie von Castellani et al. (34) wurden Pins aus einer WE43 Magnesium-Legierung im Vergleich zu Titan-Pins hinsichtlich Osteointegration und der „bone-implant interface strength“, also der Stabilität der Verbindung zwischen Implantatmaterial und umgebendem Knochengewebe, untersucht. Die Testung erfolgte dabei zum einen mechanisch und zum anderen mittels hochauflösendem μ CT. Die Ergebnisse zeigen hinsichtlich der untersuchten Parameter eine deutliche Überlegenheit der Magnesiumlegierung im Vergleich zu Titan. Sowohl die per mechanischem „Push-out“ Verfahren getestete „bone-implant interface strength“, als auch die Osseointegration, dargestellt durch die per μ CT erfassten Surrogatparameter „bone-implant contact“ und „trabecular bone volume per total tissue volume“, waren für das Legat signifikant höher. Weiterhin konnte in dieser Studie keine Gasbildung beobachtet werden (34).

Ähnliche Ergebnisse für das Legat WE43 zeigte eine Studie von Witte et al. (28), in der 4 unterschiedliche Magnesiumlegierungen, darunter auch WE43, in einem *in vivo* Modell hinsichtlich ihrer Korrosion- bzw. Degradation untersucht wurden. Neben einer deutlich größeren Knochenmasse in der Implantatumgebung im Vergleich zu herkömmlichen Polymer-basierten Implantaten, wurde eine nur geringe Gasbildung detektiert, welche im Verlauf von zwei bis drei Wochen verschwand. Weitere Untersuchungen zeigten außerdem, dass das emittierte Gasgemisch nicht, wie theoretisch zu erwarten gewesen wäre, hauptsächlich aus Wasserstoff bestand. Hier wurde aber nicht weiter ausgeführt, woraus das detektierte Gas genau bestand.

Es existiert weiterhin eine klinische, prospektiv randomisierte Studie von Windhagen et al. (6) in der das Material MgYREZr in Form von Biokompressionsschrauben gegenüber entsprechenden Titanschrauben in der Vorfuß-Chirurgie getestet wurde. Das Legat MgYREZr ist, hinsichtlich seiner Zusammensetzung, mit WE43 vergleichbar. Im Rahmen dieser klinischen Studie zeigten sich sowohl in Bezug auf den postoperativen Bewegungsumfang, das Schmerzlevel und die radiologischen Ergebnisse im Vergleich zu Titan äquivalente Ergebnisse. Es wurde keinerlei Gasentwicklung festgestellt.

1.1.1.3 LAE442

Bei LAE442 handelt es sich um eine Legierung, die zu 90% aus Magnesium besteht. Die übrigen Gewichtsanteile setzen sich aus 4% Lithium, 4% Aluminium und 2% seltenen Erden zusammen. Diese Legierung wurde ebenfalls in der bereits angesprochenen Vergleichsstudie von Witte et al. (28) untersucht. Dabei hat sich neben einer guten Biokompatibilität und geringer Gasbildung auch eine im Vergleich zu WE43 langsamere Degradation gezeigt.

In weiterführenden Untersuchungen mit einer Version LAE442, hergestellt unter Anwendung eines Pressverfahrens an Stelle eines Gussverfahrens, konnte eine weitere Senkung der Korrosionsrate erreicht werden, was eine detektierbare Gasbildung komplett verhinderte (35).

1.1.1.4 RS66

Eine weitere Legierung ist RS66. Es handelt sich dabei um ein Legat basierend auf ZK60. Hierbei wurde Magnesium mit den Elementen Zink (Gewichtsanteil 6%), Yttrium (Gewichtsanteil 1%), Cerium (Gewichtsanteil 0,6%) und Zirkon (Gewichtsanteil 0,6%) versetzt. In einer Studie von Willbold et al. (36) wurde RS66 weiterhin durch einen speziellen Fertigungsprozess, genannt „rapid solidification“ modifiziert. Ziel hierbei war es ein Material zu finden, welches innerhalb von ein bis zwei Jahren vollständig degradiert, über einen ausreichenden Zeitraum stabil bleibt und entsprechende Korrosionseigenschaften besitzt. Dazu wurden Zylinderproben des Materials in Femurkondylen von Hasen implantiert. Weitere Testzylinder wurden intramuskulär und subkutan eingebracht. Untersuchungen erfolgten nach einer sowie nach 2, 3, 4 und 8 Wochen. Dabei kam bei der Untersuchung der Degradation unter anderem Micro-Computertomographie zum Einsatz. Neben einer guten Biokompatibilität zeigte sich eine Abstufung der Degradation von „schnell“ bei den subkutan implantierten Zylindern über die intramuskulären Implantate bis hin zu „langsam“ bei den intraossär eingebrachten RS66 Zylindern. Es zeigte sich lediglich eine geringe Gasbildung bei den subkutanen und intramuskulären Proben, intraossär konnten keine Gasansammlungen festgestellt werden. Neben diesen guten Ergebnissen konnte keine Beschleunigung des Knochenwachstums im Bereich der Implantate

festgestellt werden, wie es sonst zumeist bei magnesiumhaltigen Legierungen der Fall ist. Der Grund dafür konnte in der vorliegenden Studie nicht ermittelt werden.

1.1.2 Beschichtungen

Neben der Anwendung verschiedener Legierungen und Fertigungsverfahren wurden zahlreiche Versuche unternommen die rasche Degradation des eingebrachten Magnesiums mit Hilfe unterschiedlicher Oberflächenbehandlungen zu modifizieren. Ein vielversprechender Ansatz hierbei ist die Anwendung von Hydroxylapatit. Auf Calcium und Phosphat basierende Materialien, wie Hydroxylapatit, werden bereits routinemäßig sowohl für orthopädische und zahnärztliche Anwendungen, als auch in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie genutzt (37). Grund hierfür ist die ähnliche chemische Zusammensetzung im Vergleich zur Knochenmatrix und Zähnen von Säugern, fehlende Toxizität und Induktion von Fremdkörperreaktionen, eine gute Biokompatibilität des Materials und sein osteointegratives Potential. Weiterhin sind Hydroxylapatide dafür bekannt die Adhäsion und Proliferation von Osteoblasten zu fördern. (37; 26) Außerdem konnte bereits in verschiedenen Studien belegt werden, dass Implantate, welche mit Hydroxylapatid beschichtet wurden schneller eine festere Verbindung mit dem vorhandenen Knochengewebe eingehen als unbeschichtete Materialien (38).

Mit der Beschichtung und Oberflächenbehandlung von Magnesium mittels Hydroxylapatit konnte in einer Studie von Kim et al. (39) eine Verbesserung der Degradationskinetik erreicht werden. Weiterhin wurde in dieser Arbeit bei beschichtetem Magnesium unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen eine verringerte Wasserstoffbildung beobachtet. Im Rahmen dieser Studie wurden reine Magnesiumimplantate mit Hydroxylapatit beschichtet. Es erfolgte dann eine *in vitro* Testung der beschichteten Materialien hinsichtlich ihres Korrosionsverhaltens und Ihrer Biokompatibilität im Vergleich zu unbeschichtetem Magnesium. Weiterhin erfolgte eine *in vivo* Untersuchung am Rattenmodell. Hier wurden die Proben histologisch, hinsichtlich der Korrosion und mechanisch, in Bezug auf ihre Stabilität getestet. Im Hasenmodell erfolgte dann die Untersuchung des Degradationsverhaltens und der Knochenreaktion mittels Mikro-CT. Durch die Beschichtung konnte, im Vergleich zum reinen Material, die mechanische Stabilität der Magnesiumimplantate (siehe Abbildung 1) verbessert, die Degradation vermindert, und die Gesamtkontaktfläche zwischen Knochen und Implantat erhöht werden.

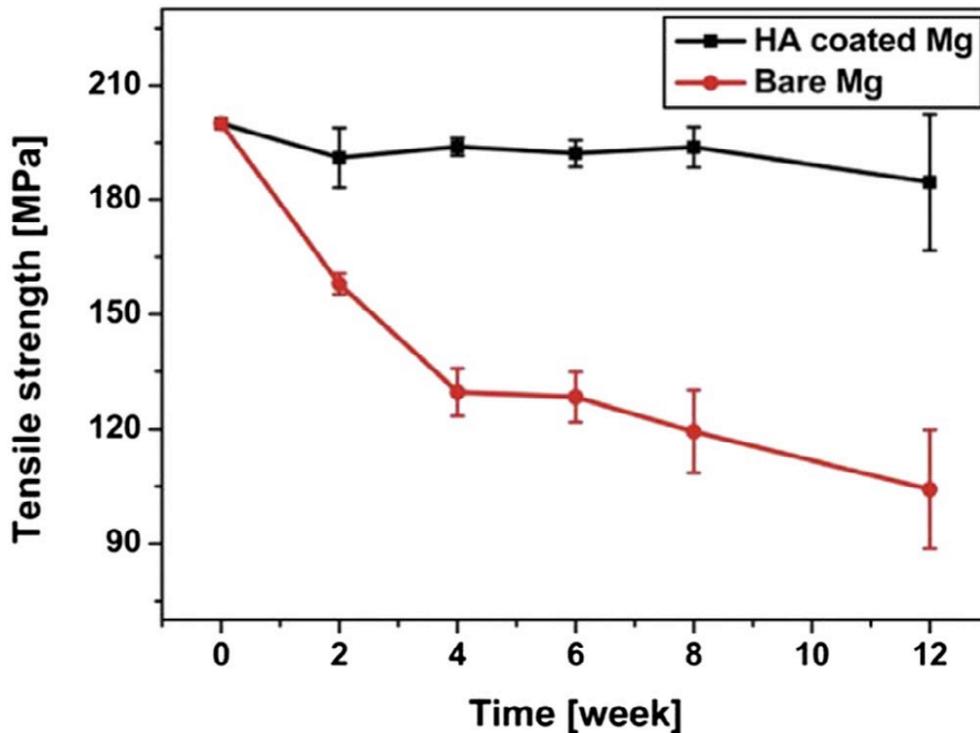


Abbildung 1: Vergleich der Bruchfestigkeit implantierter Schrauben aus reinem Magnesium und Magnesium mit Hydroxylapatitbeschichtung, 2, 4, 6, 8, 10 Wochen nach Implantation. Aus: (39)

Ein weiteres Beispiel für die Verbesserung der Korrosionseigenschaften und Verzögerung der Degradation einer Magnesiumlegierung unter Zuhilfenahme einer Beschichtung wurde von Witte et al. (35) in der bereits vorgestellten *in vivo* Studie aufgezeigt. Hier wurde das Legat LAE442 mit einer Magnesium- Fluorid (MgF_2) Schicht als Korrosionsschutz überzogen. Eine Praxis, welche aus der industriellen Anwendung entliehen wurde. Die Erfassung des Volumenverlustes über einen Untersuchungszeitraum von 12 Wochen erfolgte mittels Mikro-CT basierend auf Synchrotronstrahlung. Mit Hilfe der Beschichtung konnte, bei guter Biokompatibilität, eine Verringerung des Substanzverlustes von 6 Prozent erreicht werden (35).

Das Problem bei Beschichtung des Magnesiums oder entsprechender Legierungen liegt jedoch in der Durabilität der Oberflächen begründet. Diese sind in Abhängigkeit der Produktionsweise mitunter nur wenige Mikrometer stark. Bei einer Beschädigung der Oberfläche und daraus resultierendem Kontakt des Magnesiums mit der Implantatumgebung würde die Degradation des Materials vorzeitig einsetzen und damit die Implantatstabilität gefährden.

1.2 Magnesium in Knochenersatzmaterialien

Ein weiteres mögliches Anwendungsfeld für Magnesium bzw. Magnesiumverbindungen ist die Verarbeitung dieser in künstlichen Knochenersatzmaterialien. Bei Knochendefekten, welche z.B. auf Grund ihres Umfangs oder ihrer Lokalisation nicht durch die natürliche Regenerationsfähigkeit des Körpers geheilt werden können oder die Rehabilitation einer anderweitigen Verletzung verhindern oder verzögern würden, kommen solche Materialien zum Einsatz (40).

Dies ist von besonderer Relevanz und Aktualität angesichts des demographischen Wandels in der Bevölkerung, der damit verbundenen Zunahme geriatrischer Erkrankungen wie Osteoporose und die aus deren Behandlung resultierenden Kosten. Während im Jahr 2008 die Bevölkerung in Deutschland zu 19% aus unter 20-jährigen, zu 61% aus 20 bis unter 65-jährigen und zu 20% aus über 65-jährigen bestand, wird nach aktuellen Berechnungen im Jahr 2060 etwa jeder dritte älter als 65 Jahre sein, die Zahl der über 70-jährigen wird doppelt so groß sein wie die Zahl der neugeborenen Kinder. Im Jahr 2008 umfasste die Gruppe der Menschen mit einem Lebensalter von 80 Jahren und älter schätzungsweise 4 Millionen Menschen, was einem Gesamtbevölkerungsanteil von etwa 5% entsprach. Bis zum Jahr 2050 wird der Umfang dieser Gruppe auf etwa 10 Millionen Menschen anwachsen und 2060 etwa 14% der Gesamtbevölkerung Deutschlands ausmachen.

Parallel dazu steigt die Lebenserwartung weiter an. Während diese im Zeitraum 2006-2008 in Deutschland für Männer noch 77,2 Jahre betrug, wird sie im Jahr 2060, abhängig vom genutzten Rechenmodell, zwischen 85,0 und 87,7 Jahren liegen. Bei Frauen wurde für den Zeitraum 2006-2008 eine durchschnittliche Lebenserwartung von 82,4 Jahren angegeben, im Jahr 2060 wird diese 89,2 bis 91,2 Jahre betragen (41).

Allgemein steigt mit zunehmendem Lebensalter das individuelle Krankheitsrisiko an. Im Speziellen auch für das Auftreten multipler chronischer Erkrankungen. Grund dafür ist zum einen die durch die größere Lebensspanne bedingte Kumulation von Risikofaktoren, zum anderen auch physiologische Alterungsprozesse, die das Auftreten verschiedener Krankheiten begünstigen.

Dazu zählt auch die Abnahme der Knochenmineralisation, der damit verbundene Rückgang von Knochendichte und Stärke, sowie die daraus resultierende Anfälligkeit des älteren Knochens gegenüber Frakturen. Dieser Effekt ist besonders bei Frauen ausgeprägt,

bedingt durch die hormonellen Veränderungen in der Menopause. Ursächlich für die Abnahme der Knochenqualität ist die verringerte Aktivität der knochenbildenden Osteoblasten, welche dementsprechend weniger Knochenmasse neu bilden und Mikrofrakturen zunehmend insuffizient reparieren. In diesem Zusammenhang steigt mit zunehmendem Alter das Risiko an Osteoporose zu erkranken (42; 43; 44).

Bedingt durch den aufrechten Gang des Menschen und die Schwerkraft wirkt eine große axial gerichtete Kraft auf das Trabekelwerk der Wirbelkörper ein. Durch alters- und/ oder osteoporoseassoziierte gesteigerte Resorption und konsekutiver Verminderung der Knochendichte, entsteht eine gesteigerte Anfälligkeit der Knochen gegenüber Kompressionskräften (45). Die verminderte Knochenqualität und das eventuelle Vorliegen pathologischer Frakturen, ausgelöst durch osteoporotische Umbauprozesse, erfordern spezielle Osteosyntheseverfahren und Materialien. Diese umfassen zum Beispiel die Verwendung von speziellen Zementen zum Fixieren von Prothesen bei schlechter Knochensubstanz, Aufrichten frakturierter Wirbelkörper (Kyphoplastie) oder das Auffüllen von Defekten z.B. im Rahmen tumoröser Erkrankungen (40).

Durch das Auffüllen des Defektes wird dabei der Knochen mechanisch und strukturell gestützt. Dadurch wiederum wird der Heilungsprozess gefördert.

Dies kann durch die Verwendung sowohl künstlicher Materialien als auch körpereigener Gewebe, also alloplastischem oder autologem Knochengewebe, erreicht werden (40). Den Goldstandard stellt dabei nach wie vor die Verwendung von autologem Knochengewebe dar.

Die Gewinnung und Anwendung derartigen körpereigenen Gewebes birgt allerdings einige Risiken und Nachteile. Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit zur intraoperativen Eröffnung eines weiteren Operationsfeldes, die verlängerte Operationszeit und die damit einhergehende Vergrößerung des Gesamtoperationsrisikos, die begrenzte Verfügbarkeit nutzbarer Materials sowie die erschwerte Nachbehandlung.

Auf Grund dieser Faktoren wird an künstlichen Alternativen zu natürlichem Knochenmaterial geforscht. Dabei haben sich seit Jahren unter anderem Kalziumphosphatzemente (CPC) in der klinischen Verwendung etabliert (46).

1.2.1 Kalziumphosphatzemente

1982 veröffentlichte LeGeros eine Studie, die sich mit der Verwendung von Kalziumphosphaten in der Zahnmedizin beschäftigte (47). Eine erste Veröffentlichung, welche eine hervorragende Biokompatibilität und gute mechanische Eigenschaften von CPC beschreibt und deren Namen begründet, stammt aus dem Jahr 1986 von Brown und Chow (48). Vor Verarbeitung liegen CPCs in Form zweier Komponenten vor. Einem Kalziumphosphat Pulver (es existiert dabei eine Vielzahl unterschiedlicher Formulierungen z.B. β -TCP oder BCP) und einer wässrigen Lösung (z.B. H_3PO_4). Diese verbinden sich nach dem Zusammenbringen und härten, abhängig von Ausgangsmaterial und vorherrschendem pH-Wert, als Brushite (dicalcium phosphate dihydrate/DCPD) oder Appatit (precipitated hydroxyapatite/pHA) aus.

Kalziumphosphatzemente zeigen eine gute Biokompatibilität und sind, je nach konkreter Zusammensetzung, resorbierbar. Außerdem lässt sich die Masse vor Aushärtung gut formen und passt sich auch komplexen Formen eines Knochendefektes sehr gut an. So bildet der eingebrachte Zement eine Art Gerüst für den nachwachsenden Knochen. Weiterhin ist das Elastizitätsmodul von CPC dem von spongiösem Knochen ähnlich. Kalziumphosphatzemente weisen dabei, in Abhängigkeit ihrer genauen Zusammensetzung, ein Elastizitätsmodul um 2,5 GPa auf, spongiöser Knochen ein Elastizitätsmodul von 0,3 GPa. (49; 40; 44; 50; 51)

Darüber hinaus wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Modifikationen der Kalziumphosphatzemente entwickelt, mit dem Ziel ihre Eigenschaften zu optimieren. So wurden zum Beispiel besonders poröse Materialien entwickelt. Eine größere Porosität sorgt zum einen für eine bessere Resorption des Materials, zum anderen ist die Porosität des abgebundenen Zements die Grundlage für ein adäquate Angiogenese und ermöglicht das Einwachsen von Gewebe (51). Durch die Porosität wurde ein Einsatz von CPC's als Träger für pharmakologisch wirksame Substanzen verschiedener Art, wie zum Beispiel Antibiotika (52; 53), entzündungshemmende Medikamente (54), Wachstumsfaktoren wie VEGF oder PDGF (55) oder Hormone (56) ermöglicht (46).

Die mechanischen und technischen Charakteristika von Kalziumphosphatzementen sind allerdings besonders für den Einsatz in lasttragenden Bereichen limitiert. Zu den einschränkenden Faktoren zählen eine geringe Schlagfestigkeit und eine vergleichsweise geringe Bruchfestigkeit von 6-10 MPa. Hauptgrund für diese Eigenschaften ist die ausgeprägte Porosität des ausgehärteten Kalziumphosphatzementes. Diese ist zwar, wie weiter

oben ausgeführt, eine essentielle Eigenschaft des Zements, führt aber gleichzeitig dazu, dass nach dem Aushärten, wenn rund 43% des Gesamtvolumens Poren sind, das Material für Brüche sehr anfällig ist.

Man könnte zwar die Porosität des Materials durch ein verändertes Verhältnis von fester zu flüssiger Komponente oder auch durch verschiedene Zusatzstoffe verändern und somit die Bruchfestigkeit erhöhen, allerdings würde man damit auch die Resorptionsfähigkeit, die Biokompatibilität und Bioaktivität des Materials vermindern. (38)

Dementsprechend zielte die Hauptzahl der Studien der letzten Jahre eher auf eine Augmentation des Materials mittels verschiedener Zusätze, wie Fasern aus PLGA o.ä. (57). Weiterhin wurden dem Zement verschiedene Spurenelemente, wie zum Beispiel Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , H^+ , PO_4^{3-} , H_2PO_4^- , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ etc. zugefügt um den Knochenstoffwechsel zu unterstützen (49).

1.2.1.1 Magnesium in Kalziumphosphatzementen

Die Beimengung von Magnesium zu Kalziumphosphatzementen scheint aus verschiedenen Gründen sinnvoll. Magnesium wirkt osteoinduktiv mit Steigerung der Osteoblastenaktivität und Differenzierung (58).

Durch den Zusatz von Magnesium zu Kalziumphosphatzementen lässt sich somit die Bioaktivität des Materials erhöhen. So konnte beispielsweise im Rahmen einer Studie in einer *in vitro*-Untersuchungsreihe eine erhöhte Osteoblastenproliferation einer Zellreihe auf der Oberfläche von magnesiumhaltigen Kalziumphosphatzementen im Vergleich zu klassischen Kalziumphosphatzementen festgestellt werden (46). Einen weiteren Grund für die Beimengung von Magnesium zu CPC's ist die Verbesserung der eher trägen Degradationskinetik. Es besteht in verschiedenen klinischen Anwendungsbereichen ein Bedarf für Zement mit variablem Degradationsverhalten bei gleichbleibender initialer Primärstabilität und Biokompatibilität (59).

Dem gegenwärtigen Forschungsstand zufolge erfolgt die Degradation bzw. Bioresorption implantierter Kalziumphosphate im Wesentlichen über zwei Mechanismen. Zum einen aktive Resorption, vermittelt durch Makrophagen und Osteoklasten, zum anderen durch passive Resorption durch Lösung oder chemische Hydrolyse (nur bei Brushiten) in Körperflüssigkeiten. In Abhängigkeit von der jeweiligen Löslichkeit erfolgt die Lösung ent-

weder physikalisch oder chemisch. Beispielsweise ist für MCPM (monocalcium phosphate monohydrate), MCPA (monocalcium phosphate anhydrous), DCPD (dicalcium phosphate dihydrate) und DCPA (dicalcium phosphate anhydrous) das Löslichkeitsprodukt deutlich höher, als die entsprechende Ionenkonzentration in den umgebenden Körperflüssigkeiten. Daher kann *in vivo* eine physikalische Lösung erfolgen. Anders verhält es sich z.B. bei α -TCP oder β -TCP. Die umgebenden Körperflüssigkeiten sind mit den entsprechenden Bestandteilen bereits übersättigt, sodass keine physikalische Lösung stattfinden kann. (44; 49)

Die Biodegradation dieser Materialien erfolgt dementsprechend durch das Osteoklastenvermittelte „bone remodelling“, welches wiederum durch die Oberflächendegradation limitiert ist, da die Zellen die mikroporöse Struktur des Materials nicht penetrieren können (49).

Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass Knochenersatzmaterialien optimalerweise eine hohe Makroporosität und Mikroporosität bei adäquater Primärstabilität aufweisen sollten.

Weiterhin ist eine ausgeprägte dreidimensionale Struktur in Verbindung mit entsprechender Makroporosität Voraussetzung für die Ernährung des einwachsenden Gewebes und für den Abtransport der anfallenden Stoffwechselendprodukte (60; 51).

In einer Studie von Wei et al. (60) konnte gezeigt werden, dass durch die Beimengung von Magnesium zu einem klassischen CPC, nach Hydratation des Zementes mit NaCl als „Porogen“ und Beendigung des Abbindevorganges, eine deutlich verstärkte Mikro- und Makroporosität im Vergleich zu „reinen“ CPC's, welche mit derselben Methode gefertigt wurden, erzielt werden konnte.

Die weiterführenden Untersuchungen bescheinigten dem MgCPC eine ausgezeichnete Biokompatibilität, schnellere Degradation und verbesserte Osteoblastenaktivität.

Neben der bereits in zahlreichen Studien belegten Biokompatibilität (61) spielt aber auch hier bei der Verwendung von Magnesium das Ausmaß der Gasbildung im Rahmen der Degradation eine wichtige Rolle. Die Aussagen dazu sind in der Literatur uneinheitlich. So wird zum Beispiel bei der *in vitro* Untersuchung vergleichbarer Materialien von Gasbildung in „geringfügigem Umfang“ (59) gesprochen. Andere Studien gehen auf diesen Aspekt nicht ein, sodass hier eine Erkenntnislücke besteht.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Studie werden drei verschiedene, magnesiumhaltige Materialien im Vergleich zu reinem Magnesium post mortem untersucht.

Zielparameter dieser Untersuchung sind dabei das Degradationsverhalten, Gasbildung und Osseointegration der einzelnen Materialien im zeitlichen Verlauf, sowie deren Korrelation.

Ziel der Pilotstudie ist es, an Hand dieser Parameter einen Rückschluss zum allgemeinen Verhalten der Materialien *in vivo* zu ziehen, um ihr Potential für weitere Untersuchungen einschätzen zu können.

Mittels mikro-computertomographischer Schnittbildgebung, entsprechender Rekonstruktion, Erfassung von Gasansammlungen, Knochenmenge und Substanzverlust der Implantate, sollen die genannten Zielparameter im zeitlichen Verlauf visuell qualitativ und quantitativ erfasst werden. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich dabei über 12 Wochen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, die ermittelten Ergebnisse mit einer parallel durchgeführten histologischen Untersuchung zu vergleichen und in Kontext zu setzen.

1.4 Bildgebung

1.4.1 Entwicklung und technisch Grundlagen des Mikro-CT

Die in dieser Studie angewandte Mikro-Computertomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches in den 1980er Jahren entwickelt wurde. Ziel hierbei war es, durch die dreidimensionale Bildgebung eine detaillierte Strukturanalyse des Knochens durchführen zu können, um nicht nur eine Aussage zur Knochendichte, sondern auch zur Knochenarchitektur treffen zu können.

Mit der Mikro-Computertomographie kann eine weitaus bessere Ortsauflösung als mit herkömmlichen Computertomographen erreicht werden. Moderne Geräte bieten eine räumliche Auflösung von 5-50 μm im Vergleich zu einer Ortsauflösung im Bereich von über 0,7mm bei Ganzkörper-Computertomographen. Dies entspricht einer Voxelgröße

von etwa $0,5 \text{ mm}^3$ für herkömmliche CT's gegenüber einer Voxelgröße von rund $5 \times 10^{-7} \text{ mm}^3$ für aktuelle Mikro-CT's.

Auf Grund der besseren Auflösung und der damit einhergehenden Fähigkeit auch kleine Objekte detailliert erfassen zu können, sowie der Möglichkeit eine Probe in ihrer Ganzheit zu beurteilen, hat sich die Mikro-Computertomographie zu einer wichtigen Ergänzung zur Histomorphometrie entwickelt. (62; 63; 64; 65)

Der grundlegende Aufbau von Mikro-CT's beinhaltet eine Strahlungsquelle, einen Detektor bzw. eine Kamera und dazwischen einen Probenträger, welcher entlang seiner vertikalen Achse in beliebig definierbaren Winkelschritten rotieren und entlang seiner Horizontalachse verschoben werden kann (66).

Durch die Bewegung der Probe entlang der Horizontalachse können, je nach Bedarf und Probengröße, unterschiedliche Vergrößerungsmaßstäbe erzielt werden. Limitiert ist die Vergrößerung durch die Größe des Detektors. Ist das projizierte Bild breiter als der Detektor selbst, entstehen Unschärfen und Messfeldüberschreitungsartefakte. In der folgenden Abbildung 2 sind drei grundsätzliche Aufbauvarianten von Mikro-CT's abgebildet. Bild A zeigt die Verwendung eines konventionellen Kegelstrahls, welcher ein vergrößertes Röntgenbild auf den Detektor projiziert. In der zweiten Abbildung B ist eine Anordnung zu erkennen, bei der ein initial nicht vergrößertes Röntgenbild durch ein dem Detektor vorgeschaltetes optisches System vergrößert wird. Bild C zeigt den Einsatz eines sogenannten Bragg Interferometers zur Vergrößerung des Bildes.

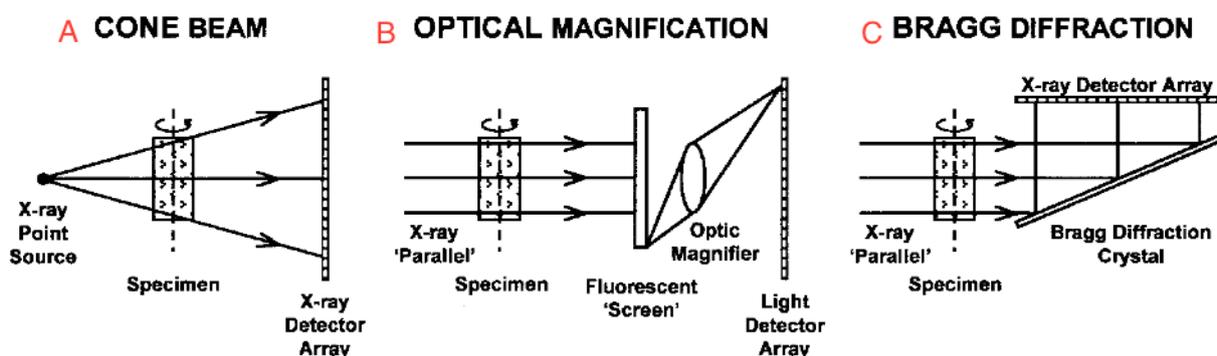


Abbildung 2: Drei grundsätzliche Aufbauvarianten von Mikro-CT's. Modifiziert nach (63)

Die in Mikro-CT-Systemen verwendete Strahlungsquelle unterscheidet sich von den in Ganzkörpertomographen verwendeten Systemen. Die in entsprechenden Ganzkörpertomographen verwendeten Röntgenröhren haben eine zu hohe Fokusgröße, sodass anstelle

dieser Synchrotronstrahlungsquellen Fein- und Mikrofokusröntgenröhren zum Einsatz kommen. Auch bei Mikrofokusröhren ist ein Fokus von mehreren Mikrometern Größe zu beachten, sodass bei entsprechender Nähe des Objektes zur Strahlungsquelle das Bild unscharf werden würde (Unschärfe $f_b = f_s \frac{OD}{QO}$ mit f_s als Fokusgröße, OD als Distanz zwischen Objekt und Detektor und QO als Distanz zwischen Quelle und Objekt). Die gewählte Strahlungsquelle definiert dann auch die Art des Detektors und Geometrie des Scanners. So erfordert Synchrotronstrahlung eine Parallelstrahlgeometrie, Röntgenröhren eine Fächer- oder Kegelstrahlgeometrie.

In einem System mit Parallelstrahlgeometrie wird die maximal erreichbare Auflösung hauptsächlich von der Auflösung des Detektors bestimmt, im Falle der Fächerstrahl- bzw. Kegelgeometrie ist die Fokusgröße der verwendeten Röntgenröhre entscheidend. Aktuell wird an verschiedenen Röntgenquellen gearbeitet, die eine Emission von nahezu monochromatischen Röntgenstrahlen ermöglichen sollen. Vielversprechend erscheint hierbei die Verwendung von Hochenergie-Lasern, welche entsprechende Strahlung aus speziellen Zielmaterialien herauslösen sollen.

Um eine weitere Verkleinerung des Fokus zu erreichen werden Transmissions- oder Reflektionsanoden eingesetzt. (67; 66; 63)

Durch Verkleinerung des Fokus bei μ CT's mit Fächerstrahl- oder Kegelgeometrie kann eine erhöhte Auflösung erzielt werden. Für eine Erhöhung der Bildqualität ist analog dazu aber auch eine Erhöhung der Quantenzahl bzw. Intensität (Quantenzahl pro Fläche und Zeit) erforderlich. Diese ist wiederum abhängig von der Röhrenleistung, welche durch die oben beschriebene Verringerung der Fokusgröße reduziert wird. Durch diesen Zusammenhang ist die Verringerung der Fokusgröße bei gleichzeitiger Steigerung der Quantenzahl pro Fläche und Zeit zur Verbesserung der Bildqualität limitiert. Daher ist das Verfahren der Micro-Computertomographie auf die Untersuchung von Proben mit verhältnismäßig kleinem Durchmesser beschränkt und erfordert, gemessen an herkömmlichen Ganzkörper-CT's, längere Messzeiten im Bereich von Minuten- bis Stunden, je nach erwünschter Auflösung und Bildqualität. Diese technisch- physikalische Kontroverse und die damit einhergehenden Einschränkungen in der Anwendbarkeit der Micro-CT Technologie machen es nötig, die gegebenen Möglichkeiten optimal auszunutzen. Aus diesem Grund kommt bei aktuellen Geräten überwiegend Kegelstrahlgeometrie zum

Einsatz. Diese erfasst, im Vergleich zur Fächerstrahlgeometrie, gleichzeitig alle Schichten des betreffenden Volumens, wodurch die Messzeiten erheblich verkürzt werden können.

Ein weiterer Grund für die Einschränkung der Probengröße besteht in dem daraus resultierenden Umfang der entstehenden Datensätze, der benötigten Speicher- und Verarbeitungskapazität. (66) Im Folgenden sind in Tabelle 1 noch einmal die zentralen Unterschiede zwischen den klinisch verwendeten Ganzkörpercomputertomographen und den Mikrocomputertomographen aufgeführt.

Tabelle 1: Merkmale von Ganzkörper Computertomographen und Mikro-CT's im Vergleich. Modifiziert nach (66).

	Ganzkörper-CT	Mikro-CT
Geometrie	Fächerstrahl Detektor und Röhre rotieren	Fächer- oder Kegelstrahl Objekt rotiert
Maximale Ortsauflösung <ul style="list-style-type: none"> • In der Schicht • Schichtdicke 	0,25- 1,0 mm 0,50- 2,0 mm	5- 50 µm 5- 50 µm
Strahlungsquelle <ul style="list-style-type: none"> • Fokusgröße • Strom • Spannung 	Röntgenröhren 0,7-1,5 mm 100-500 mA 80-140 kV	Mikro-/Feinfokusröhren Synchrotronstrahlung 5-30µm 40-100µA 10-150 kV
Detektor	Zeilendetektor	Zeilen- od. Flächendetektor
Objektdurchmesser	5-50 cm	<5cm
Matrixgröße	512 ² <200-300 rekonstruierte Bilder	512 ³ - 1024 ³
Speicherbedarf	0,5 MB/Bild (16 Bit) 160 MB/ Datensatz	0,5-2,1 MB/ Schicht (16 Bit) 270- 2150 MB/ Datensatz
Scanzeiten	2-40 s (Thoraxaufnahme)	Minuten bis Stunden
Rekonstruktionszeiten pro Schicht (512 ² Matrix)	0,5-5 s Spezial Hardware	10-30 s 230 MHz Pentium

1.4.2 Bildentstehung und Analyse

Nachdem die von der Röntgenröhre emittierten Röntgenstrahlen das zu untersuchende Objekt durchdrungen haben und dessen Eigenschaften entsprechend abgeschwächt wurden, treffen sie auf das Detektor-/Kamera System zur Bilderfassung. Dabei muss zunächst die Röntgenstrahlung in Licht und in einem zweiten Schritt das Licht in Elektronen umgewandelt werden.

Dazu wird zunächst eine dünne, fluoreszierende Platte aus kristallinem Material (z.B.: Caesiumiodid oder Thallium), die sogenannte Szintillatorschicht, in den Strahlengang eingebracht. Diese Schicht kann effektiv die elektromagnetische Röntgenstrahlung in Licht umwandeln. Je nach Anforderung variiert die Dicke und Materialauswahl der Szintillatorschicht, wodurch unterschiedliche Nachteile entstehen. Um materialbedingte Störfaktoren zu reduzieren, wird aktuell an Alternativen geforscht, wie z.B. Systemen, welche spezielle Fiberoptiken zur Konversion verwenden.

Ein exemplarisches Problem, das bei der Verwendung fluoreszierender Materialien auftritt, ist ein „Nachleuchten“ der Substanz, was zu einer Verschlechterung der Bildqualität führen kann.

Im nächsten Schritt der Bildaquisition werden die zuvor verwendeten Lichtsignale über modellabhängige optische Systeme (Linsen oder Fiberoptik) an einen Detektor weitergeleitet. In einigen Geräten ist hierbei ein Bildverstärker zwischengeschaltet. Bei dem Detektor handelt es sich zumeist um eine gekühlte CCD- Kamera (Charged-Coupled Device) (63; 68).

Die so erfassten Bilddaten werden an entsprechende Computersysteme weitergeleitet und im Anschluss unter Anwendung des „Feldkamp-Algorithmus“, einer Rückprojektions-technik, in axiale Tomogramme umgewandelt. Diese bestehen aus Einzelschichtbildern, welche wiederum aus einzelnen isotropen Voxeln bestehen. Anschließend kann die Analyse mittels spezieller Software erfolgen (66; 69).

1.4.3 Nomenklatur der erfassten Parameter

Die Benennung der mittels Mikro-CT erfassbaren Strukturparameter basiert im Wesentlichen auf der 1987 publizierten Arbeit von Parfitt et al. (70), in der durch eine Kommission im Auftrag der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) eine einheitliche, standardisierte Nomenklatur für Knochen-Histomorphometrie entwickelt und proklamiert wurde. Diese Nomenklatur wurde 2013 von dem in großen Teilen gleichen Komitee aktualisiert (71). In einer Arbeit von Bouxsein et al. (72) wurde weiterhin der Tatsache Rechnung getragen, dass bedingt durch die Einführung und Weiterentwicklung der Mikro-Computertomographie sowie durch die Vielzahl der Anbieter von Hard- und Software, verschiedene Wege der Bilderfassung, Auswertung und Interpretation bestehen. In ihrer Publikation wurden, in Anlehnung an die Arbeit der Kommission der ASBMR, Leitlinien geschaffen, welche die Untersuchung von Knochenstrukturen mittels Mikro-Computertomographie vereinheitlichen sollen und ebenfalls Eingang in diese Arbeit gefunden haben. Im Folgenden werden die erfassten Parameter aufgeführt und definiert. Weiterhin soll dargelegt werden, wie mit Hilfe dieser Strukturparameter die für die Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit relevanten Zielwerte ermittelt werden.

1.4.3.1 TV: tissue volume

Hierbei handelt es sich um das Gesamtvolumen des Volume of interest (VOI), also das gesamte, jeweils zu untersuchende Volumen. (72; 70) „Tissue“, also Gewebe, bezieht sich hierbei nicht auf eine bestimmte Eigenschaft der Probe. Diese Bezeichnung hat ihren Ursprung in der bereits angesprochenen ASBMR Nomenklatur. Der Parameter wird in mm^3 angegeben (73).

1.4.3.2 BV: bone volume

„Bone volume“ bezeichnet das Volumen, welches im Rahmen der Bildanalyse als solides Objekt, d.h. knöchernes Hartgewebe, binarisiert wird. Dabei kann es sich, wie der Name suggeriert und wie es auch in der Standard Nomenklatur vorgesehen ist, um Knochen handeln. Allerdings kann über diesen Parameter auch jedes andere Objekt von Interesse erfasst werden (73). So werden in der vorliegenden Arbeit über diesen Parameter beispielsweise die entstehenden Gasblasen erfasst. Die Einheit ist mm^3 (72).

1.4.3.3 BV/TV: percent bone volume/ bone volume fraction

Bei der „bone volume fraction“ handelt es sich um das relative Knochenvolumen bzw., in Analogie zu den Ausführungen im vorangegangenen Punkt, wird mit diesem Parameter das Verhältnis binarisierter Objekte zum Gesamtprobeumfang (TV), also dem VOI, dargestellt. Die Angabe erfolgt in Prozent. Besonders relevant ist dieser Parameter um das erfasste *bone volume* bei Proben verschiedener Größe vergleichen zu können (70; 73). Dementsprechend wird dieser Parameter auch in dieser Studie herangezogen, beispielsweise bei der Beschreibung von Osseointegration und Gasbildung in unmittelbarer Implantatumgebung. Ziel hierbei ist es relative Werte zu erhalten, um einen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten erzielen zu können.

II Material und Methoden

2.1 Tiermodell

Die der Studie zu Grunde liegende Versuchsreihe ist gemäß des Tierschutzgesetzes (TSchG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 25. Mai 1998 (BGBl. I S. 1105), zuletzt geändert durch Art. 153 V v. 25.11.2003 I 2304 (Alle Paragraphen beziehen sich auf das Tierschutzgesetz (TSchG)), und der allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Tierschutzgesetzes vom 09. Februar 2000 (Bundesanzeiger vom 22. Februar 2000, Nr. 36a) durchgeführt worden.

Der Tierversuchsantrag vom 06.06.2011 wurde am 21.06.2011 unter dem Aktenzeichen V 54 - 19 c 20/15 - D 20 / Anz. 07 vom Regierungspräsidium Darmstadt bewilligt.

Für den Tierversuch wurden weibliche neuseeländische Kaninchen (Züchter: Manfred Bauer, Neuenstein) verwendet, welche speziell für Versuchszwecke gezüchtet wurden. Hierbei handelt es sich um ein Standardmodell, welches zur Beurteilung von Knochenersatz- und Osteosynthesematerialien etabliert und in der Wissenschaft akzeptiert ist. Die Kaninchen werden nach ihrer Kennzeichnung in Bodenhaltung gehalten, mit Kaninchen-Standard Diät gefüttert und erhalten Leitungswasser ad libitum. Die Durchführung der Untersuchung und Haltung der Tiere erfolgt in der Zentralen Forschungseinrichtung ZFE, Haus 67 des Klinikums der Johann-Wolfgang-Universität Frankfurt am Main.

2.2 Studiendesign und Durchführung

Die ursprünglich 31 Tiere werden per Randomisierung den einzelnen Versuchsgruppen zugeteilt, sodass jede Versuchsgruppe aus 4 Tieren bestand.

2.2.1 Implantatmaterialien

Bei den verwendeten Implantatmaterialien handelt es sich zum einen um ein Magnesium-Hydroxylapatit Komposit (MgHA). Das hierbei zugrundeliegende Hydroxylapatit Pulver wurde in einem Sprühtrocknungsverfahren aus einer wässrigen Hydroxylapatitlösung gewonnen. Anschließend erfolgt ein Hochenergie- Mahlprozess mit Magnesiumgranulat (Firma Merck, Darmstadt, Mg- Gehalt > 98,5%), wodurch das Magnesium-Hydroxylapatit Komposit gewonnen wird. Weiterhin wurde ein magnesiumhaltiger Kalziumphosphat- Zement (MgCPC) verwendet. Dieser besteht aus einem Standardzement als Grundlage mit 60% α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂), 26% DCPA (CaHPO₄), 10% CaCO₃ und 4% pHA als Pulverkomponente, gemischt mit dem Abbindebeschleuniger (NH₄)₂HPO₄, in einem Verhältnis CPC Pulver zu Trägerflüssigkeit von 85,21% zu 14,79%, in den dann Magnesiumspäne (Firma Merck, Darmstadt, Mg- Gehalt > 98,5%) mit einem Gesamtgewichtsanteil von 25% eingemischt werden.

Darüber hinaus wird eine Legierung bestehend aus 96 % Magnesium und 4 % Yttrium (W4) (Firma aap Biomaterials GmbH, Dieburg) verwendet, sowie als Referenzmaterial reines Magnesium, wobei beide Implantatmaterialien aus entsprechenden Gussblöcken gewonnen werden.

Die Implantate wurden mittels Ultraschall gereinigt und luftdicht verpackt. Es wurde ein Gamma- Sterilisationsverfahren (Firma BBF Sterilisationsservice GmbH, Kernen) durchgeführt.

2.2.2. Operationsverfahren

Zur OP- Vorbereitung erhalten die Versuchstiere eine Prämedikation mit den Medikamenten Ketamin (50 mg/kg Körpergewicht) und Xylazin (5 mg/kg Körpergewicht). Im Anschluss erfolgte eine Analgesie durch subcutane Gabe von Buprenorphin (0,05 mg/kg Körpergewicht). Danach wird ein intravenöser Zugang über eine Ohrvene etabliert, über

den zur Narkoseaufrechterhaltung Ketamin (25 mg/kg Körpergewicht) und Midazolam (0,5-1,0 mg/kg Körpergewicht) bedarfsgerecht intravenös appliziert wird. Die Operation wird unter Antibiotikaabschirmung mittels Veracin (Penicillin G) durchgeführt. Im Rahmen der Operationsvorbereitung werden die Tiere im Bereich des hinteren Kniegelenks geschoren (Abbildung 3, A), es findet überdies eine ausgiebige Hautdesinfektion in Sprüh- und Wischtechnik statt. Nach der ausgiebigen Desinfektion erfolgt eine sterile Abdeckung des OP- Gebietes. Danach wird medialseitig, durch einen etwa 2 cm langen Hautschnitt und stumpfer Präparation mittels Rasparatorium, der mediale Femurkondylus unter subtiler Blutstillung freigelegt.

Mit Hilfe einer Diamanthohlfräse werden dann Defekte mit einem Durchmesser von 5,5 mm und einer Tiefe von 6 mm gesetzt (Abbildung 3, B). Während des Fräsvorgangs erfolgt eine konstante Kühlung mittels NaCL- Lösung. Mit Hilfe eines speziellen Extraktors wird der Knochenzylinder durch Drehen an der Basis gelöst und entfernt (Abbildung 3, C, D). Die jeweils verwendeten Implantate werden dann pressfit verankert, bzw. der Defekt mit dem MagnesiumCPC bündig verfüllt. Pro Hase wird ein Testzylinder implantiert (Abbildung 3, E-G).

Nach Abschluss der Blutstillung werden Muskeln und Unterhaut mit resorbierbarem 4-0er Vicryl- Faden vernäht, die Haut mit 4-0er Nylon Faden. Die Wunde wird mit antibakteriellem Sprühverband verschlossen (Abbildung 3, H).

Die postoperative Analgesie erfolgt durch erneute subcutane Applikation von Buprenorphin (0,05 mg/kg Körpergewicht). Bei Bedarf wird Metamizol verabreicht. Die operierten Gliedmaßen dürfen postoperativ direkt belastet werden, die Kaninchen können sich in ihren Gehegen frei bewegen. In den ersten sieben Tagen postoperativ erfolgt eine tägliche Untersuchung der Hasen auf Lahmheit und Apathie.

Je nach zuvor erfolgter, randomisierter Zuordnung zu den Materialgruppen erfolgt die Euthanasie der Tiere 6 bzw. 12 Wochen nach der Implantation und die Zuteilung zu den entsprechenden Untersuchungsgruppen (Tabelle 8). Die Tötung erfolgt schmerzfrei, unter bereits oben beschriebener Anästhesie mittels Ketamin und Xylazin, durch intracardiale Applikation von T61 (Embutramid, Mebezonium, Tetracain). Nach Tötung wird der Femurkondylus makroskopisch begutachtet, entnommen und in gepufferte Formalinlösung verbracht (Abbildung 4, A-D).

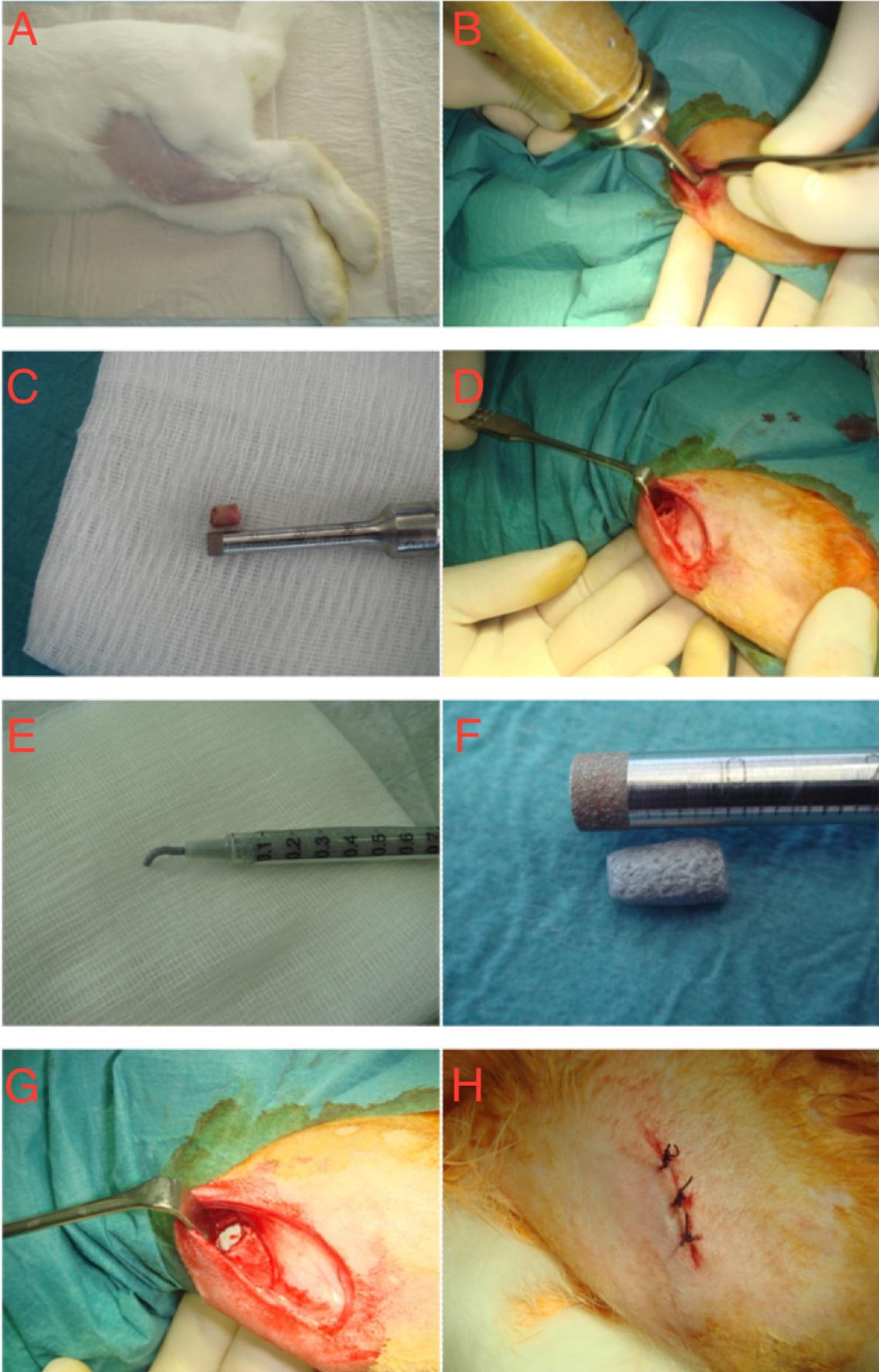


Abbildung 3: Einzelne Implantationsschritte exemplarisch für MagnesiumCPC.

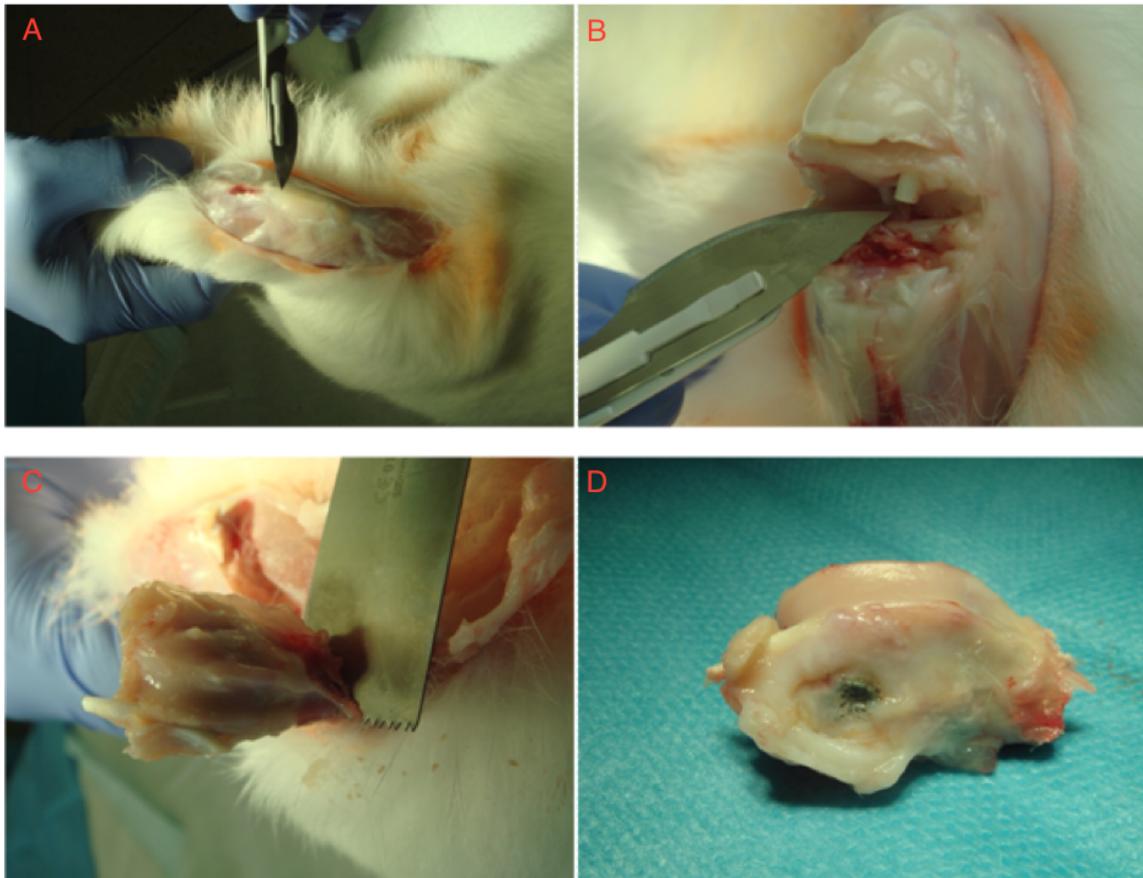


Abbildung 4: Explantationsschritte exemplarisch für reines Magnesium.

2.3 Bildgebende Verfahren

In dieser Studie wird ein Mikro-CT der Firma Bruker, Model Skyscan 1173, verwendet. Es handelt sich hierbei um ein High-Energy Mikro-CT mit Flat Panel Sensor, welches für die Bildgebung von knöchernen Proben mit eingebrachten, metallenen Implantatmaterialien prädestiniert ist. Mit dem Skyscan 1173 kann eine Ortsauflösung von $5\ \mu\text{m}$ bei einer Matrixgröße von 2240×2240 Pixeln erreicht werden. Bei einer Spannung von 130 Kilovolt wird eine Leistung von 8 Watt erzielt.

Für den Scanvorgang wird ein $1,0\ \text{mm}$ Alufilter eingesetzt. Der Scan erfolgt in $0,2^\circ$ umfassenden einzelnen Rotationsschritten bei insgesamt 180° Rotation. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses werden neun Einzelbildmittelungen (Frame Averaging) pro Rotationsschritt durchgeführt, sodass eine Verbesserung um den Faktor drei erzielt werden kann. Die erzielte Voxelgröße beträgt $14,15\ \mu\text{m}^3$. Die Aquisitionszeit beträgt pro Probe zwei Stunden und 11 Minuten. Die so gewonnenen Bilder oder auch „projection-

images“ werden als 16 Bit- Tiff Dateien gespeichert und stehen nun zur Rekonstruktion zur Verfügung.

2.3.1 Rekonstruktion

Aus den 16 Bit- Tiff Dateien wird zunächst mit Hilfe von Rekonstruktionsalgorithmen eine sogenannte Roh- Daten cross-section in Form einer floating- point matrix erstellt. In diesem Format sind die Absorptionswerte erfasst, es handelt sich an diesem Punkt der Rekonstruktion noch nicht um ein Bild mit unterschiedlichen Grauwerten. Im folgenden Schritt kommt der Feldkamp-Flächenstrahl-Algorithmus zum Einsatz. Dieser ist von Nöten, da bei der verwendeten Kegelstrahlgeometrie die von der Röntgenquelle emittierten Strahlen Vorder- und Rückseite des zu untersuchenden Objektes in unterschiedlichen Höhen durchdringen, beziehungsweise die Vorder- und Rückseiten nicht auf korrespondierenden Stellen des Detektors abgebildet werden. Dies geht aus der schematischen Darstellung aus Abbildung 5 hervor.

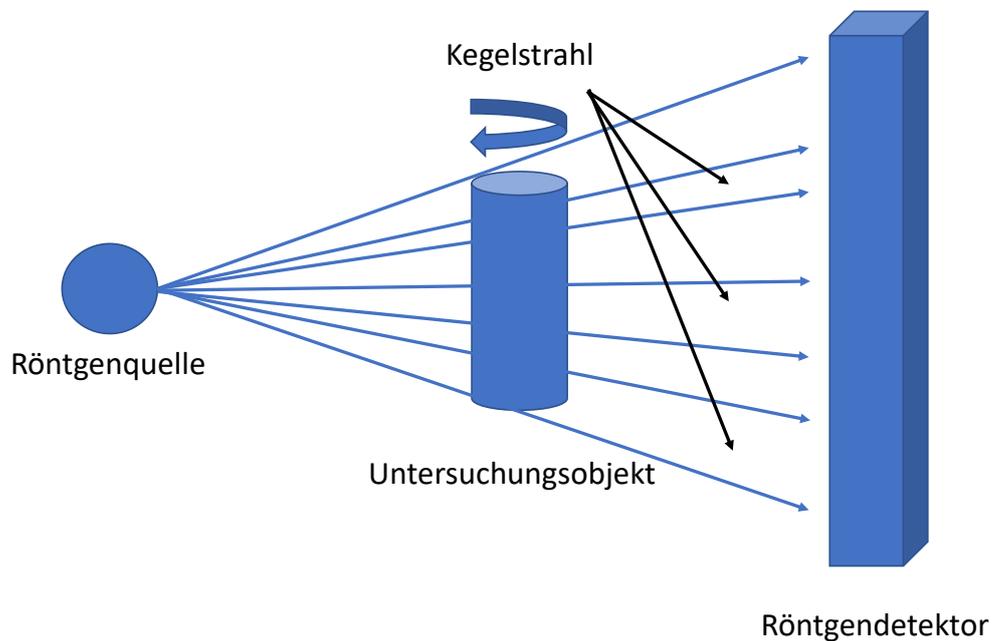


Abbildung 5: Darstellung des Strahlenganges im Mikro-CT unter Verwendung der Kegelstrahlgeometrie. Modifiziert nach (74).

Im Anschluss wird die Information aus der 16 Bit floating- point matrix in ein 8 Bit Bild mit 256 Grauwerten transformiert und im Bitmap Format gespeichert. Die Rekonstruktion wird durch eine GPU (Graphic Processor Unit) durchgeführt, nicht über die Central Processor Unit, wodurch die Rechenzeit deutlich verkürzt wird (74).

2.3.2 Bildanalyse

Zur Bildanalyse werden die Programme Data Viewer (Skyscan, Version 1.5), CT- Analyser (Skyscan, Version 1.15) und Analyze (Mayo Foundation for Medical Education and Research, Version 10.0) verwendet.

2.3.2.1 Erfassung der Gesamtgasmenge

2.3.2.1.1 Ausrichtung der Proben

Im ersten Arbeitsschritt werden die Datensätze zur Vorbereitung des weiteren Bearbeitungsvorgangs in Dataviewer geladen und ausgerichtet. Dazu wird eine der mittleren Schnittebenen jeweils in coronaler- und transaxialer Ansicht gewählt. Für die Erfassung der totalen Gasmenge wird der Femur vertikal ausgerichtet. Dazu wird in der transaxialen Ansicht eine Linie quer durch den geometrischen Schwerpunkt gelegt und parallel zum horizontalen Bildrand ausgerichtet. In coronaler Ansicht wird die Längsachse der Probe, also eine senkrechte Linie von den Femurkondylen zur distalen Knochenschnittkante, parallel zum horizontalen Bildrand ausgerichtet. Für die weitere Nutzung mit der Analysesoftware CT-Analyser werden die Daten in Form transaxialer Datensätze gespeichert. Dies ist auch in der Abbildung 6 nachzuvollziehen. Hier ist die Ausrichtung der Schnittbilder an Hand eines W4- Implantates aus der Gruppe nach 6 Wochen dargestellt. Dabei ist entgegen des Uhrzeigersinns von oben links nach unten rechts die fertig ausgerichtete coronale (A)-, transversale (B)- und sagittale (C) Schnittebene zu sehen.

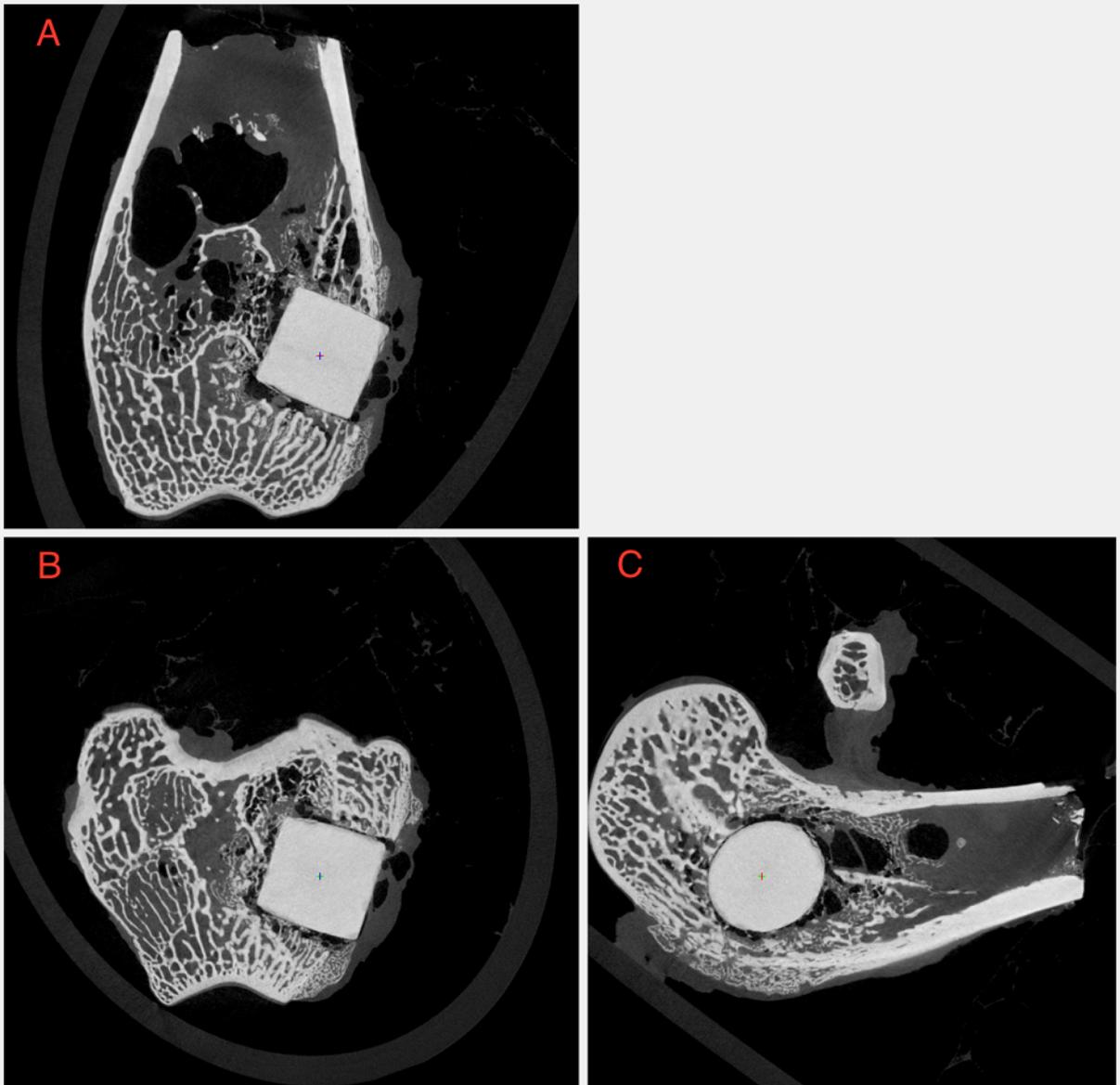


Abbildung 6: Ausrichtung der gewonnenen Schnittbilder im Programm Dataviewer anhand eines W4- Implantates aus der Gruppe nach 6 Wochen.

2.3.2.1.2 Bestimmung des Probenumfangs

Zur Bestimmung des Probenumfangs, das heißt zur Festlegung einer standardisierten Eingrenzung aller Proben für die Erfassung der totalen Gasmenge, werden die zuvor ausgerichteten, transaxialen Datensätze in CT-Analyser geladen. Die Eingrenzung erfolgt entlang der Z-Achse, dazu wird zunächst die Gasausdehnung Richtung Diaphyse in allen Proben gesichtet und die maximale Ausdehnung erfasst. Zu dieser werden 10 Schnitte als Puffer addiert, sodass sich letztendlich ein Probeumfang von 1380 Schnitten, beginnend

am proximalsten Punkt der Kortikalis der Femurkondylen, ergibt. Dies entspricht einer Probenlänge von rund 19,5 mm. Die so bearbeiteten Proben werden für den nächsten Verarbeitungsschritt gespeichert.

2.3.2.1.3 Erfassung der Region of Interest

Die Erfassung der Region of Interest wurde ebenfalls mit dem Programm CT-Analyser durchgeführt. Wie bei den vorangegangenen Arbeitsschritten werden zunächst die transaxialen Datensätze geladen. Im ersten und jedem fünften folgenden Schnitt der Probe wird nun die Spongiosa mit den entstandenen Gasblasen händisch aussegmentiert. Die äußere Begrenzung der so entstehenden ROI stellt dabei die osteale Kortikalis dar. Zwischen den händisch bearbeiteten Schnitten erfolgt eine automatische Interpolation der ausgewählten Flächen. Durch dieses Vorgehen entsprechen die Grenzen der ROI möglichst genau dem Verlauf der Kortikalis, wodurch das enthaltene Gasvolumen vollständig erfasst werden kann. Dieser Vorgang wird für alle Proben wiederholt.

2.3.2.1.4 Berechnung der Strukturparameter und entstandener Gasmenge

Die einzelnen im vorangegangenen Schritt erfassten ROI's ergeben zusammen das Volume of Interest (VOI), also das zu untersuchende Volumen. Die Erfassung der Strukturparameter erfolgt mit dem Programm CT-Analyser. Zur Erfassung der Gasmenge in der Probe wird eine 256 Werte umfassende Grauwertskala genutzt, wobei 0= schwarz und 255= weiß ist. Der Cut-off für Gas wird manuell gewählt und liegt bei allen Proben bei 0. Durch die nachfolgende Analyse kann für jede einzelne Probe das Gasvolumen erfasst werden. Exemplarisch ist dieser Vorgang in Abbildung 7 nachzuvollziehen. Hier ist in Bild A ein Nativbild vor Erfassung der Region of Interest abgebildet, in Bild B die händisch aussegmentierte ROI und rot markiert, die mittels Grauwert Cut-off erfasste Gasmenge. Durch Interpolation sämtlicher Schnittbilder wird über diesen Vorgang die Gesamtgasmenge ermittelt.

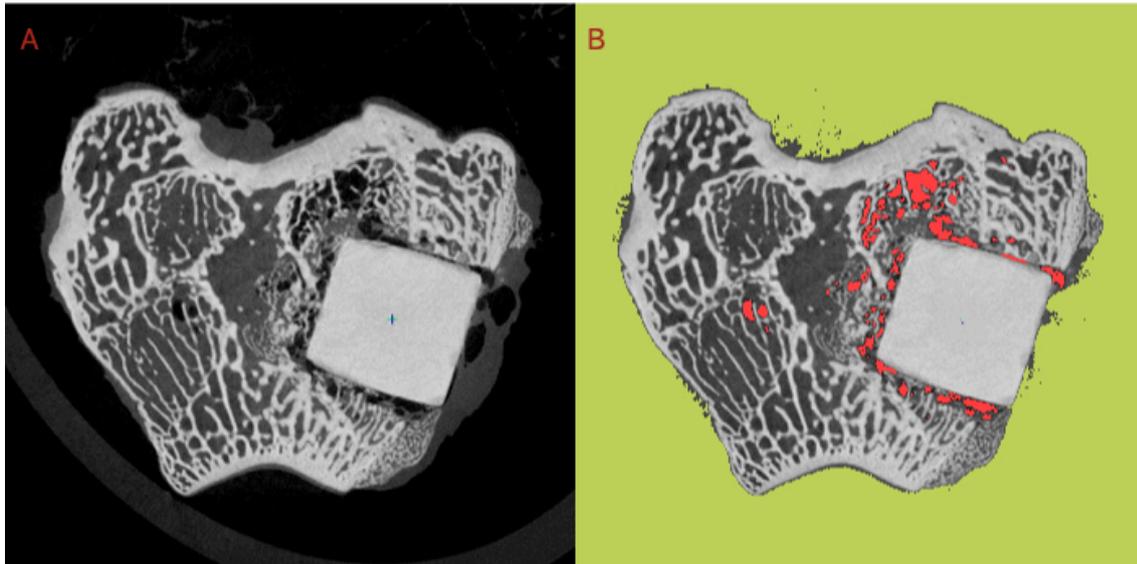


Abbildung 7: Erfassung der Gasmenge mittels Grauwert Cut-off anhand eines W4- Implantates aus der Gruppe nach 6 Wochen.

2.3.2.2 Erfassung der Implantatdegradation

2.3.2.2.1 Ausrichtung der Proben

Zur quantitativen Erfassung der Implantatdegradation werden die Proben, wie auch zuvor geschehen, im Programm Data Viewer geladen und ausgerichtet. Im Unterschied zur vorherigen Untersuchung erfolgt die Ausrichtung aber nach dem eingebrachten Implantat. Dazu wird eine Linie durch das Zentrum der Grundfläche des Implantats gelegt und diese in der transaxialen Ebene parallel zum vertikalen Bildrand ausgerichtet. Die Längsachse des Implantates, also eine Linie zwischen den Mittelpunkten von Grund- und Deckfläche des Implantates, wird in der coronalen Ansicht parallel zum vertikalen Bildrand ausgerichtet. Die so bearbeiteten Proben werden in Form transaxialer Datensätze gespeichert um für die weitere Bearbeitung zur Verfügung zu stehen.

2.3.2.2.2 Bestimmung des Probenumfangs

Zur Bestimmung des Probenumfangs werden die zuvor bearbeiteten Datensätze im Programm CT-Analyser geladen. Die Festlegung des Umfangs erfolgt dann rein optisch in transaxialer Ansicht und für jede Probe einzeln, Anfang und Ende des Umfangs stellen dabei jeweils Grund- und Deckfläche des Implantates dar.

2.3.2.2.3 Erfassung der Region of Interest

Die Festlegung der Region of Interest zur Messung der Degradation wird mit Hilfe des Programms Analyze durchgeführt. Dazu werden auch hier die bearbeiteten, transaxialen Datensätze geladen. Um die Degradation messbar zu machen wird nun in einem ersten Schritt das Implantatmaterial händisch aussegmentiert. Dieser Vorgang wird im ersten und in jedem zehnten folgenden Schnitt durchgeführt. Zwischen diesen Schnitten erfolgt eine automatische Interpolation der Flächen. So wird eine erste ROI bzw. im Hinblick auf das gesamte Implantat eine VOI erfasst, welche das gesamte Implantatmaterial ungeachtet eventuell stattgehabter Degradationsvorgänge umfasst (ROI I). In einem zweiten Schritt wird innerhalb dieser ersten ROI mittels eines individuell festgelegten Grauwertes eine zweite ROI festgelegt, welche nur Bereiche umfasst, die bereits einer Degradation unterliegen (ROI II).

2.3.2.2.4 Quantitative Erfassung der Degradation

Die beiden unter Analyze erfassten ROI's werden im Programm CT-Analyser geladen und die resultierenden VOI's subtrahiert. Daraus ergibt sich dann das jeweilige Volumen, welches bereits von der Degradation betroffen ist.

2.3.2.3 Erfassung der Knochenmenge/ Osseointegration

Für diesen Arbeitsschritt ist kein erneutes Ausrichten und Bestimmen des in die Analyse zu inkludierenden Probeumfangs von Nöten, da hier die im vorherigen Analyseschritt gewonnenen Datensätze verwendet werden können. Weiterhin wird die zuvor erstellte ROI I verwendet.

2.3.2.3.1 Quantitative Erfassung der Knochenmenge

Zur Erfassung der Knochenmenge wird im Programm CT-Analyser die ROI I geladen. Im Rahmen der Analyse wird erneut mittels Grauwertbestimmung ein Cut-off für neu gebildeten Knochen in jeweils ringförmigen ROI's in Abständen von 100, 200, 400 und 1000 μm um die ROI I bestimmt. Dies geschieht automatisch unter Anwendung entsprechender Analyse-Algorithmen im Rahmen einer lokal adaptierenden Schwellenwertbestimmung. Die entsprechenden Arbeitsschritte sind in der folgenden Abbildung exemplarisch dargestellt. In Abbildung 8 A ist dabei das Implantat in der Transversalebene zu sehen. In Abbildung 8 B wurde das Implantat händisch im Programm Analyse als ROI 1 aussegmentiert. In CT- Analyser werden dann rund um diese ROI 1 mittels entsprechender Algorithmen ringförmige ROI's um das Implantatmaterial gebildet, welche dann automatisch zu VOI's zusammengesetzt und mittels Grau- Wert Cut- off hinsichtlich ihres Knochen- und auch Gasgehaltes untersucht werden. Dabei sind von Abbildung 8 C bis F ROI's mit Radien von 100, 200, 400 und 1000 μm , ausgehend von der Implantataußengrenze, zu sehen.

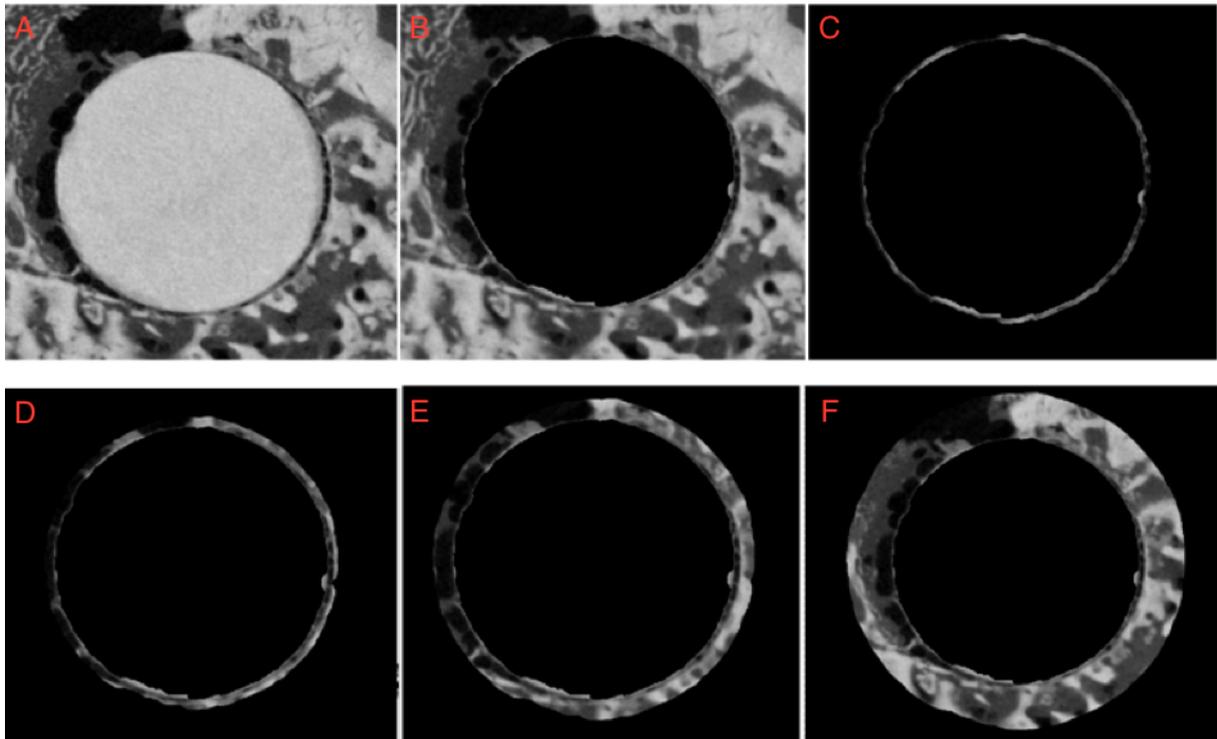


Abbildung 8: Bildung kreisförmiger ROI's um das Implantatmaterial (Exemplare der W4- Implantate aus der Gruppe nach 6 Wochen)

2.3.2.4 Erfassung der Gasbildung in unmittelbarer Implantatnähe

Neben der totalen Gasmenge in der Probe soll auch die Gasmenge unmittelbar um das Implantat erfasst werden. Dazu werden, ähnlich wie im vorherigen Punkt, die bereits ausgerichteten Datensätze und die bereits zuvor definierte ROI I verwendet. Zur quantitativen Bestimmung der Gasmenge wird auch hier ein Grauwert Cut-off für Gas bestimmt und mit Hilfe der Analyse-Algorithmen, analog zum vorherigen Schritt, ROI's in Abständen von 100, 200, 400 und 1000 μm bzw. 0,1; 0,2; 0,4 und 1,0 mm um die ROI I bestimmt. Innerhalb der aus diesen ROI's resultierenden VOIs wird dann das Gasvolumen bestimmt. Dabei beinhaltet VOI 1 einen Abstand von 0,1 mm um das Implantatmaterial, VOI 2 einen Abstand von 0,2 mm, VOI 3 einen Abstand von 0,4 mm und VOI 4 einen Abstand von 1,0 mm um das Implantatmaterial. Weiterhin werden durch Dateninterpolation die virtuellen VOIs A bis D erzeugt, die ebenfalls hohlzylinderartig um das Implantat angeordnet sind. Hier allerdings beinhaltet das nächst größere VOI das vorherige nicht. Jedes Volume of interest stellt damit einen separaten, ringförmig um das Implantat angeordneten Hohlzylinder dar. VOI A hat dabei einen Außenradius von 0,1mm, VOI B von 0,2mm, VOI C von 0,4mm und VOI D von 1,0mm.

2.4 Statistische Auswertung

Die Analysen der durch die oben ausgeführten Schritte gewonnenen Daten und die Erstellung entsprechender Grafiken werden allesamt unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS® in den Versionen 22.0 und 23.0 (IBM®, Armonk, Westchester County, USA) durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgt hierbei mittels der Prozedur „Mixed“, einer Form der linearen Regression. Grund hierfür ist vornehmlich, dass die Annahme der Varianzhomogenität, Grundvoraussetzung für die Anwendung einer ANOVA, im vorliegenden Datenmaterial nicht erfüllt wird. Zur Prüfung auf Varianzhomogenität wird neben der Betrachtung der Daten, der Levene- Test genutzt. Weiterhin ermöglicht die Anwendung der Prozedur „Mixed“ das gleichzeitige Erfassen zufälliger und fester Effekte. Vor Durchführung der Prozedur „Mixed“ werden im Rahmen der explorativen Datenanalyse sowohl der Kolmogorov-Smirnov-, als auch der Shapiro-Wilk-Test, zur Überprüfung auf Normalverteilung durchgeführt. Weiterhin werden die Residuen in einem klassischen und einem trendbereinigtem Q-Q Diagramm aufgetragen. Sämtliche Ergebnisse der Berechnungen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Auf Grund der kleinen Fallzahl und des explorativem Charakters der Studie erfolgte keine Anpassung bzw. Nachkorrektur der p-Werte.

Zum Vergleich aller erfassten Faktoren untereinander und im zeitlichen Verlauf sowie zur Erfassung und Bewertung von Interaktionen werden post- hoc paarweise Vergleiche durchgeführt.

Um einen Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern feststellen und aufzeigen zu können, wird weiterhin eine nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt stets in der Form Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (MW \pm SEM) bzw., im Falle der Korrelationsanalyse als Korrelationskoeffizient und p- Wert (r_s , p). Werden zur Analyse logarithmierte Daten verwendet, so werden die Ergebnisse als zurücktransformierte Mittelwerte, also in Form des geometrischen Mittelwertes, angegeben. Das bei allen Angaben zu Grunde liegende Signifikanzniveau liegt bei $p < 0,05$. Weiterhin kommen bei der linearen Darstellung der untersuchten Parameter, aufgeteilt nach Standzeit, geschätzte Randmittel zum Einsatz. Geschätzte Randmittel berücksichtigen abweichende Fallzahlen beim Vergleich mehrerer Gruppen und können daher einen besserer Parameter für den tatsächlichen Mittelwert einer Population darstellen.

III Ergebnisse

Bereits bei der Durchsicht der angefertigten Schnittbilder sind, ohne jegliche Analysen, deutliche Unterschiede hinsichtlich der Gasbildung und der Struktur des jeweils verbliebenen Implantatmaterials zwischen den einzelnen Implantatgruppen auszumachen. Gut erkennbar ist dies auch an Hand der Abbildung 9. Besonders deutlich wird in dieser Abbildung die, im Vergleich zu den übrigen Materialien, weit fortgeschrittene Degradation des Magnesium-Hydroxylapatit Komposits mit einem Verlust der strukturellen Integrität bereits nach 6 Wochen. Bedingt dadurch kann das Magnesium-Hydroxylapatit Komposit vielen der unten angeführten Analyseschritte nicht zugeführt werden. Diese Eindrücke bestätigen sich durch die durchgeführten Untersuchungen. Im Folgenden werden die Ergebnisse nach Parameter getrennt aufgeführt und verglichen.

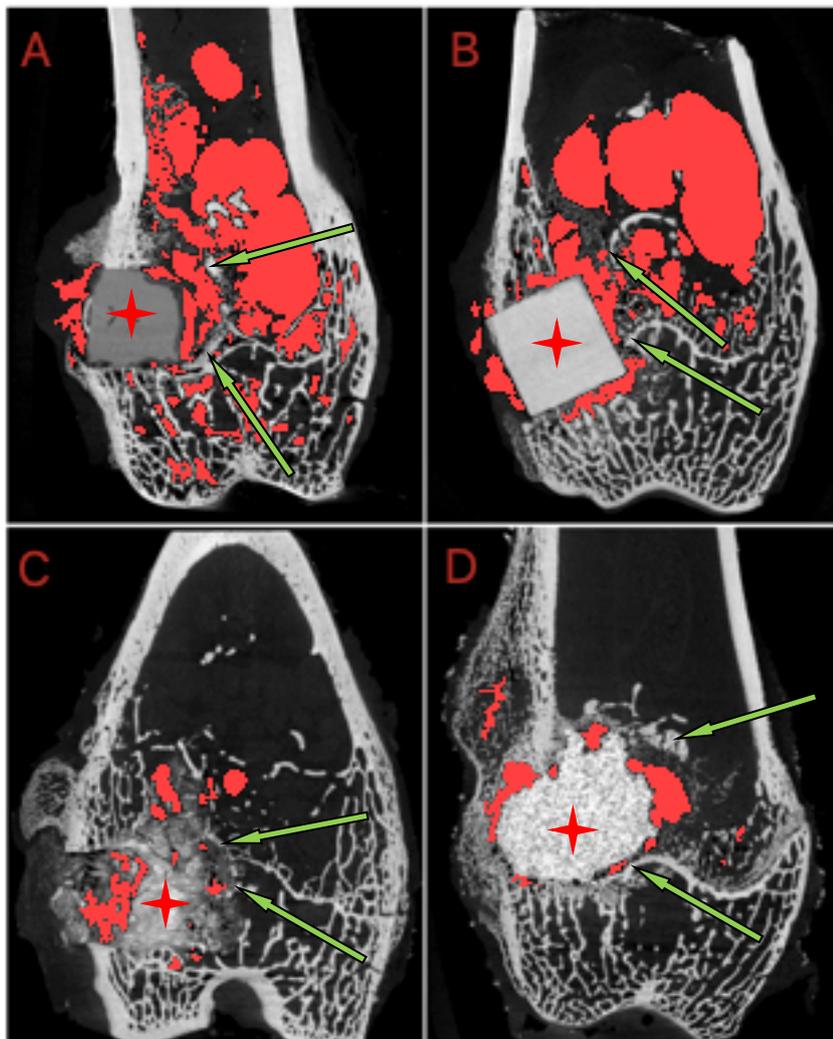


Abbildung 9: Implantate aus der Gruppe nach 6 Wochen Beobachtungszeit. Bild A: reines Magnesium, Bild B: W4, Bild C: MgHA, Bild D: MgCPC. Roter Stern: Implantatmaterialien, rote Fläche: Gasansammlung, grüner Pfeil: Knochenmaterial in Implantatumgebung

3.1 Gasmenge

3.1.1 Gesamtgasmenge, absolut, standzeitunabhängig

In diese Messung sind sämtliche verwendete Implantatmaterialien, also reines Magnesium (Mg), Legat W4 (W4), das Kompositmaterial (MgHA) und der MagnesiumCPC (MgCPC) inkludiert.

Dabei erfolgt zunächst ein Vergleich der unterschiedlichen Implantate hinsichtlich der gebildeten Gasmenge in mm^3 ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Standzeiten. Zur Anwendung kommt hier die unter Punkt 2.3.2.1.1 erzeugte VOI. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede, welche den eingangs erwähnten Ersteindruck bestätigten. Alle erhobenen Werte der deskriptiven Statistik zu diesem Parameter sind in Tabelle 9 (Anhang) aufgeführt.

Die mit Abstand größte Gasmenge kann bei den Proben mit reinen Magnesiumimplantaten beobachtet werden ($708,121\text{mm}^3 \pm 343,750\text{mm}^3$). Gefolgt werden die Magnesiumimplantate von W4, welches eine signifikant kleinere Gasmenge zeigt als das reine Material ($298,192\text{ mm}^3 \pm 94,868\text{ mm}^3$; $p=0,017$). Einen ebenfalls signifikanten und wesentlich größeren Unterschied ergibt sich zwischen W4 und dem untersuchten MgHA ($62,713\text{mm}^3 \pm 56,042\text{mm}^3$; $p=0,016$). Die deutlich geringste Gasbildung, mit nochmals signifikantem Unterschied zu dem MgHA, kann bei dem verwendeten MgCPC beobachtet werden ($26,015\text{mm}^3 \pm 25,631\text{mm}^3$; $p=0,033$).

Das bedeutet zusammengefasst, dass zwischen den einzelnen Implantatgruppen deutliche Unterschiede bezüglich der gebildeten Gasmenge existieren. Dabei kann folgende Rangfolge erstellt werden: Gasmenge Mg > W4 > MgHA > MgCPC. Dies geht auch aus der Abbildung 10 hervor, in der die zu Grunde liegenden Messdaten aufgeführt sind.

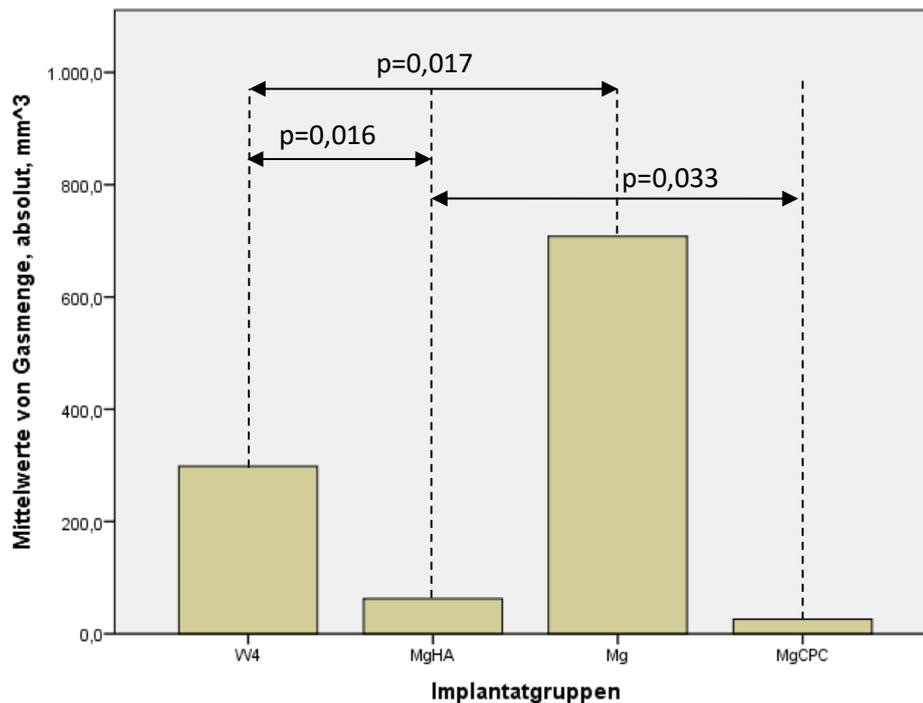


Abbildung 10: Parameter Gesamtgasmenge, absolut, mm³. Gasmenge der Gruppen W4, Komposit (MgHA), reines Magnesium (Mg) und Magnesiumzement (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.

3.1.2 Gesamtgasmenge, absolut, standzeitabhängig

Hierbei wird zum einen die Gasmenge der Implantatarten innerhalb einer Standzeitgruppe (z.B. innerhalb der Gruppe mit einer Beobachtungszeit von 6 Wochen), zum anderen die Gasmenge unterteilt nach Implantatart in Abhängigkeit von der Standzeit, untersucht und verglichen. Hierbei ergeben sich in Ergänzung zu der vorangegangenen Berechnung folgende Ergebnisse.

Betrachtet und vergleicht man zunächst die Gasmenge rund um die einzelnen Implantatarten in Abhängigkeit von der Standzeit, so fällt bei dem verwendeten MgHA auf, dass die Gasmenge nach 6 Wochen ($107,685\text{mm}^3 \pm 19,701\text{mm}^3$) signifikant größer ist, als die nach 12 Wochen ($17,741\text{mm}^3 \pm 9,778\text{mm}^3$; $p=0,012$). Für die übrigen Materialien lassen sich zunächst keine entsprechenden signifikanten Unterschiede feststellen.

Bei Betrachtung und Vergleich der einzelnen Implantate innerhalb der Gruppe nach 6 Wochen hinsichtlich ihrer Gasbildung ist ein signifikanter Unterschied zwischen MgHA ($107,685\text{mm}^3 \pm 19,701\text{mm}^3$) und MgCPC ($45,095\text{mm}^3 \pm 14,489\text{mm}^3$; $p=0,046$) festzustellen. Die innerhalb von 6 Wochen gebildete Gasmenge um den MagnesiumCPC ist also signifikant kleiner als die um das MgHA. Innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes

lassen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Materialgruppen feststellen (siehe Abbildung 11). Für die Gruppe nach 6 Wochen gilt:

1. Gasmenge MgHA > MgCPC

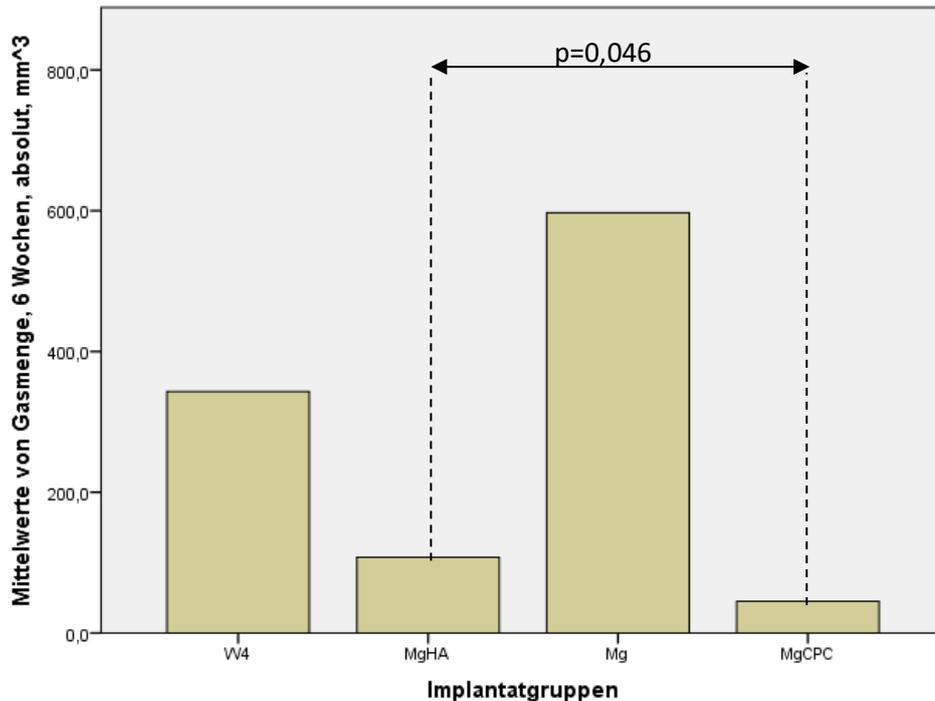


Abbildung 11: Parameter Gesamtgasmenge, absolut, mm³, standzeitabhängig. Gasmenge der Gruppen W4, Komposit (MgHA), reines Magnesium (Mg) und Magnesiumzement (MgCPC) über 6 Wochen mit Signifikanzen.

Innerhalb der Gruppe nach 12 Wochen (siehe Abbildung 12) zeigt sich dann eine signifikant höhere Gasmenge bei W4 ($264,530 \text{ mm}^3 \pm 20,580 \text{ mm}^3$) im Vergleich zum MgCPC ($10,752 \text{ mm}^3 \pm 2,405 \text{ mm}^3$; $p=0,001$) und zum MgHA ($17,741 \text{ mm}^3 \pm 9,778 \text{ mm}^3$; $p<0,001$). Weiterhin zeigt sich bei dem implantiertem MgHA ($17,741 \text{ mm}^3 \pm 9,778 \text{ mm}^3$) signifikant ($p=0,030$) weniger Gas als bei reinem Magnesium ($856,179 \text{ mm}^3 \pm 150,556 \text{ mm}^3$). Auch ist in dieser Gruppe zwischen reinem Magnesium ($856,179 \text{ mm}^3 \pm 150,556 \text{ mm}^3$) und dem eingebrachten MagnesiumCPC ($10,752 \text{ mm}^3 \pm 2,405 \text{ mm}^3$; $p=0,030$) ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (siehe Abbildung 12). Die Werte für reines Magnesium und W4 unterscheiden sich nicht signifikant. Für die Gruppe nach 12 Wochen lassen sich also folgende Aussagen ableiten:

1. Gasmenge W4 > MgCPC und MgHA
2. Gasmenge Mg > MgCPC und MgHA

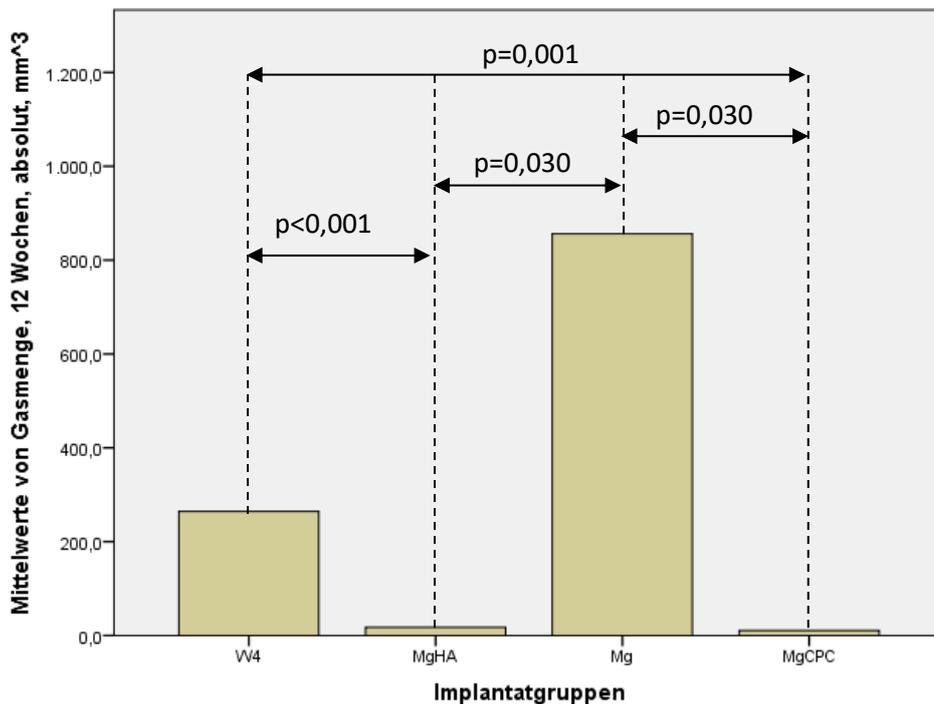


Abbildung 12: Parameter Gesamtgasmenge, absolut, mm³, standzeitabhängig. Gasmenge der Gruppen W4, Komposit (MgHA), reines Magnesium (Mg) und Magnesiumzement (MgCPC) über 12 Wochen mit Signifikanzen.

Die Berechnungen bestätigen und präzisieren dementsprechend die zuvor gemachten Angaben.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse, unter Zusammenschau mit dem in Abbildung 12 angeführten Balkendiagramm, fällt auf, dass trotz der großen Mittelwertdifferenz der Gasbildung bei W4 und reinem Magnesium innerhalb der Gruppe nach 12 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Materialien festzustellen ist. Grund hierfür ist die große Streubreite der einzelnen Werte bei gleichzeitig relativ kleiner Fallzahl (n=3 bei Magnesium und n=4 bei W4) innerhalb der zu untersuchenden Gruppen. Die Lösung bringt hier eine Logarithmierung der Daten.

Die nachfolgend durchgeführte Analyse zeigt, dass die in der Magnesiumgruppe gebildete Gasmenge (829,396 mm³±1,197 mm³) signifikant größer ist, als die bei W4 (262,080 mm³±1,083 mm³; p=0,012). Also ergibt sich:

3. Gasmenge Mg > W4

3.1.3 Gasmenge, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig

Für diese Analyse wird, wie zuvor beschrieben, das Volume of interest (VOI) als Hohlzylinder mit unterschiedlichem Außenradius bei gleichbleibendem Innenradius, welcher den Außengrenzen des Implantatmaterials entspricht, definiert. Die Gasmenge wird hierbei zum einen absolut, in mm^3 und zum anderen prozentual erfasst. Die prozentuale Angabe ist insofern aussagekräftiger, da die Außengrenzen der jeweiligen Implantate ungleich sind und damit auch das Volumen der jeweiligen VOI's. Zum Vergleich sind beide Wertegruppen im Anschluss dargestellt.

In diese Analyse sind keine Daten aus der MgHA Gruppe eingeflossen, da die Fragmentation des Materials keine Erfassung in ROI's bzw. VOI's und damit keine Inkludierung in das angewendete Messverfahren ermöglichte.

Untersucht und verglichen wird, wie bereits unter 3.1.1, die entstandene Gasmenge innerhalb der Implantatgruppen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Standzeiten. Innerhalb der ersten VOI mit einem Radius von 0,1 mm zeigen sich hinsichtlich der Gasmenge in mm^3 ganz ähnliche Ergebnisse wie bei der Analyse unter Punkt 3.1.1. Die Gasmenge rund um die W4 Implantate ($0,645 \text{ mm}^3 \pm 0,424 \text{ mm}^3$) ist signifikant geringer als die bei reinem Magnesium ($1,318 \text{ mm}^3 \pm 0,686$; $p=0,014 \text{ mm}^3$). Die gebildete Gasmenge in den mit MgCPC bestückten Implantaten ($0,269 \text{ mm}^3 \pm 0,203 \text{ mm}^3$) ist ebenfalls signifikant kleiner ($p<0,001$) als bei reinem Mg. Die Werte von W4 und MgCPC unterscheiden sich nicht signifikant, es deutet sich allerdings an, dass sich in der Umgebung des MgCPC eine geringere Gasmenge findet, als um W4. Die erhobenen Messwerte der korrespondierenden Deskriptivstatistik sind in der Tabelle 10 (Anhang) angeführt. Zusammengefasst bedeutet das:

1. Gasmenge VOI 1, absolut: Mg > W4
2. Gasmenge VOI 1, absolut: Mg > MgCPC

Die Berechnungen mit zu Grunde liegenden Prozentangaben bestätigen diese Ergebnisse (siehe dazu auch Abbildung 13 und Tabelle 11 (Anhang)). Auch hier ist die Gasbildung rund um die W4 Implantate ($11,764\% \pm 7,761\%$) signifikant geringer als bei den Mg Implantaten ($22,967\% \pm 12,210\%$; $p=0,021$). Ebenfalls bestätigt werden kann die signifikant ($p=0,001$) geringere Gasentstehung bei MgCPC ($4,224\% \pm 3,317\%$) im Vergleich zum reinen Mg. Der Unterschied zwischen W4 und MgCPC ist auch bei den prozentualen Werten nicht signifikant, die Tendenz einer geringeren Gasmenge bei implantiertem MgCPC setzt sich allerdings fort. Es ergibt sich also:

1. Gasmenge VOI 1, prozentual: $Mg > W4$
2. Gasmenge VOI 1, prozentual: $Mg > MgCPC$

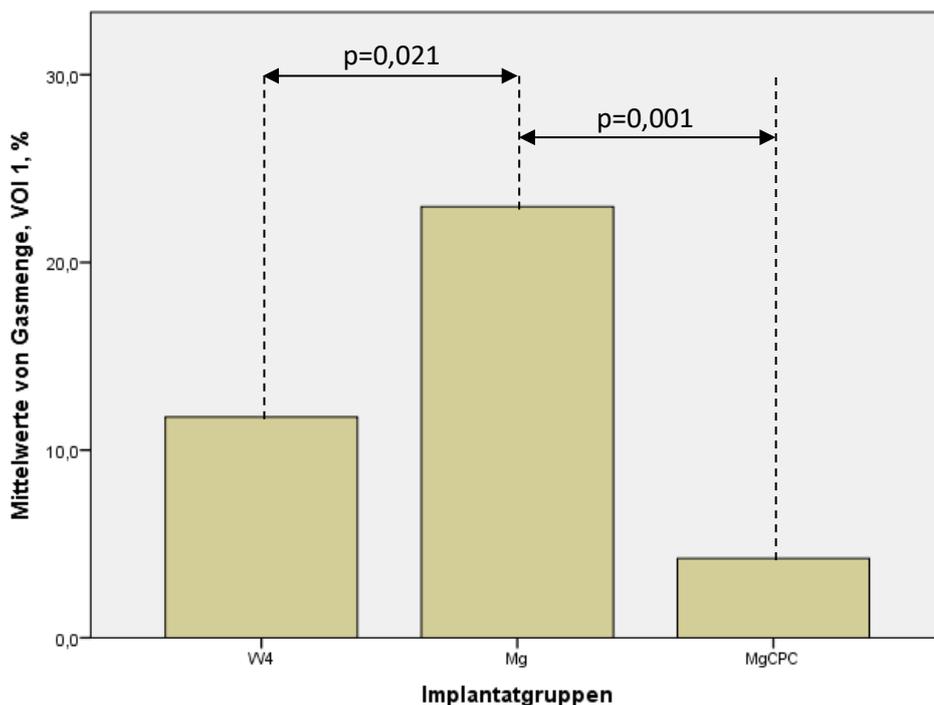


Abbildung 13: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.

In der nächsten Analyse werden die Daten aus der Messung innerhalb eines VOIs mit einem Radius von 0,2 mm um die Implantatgrenze verwendet. Dieser Datensatz beinhaltet auch die Werte aus dem zuvor analysierten VOI mit einem Radius von 0,1 mm um das Implantat. Die Daten mit der zu Grunde liegenden Einheit mm^3 zeigen erwartungsgemäß ähnliche Mengenverhältnisse bezüglich der entstandenen Gasmenge wie in dem zuvor beschriebenen, kleineren Volume of interest. Auch hier ist das bei den W4- Implantaten gebildete Gasvolumen ($1,912 \text{ mm}^3 \pm 1,128 \text{ mm}^3$) signifikant kleiner als das bei den Mg- Implantaten ($3,253 \text{ mm}^3 \pm 1,580 \text{ mm}^3$; $p=0,041$). Auch der MagnesiumCPC zeigt weiterhin eine deutlich geringere Gasmenge ($1,021 \text{ mm}^3 \pm 0,724 \text{ mm}^3$; $p<0,001$) als das reine Magnesium. Die Differenz zwischen W4 und MagnesiumCPC bleibt weiterhin nicht signifikant.

Die entsprechende Deskriptivstatistik ist in Tabelle 12 (Anhang) angeführt. Für die absoluten Werte in VOI 2 lässt sich also zusammenfassen:

1. Gasmenge VOI 2, absolut: $\text{Mg} > \text{W4}$
2. Gasmenge VOI 2, absolut: $\text{Mg} > \text{MgCPC}$

Bei den analysierten Prozentwerten zeigt sich in dieser VOI ein Unterschied zur VOI 1 und auch zu den Werten im Kubikmillimeterbereich. Dies wird besonders bei dem Vergleich von Abbildung 13 und Abbildung 14 ersichtlich. Hier ist allein der Unterschied zwischen dem MgCPC ($8,228\% \pm 5,716\%$) und dem reinen Magnesium ($28,497\% \pm 10,040\%$) signifikant ($p<0,001$).

Die entsprechenden Werte der Deskriptivstatistik sind in Tabelle 13 (Anhang) dargestellt. Für VOI 2 lässt sich daher feststellen:

1. Gasmenge VOI 2, prozentual: $\text{Mg} > \text{MgCPC}$

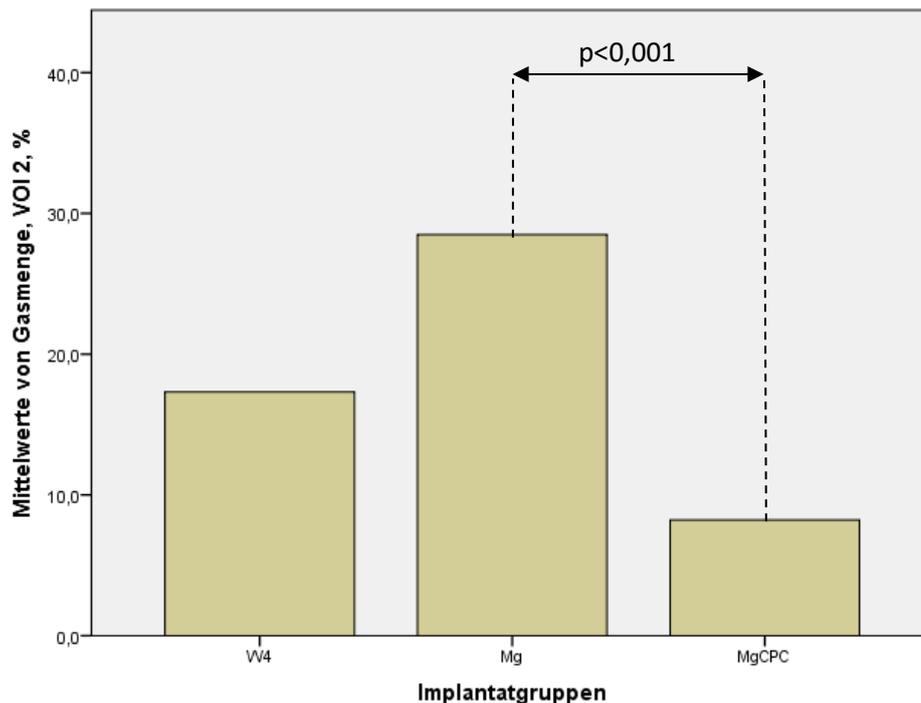


Abbildung 14: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.

Dieses Ergebnis setzt sich in der Betrachtung der Messwerte in dem VOI mit einem Radius von 0,4 mm vom Implantatrand, dem VOI 3, fort. Hier sind ebenfalls alle zuvor erfassten Werte eingeschlossen. Bei der Analyse der absoluten Werte (siehe Tabelle 14 (Anhang)) ist hier der Wert für reines Magnesium ($6,697 \text{ mm}^3 \pm 3,123 \text{ mm}^3$) weiterhin signifikant größer als der für den MagnesiumCPC ($2,387 \text{ mm}^3 \pm 1,817 \text{ mm}^3$; $p=0,001$). Der Trend für die übrigen Werte aus den vorangegangenen Analysen setzt sich fort.

1. Gasmenge VOI 3, absolut: Mg > MgCPC

Die Untersuchung der Prozentwerte bestätigt die vorherigen Werte (Abbildung 15 und Deskriptivstatistik in Tabelle 15 (Anhang)). Auch hier ist die um die Mg-Implantate gebildete Gasmenge ($29,111\% \pm 13,767\%$) signifikant größer, als die um den eingebrachten MagnesiumCPC ($9,708\% \pm 7,114\%$; $p < 0,001$).

1. Gasmenge VOI 3, prozentual: Mg > MgCPC

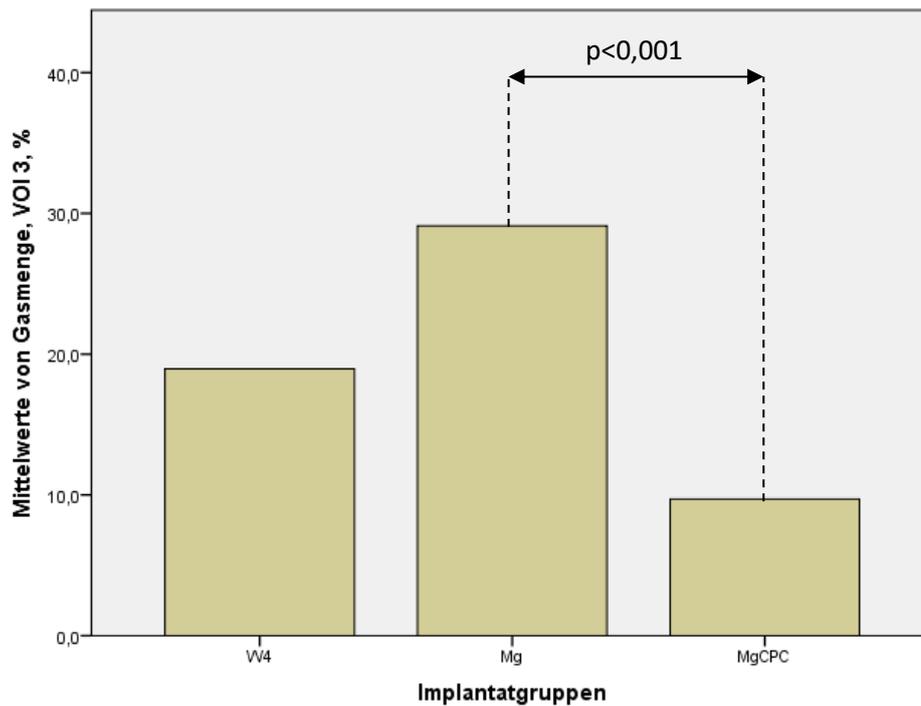


Abbildung 15: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.

Das letzte betrachtete Volume of interest, das VOI 4, erstreckt sich über einen Radius von 1,0 mm ab Implantatgrenze und beinhaltet somit alle erhobenen Messwerte. Für die absoluten Werte ist auch hier allein der Unterschied zwischen Mg ($13,891 \text{ mm}^3 \pm 6,737 \text{ mm}^3$) und MgCPC ($4,797 \text{ mm}^3 \pm 3,773 \text{ mm}^3$) signifikant ($p=0,006$) (Deskriptivstatistik siehe Tabelle 9 (Anhang)). Für VOI für gilt also ebenfalls:

1. Gasmenge VOI 4, absolut: Mg > MgCPC

Im Prozentbereich ist zusätzlich die Gasmenge um W4 ($15,832\% \pm 5,856\%$) signifikant größer als um den MgCPC ($7,358\% \pm 5,773\%$; $p=0,046$). Der Unterschied für Mg ($22,272\% \pm 10,984\%$) und MgCPC bleibt weiterhin signifikant ($p=0,006$), die entsprechenden Wertebereiche dazu sind in Abbildung 16 dargestellt, außerdem finden sich in Tabelle 17 (Anhang) die zu der Analyse ermittelten Werte. Für die prozentualen Werte in VOI 4 lässt sich zusammenfassen:

1. Gasmenge VOI 4, prozentual: Mg > MgCPC
2. Gasmenge VOI 4, prozentual: W4 > MgCPC

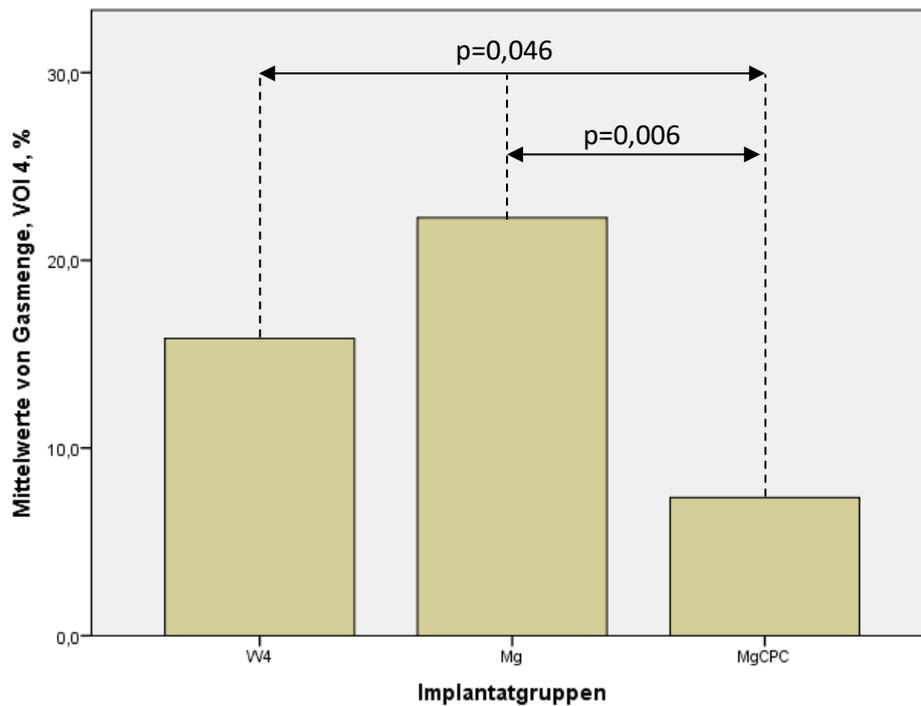


Abbildung 16: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.

Zusammenfassend lässt sich zu dieser Messreihe also feststellen, dass sich die Ergebnisse aus Punkt 3.1.1 bestätigen. Reines Magnesium zeigt die mit Abstand größte Gasmenge, das Legat W4 und der getestete MagnesiumCPC rangieren hinsichtlich des Gasvolumens auf einem deutlich niedrigeren Niveau. Der MagnesiumCPC wiederum scheint gegenüber W4 eine geringere Gasbildung zu verursachen, wenngleich sich dies nicht mittels signifikanter Werte untermauern lässt.

Betrachtet man die erfassten Mittelwerte aus den Prozentangaben über alle VOIs hinweg, so lässt sich interpolieren, dass das Gros des erfassten Gases bei allen Implantatmaterialien in den Bereichen zwischen dem 0,2 mm- und 04 mm Radius zu finden ist. In der ersten erfassten und in der zuletzt erfassten VOI sind die Prozentwerte niedriger.

3.1.4 Gasmenge, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitabhängig

Ähnlich wie unter Punkt 3.1.2 werden hier die bereits in der vorangegangenen Analyse betrachteten Messwerte verwendet. Es erfolgt nun zum einen die Betrachtung der Unterschiede zwischen beiden Standzeiten innerhalb einer Implantatgruppe, das heißt zum Bei-

spiel Gasmenge bei reinem Magnesium nach 6 Wochen vs. Gasmenge bei reinem Magnesium nach 12 Wochen. Zum anderen der Vergleich der einzelnen Implantatgruppen innerhalb jeweils einer Standzeitgruppe, also beispielsweise Vergleich von reinem Magnesium, W4 und MagnesiumCPC innerhalb der Gruppe nach 6 Wochen Standzeit. Dieser Analyseschritt verwendet die gleichen Daten wie der vorherige.

Im ersten Volume of interest, mit einem Radius von 0,1 mm gemessen von der Implantataußengrenze, zeigt sich für absolute Werte eine signifikante Zunahme der beobachteten Gasmenge über den Beobachtungszeitraum für reines Magnesium. So ist das Gasvolumen in der Gruppe nach 6 Wochen Standzeit ($0,800 \text{ mm}^3 \pm 0,254 \text{ mm}^3$) signifikant kleiner, als das in der Gruppe nach 12 Wochen Standzeit ($1,902 \text{ mm}^3 \pm 0,208 \text{ mm}^3$; $p=0,026$) (siehe Abbildung 17).

Hier gilt also:

1. Gasmenge VOI 1, absolut: Mg 6 Wochen < Mg 12 Wochen

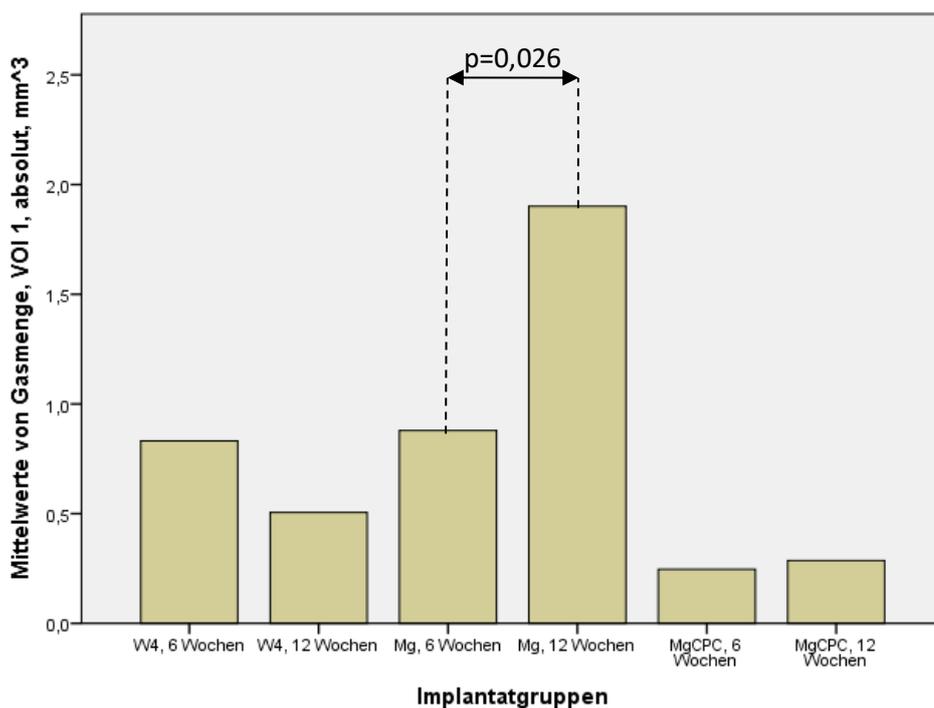


Abbildung 17: Parameter Gasmenge, absolut, mm^3 , im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

Beim Vergleich der einzelnen Implantatgruppen zu den jeweiligen Erfassungspunkten, ist nach 6 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Materialien statistisch nachweisbar (siehe Abbildung 18).

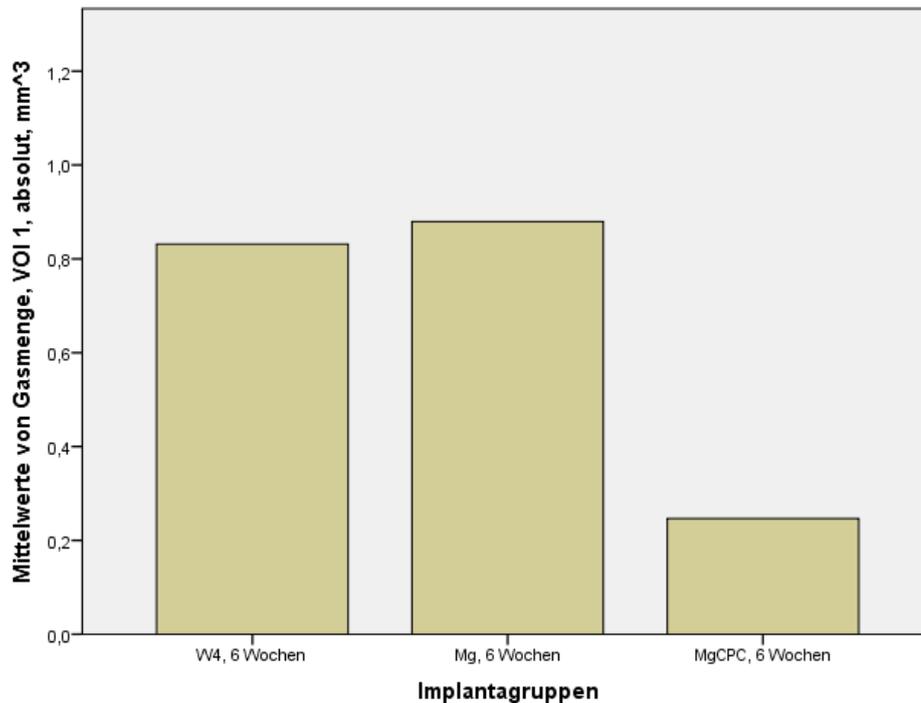


Abbildung 18: Parameter Gasmenge, absolut, mm³, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.

Nach 12 Wochen zeigt sich wieder das bereits bekannte Mengenverhältnis. So ist die bei reinem Magnesium erfasste Gasmenge ($1,902 \text{ mm}^3 \pm 0,208 \text{ mm}^3$) deutlich größer, als bei W4 ($0,506 \text{ mm}^3 \pm 0,189 \text{ mm}^3$; $p=0,005$) und bei dem MgCPC ($0,286 \text{ mm}^3 \pm 0,105 \text{ mm}^3$; $p=0,006$) (siehe Abbildung 19).

Für die Betrachtung der absoluten Werte in der Gruppe nach 12 Wochen lässt sich also zusammenfassen:

1. Gasmenge VOI 1, absolut: 12 Wochen, Mg > W4
2. Gasmenge VOI 1, absolut: 12 Wochen, Mg > MgCPC

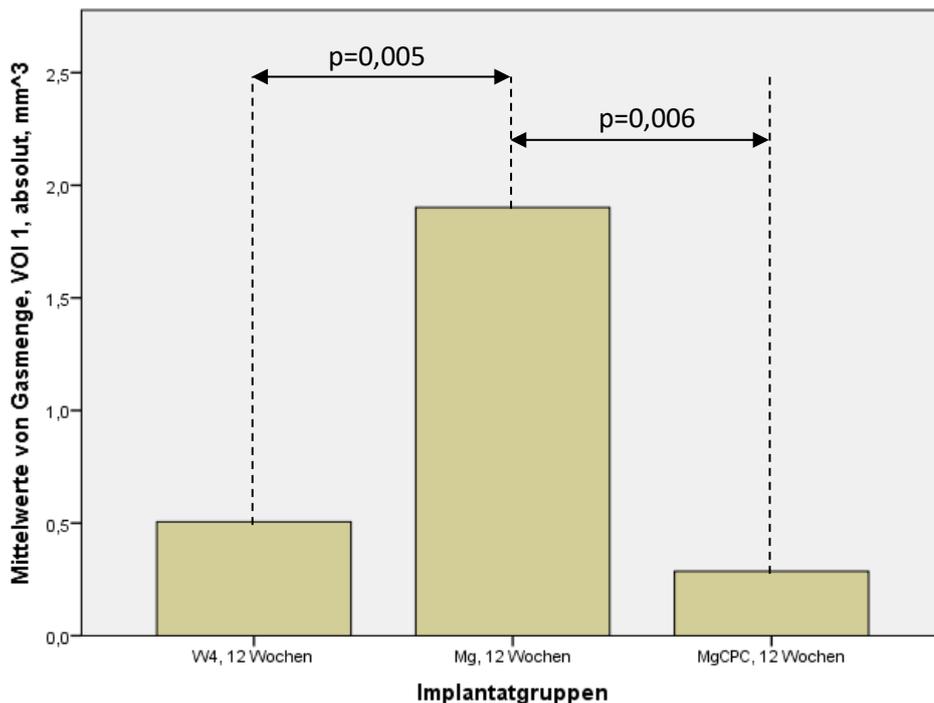


Abbildung 19: Parameter Gasmenge, absolut, mm³, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.

Dies wird auch durch Untersuchung der ermittelten Prozentwerte bestätigt. Siehe dazu auch Abbildung 20. Hier ist ebenfalls eine signifikante Zunahme der Gasmenge vom Messpunkt nach 6 Wochen (15,056%±4,149%) zum Messpunkt nach 12 Wochen (33,515%±4,160%; p= 0,027) bei reinem Magnesium zu verzeichnen. Es gilt also:

1. Gasmenge VOI 1, prozentual: Mg 6 Wochen < Mg 12 Wochen

Im Vergleich der Implantatgruppen getrennt nach Standzeit, zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Materialien nach 6 Wochen Beobachtungszeit. In der Gruppe mit einer Standzeit von 12 Wochen sticht erneut reines Magnesium hinsichtlich der gebildeten Gasmenge (33,515%±4,160%) heraus. Jeweils signifikant geringer ist der Gasanteil bei W4 (9,177%±3,423%; p= 0,009) und bei dem verwendeten MgCPC (4,698%±1,786%; p= 0,010). Analog zu den absoluten Werten kann man also auch hier zusammenfassen:

1. Gasmenge VOI 1, prozentual: 12 Wochen, Mg > W4
2. Gasmenge VOI 1, prozentual: 12 Wochen, Mg > MgCPC

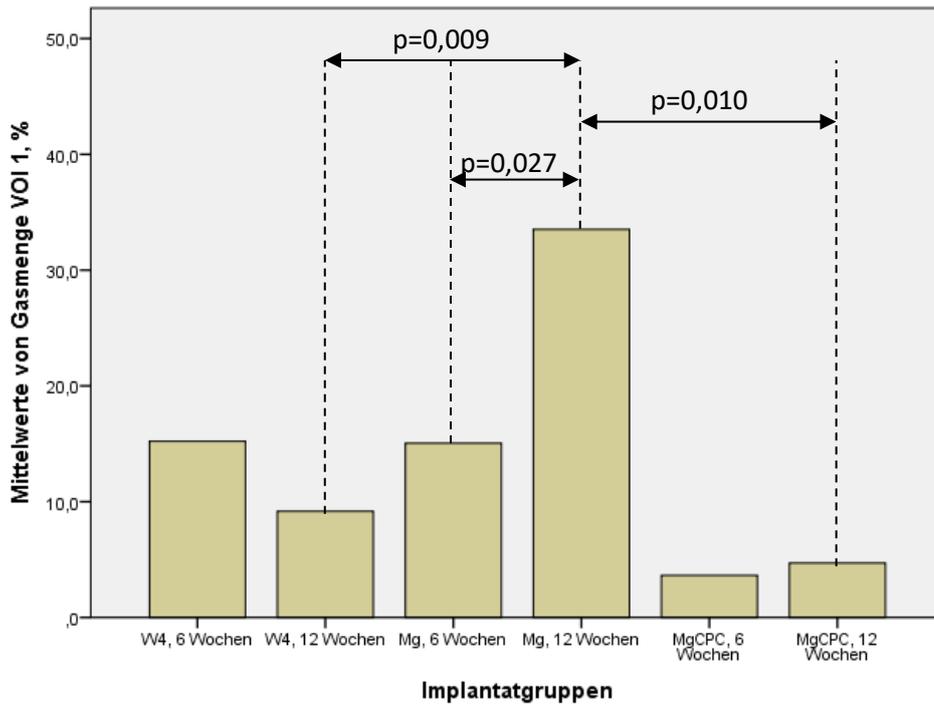


Abbildung 20: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

In dem zweiten analysierten Volume of interest (Radius: 0,2 mm ab Implantatgrenze) setzt sich, gemessen in mm^3 , der Trend der Gasmengenzunahme über den Beobachtungszeitraum bei reinem Magnesium fort. Nach 12 Wochen ist signifikant mehr Gas ($4,645 \text{ mm}^3 \pm 0,292 \text{ mm}^3$) feststellbar, als nach 6 Wochen ($2,209 \text{ mm}^3 \pm 0,598 \text{ mm}^3$; $p=0,019$) (siehe Abbildung 21). Das heißt:

1. Gasmenge VOI 2, absolut: Magnesium 6 Wochen < Magnesium 12 Wochen

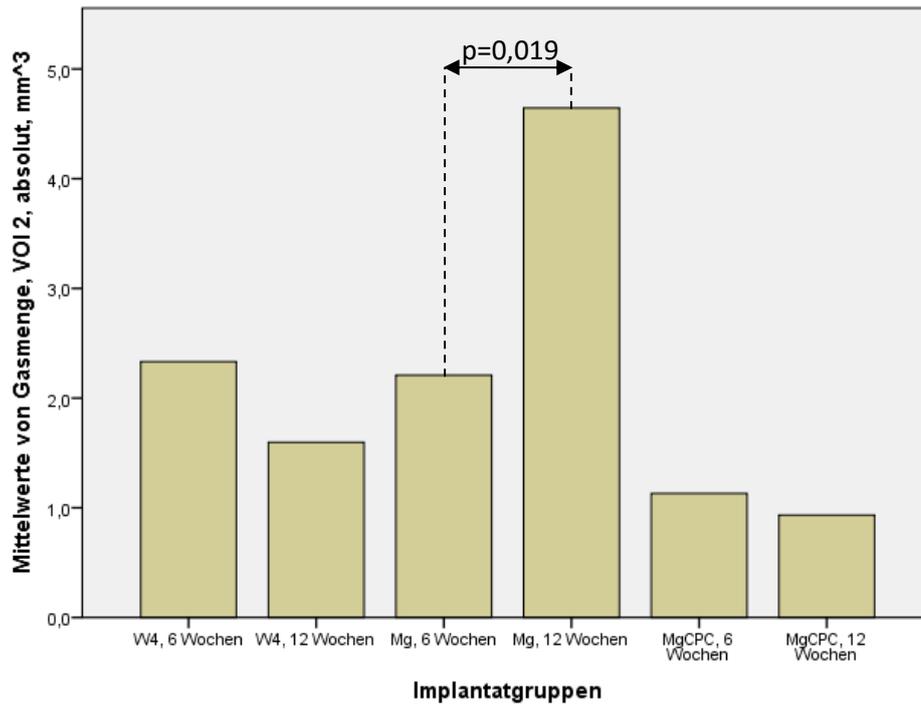


Abbildung 21: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

Bei der Betrachtung der Gruppen aufgeteilt nach Standzeit gibt es weiterhin keine signifikanten Unterschiede in der Gruppe nach 6 Wochen (siehe Abbildung 22).

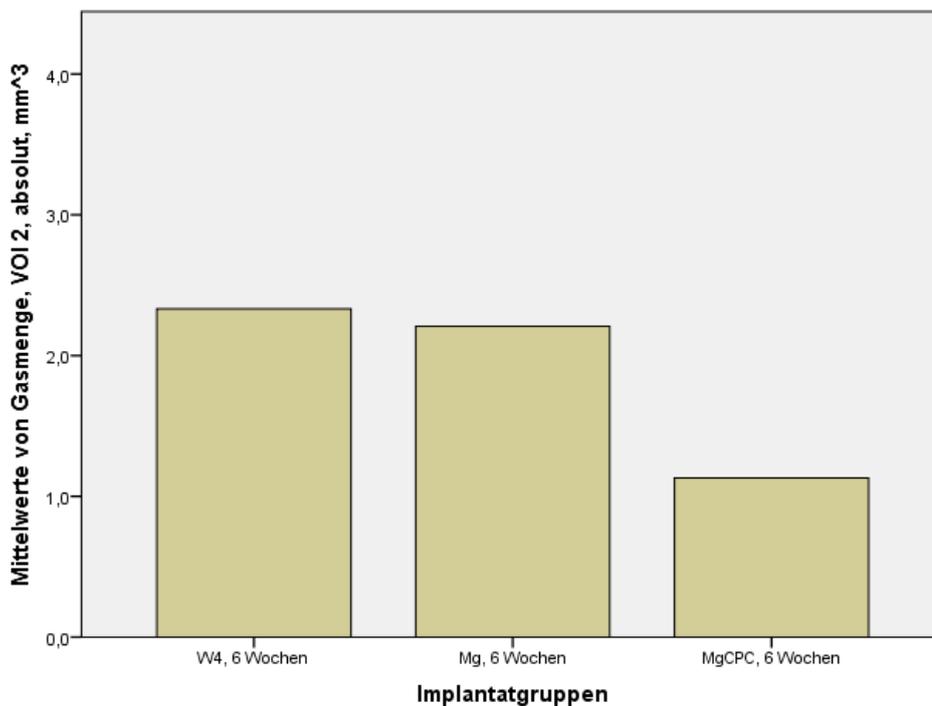


Abbildung 22: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.

In der Gruppe nach 12 Wochen zeigt auch weiterhin reines Magnesium mit Abstand die größte Gasbildung ($4,645 \text{ mm}^3 \pm 0,292 \text{ mm}^3$) und unterscheidet sich damit signifikant von W4 ($1,597 \text{ mm}^3 \pm 0,487 \text{ mm}^3$; $p= 0,004$) und dem MagnesiumCPC ($0,933 \text{ mm}^3 \pm 0,305 \text{ mm}^3$; $p<0,001$) (siehe Abbildung 23). Auch für VOI 2 gilt also:

1. Gasmenge VOI 2, absolut: 12 Wochen, Magnesium > W4
2. Gasmenge VOI 2, absolut: 12 Wochen, Magnesium > MagnesiumCPC

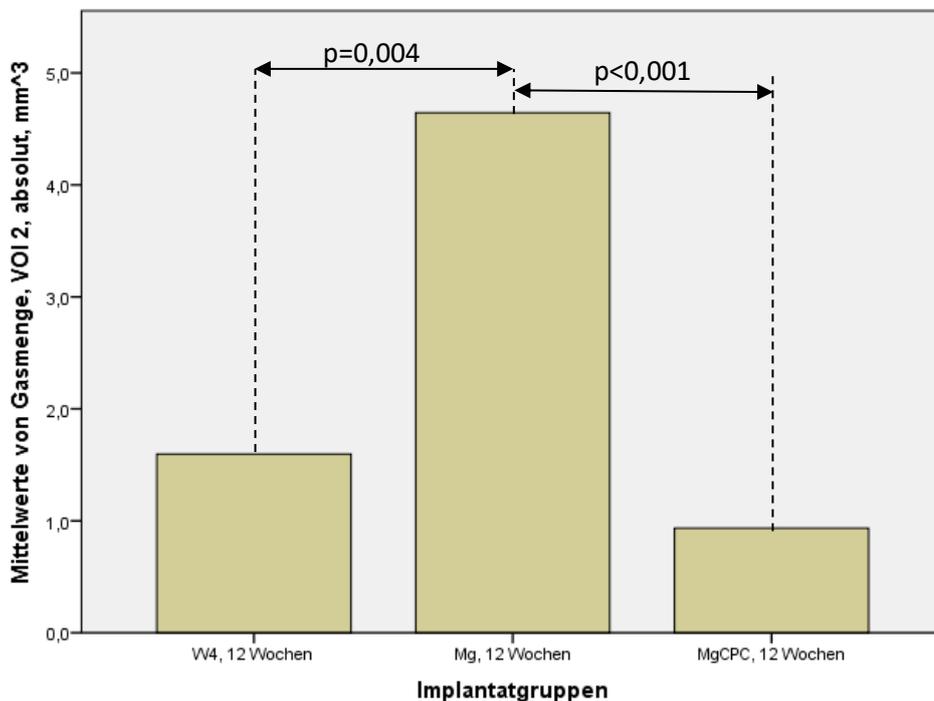


Abbildung 23: Parameter Gasmenge, absolut, mm^3 im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen.

Im Prozentbereich bleiben die Verhältnisse ebenfalls konstant, was auch aus der Abbildung 24, im Vergleich mit der Abbildung 20, ersichtlich wird. Reines Magnesium zeigt nach 12 Wochen eine signifikant höhere Gasbildung ($41,072\% \pm 3,155\%$) als nach 6 Wochen ($19,065\% \pm 4,940\%$; $p=0,014$). Das bedeutet:

1. Gasmenge VOI 2, prozentual: Magnesium 6 Wochen < Magnesium 12 Wochen

Innerhalb der Gruppe nach 6 Wochen zeigt sich weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den Implantaten, während sich Magnesium in der Gruppe nach 12 Wochen deutlich absetzt. Sowohl bei W4 ($14,424\% \pm 4,380\%$; $p=0,005$) als auch bei MagnesiumCPC ($7,904\% \pm 2,665\%$; $p=0,001$) ist 12 Wochen nach Implantation signifikant weniger Gas detektierbar (siehe Abbildung 24):

1. Gasmenge VOI 2, prozentual: 12 Wochen, Magnesium > W4
2. Gasmenge VOI 2, prozentual: 12 Wochen, Magnesium > MagnesiumCPC

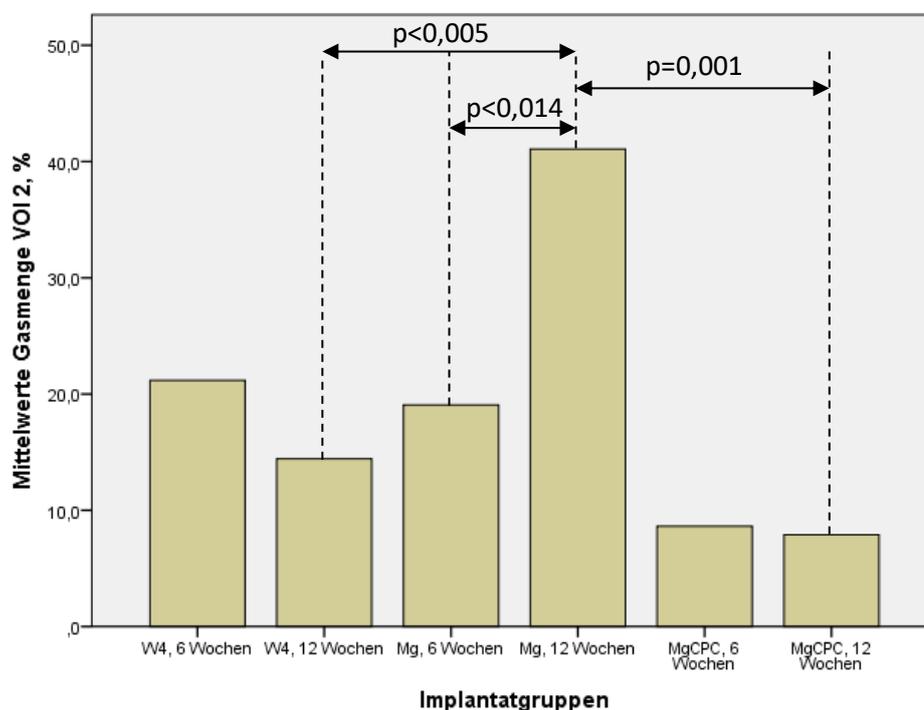


Abbildung 24: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

Auch in dem dritten VOI mit einem Radius von 0,4 mm ab Implantatgrenze ändern sich die Verhältnisse für Werte im mm^3 -Bereich nicht. Magnesium zeigt hier nach 12 Wochen ($9,447 \text{ mm}^3 \pm 0,640 \text{ mm}^3$) eine signifikant höhere Gasmenge als nach 6 Wochen ($4,635 \text{ mm}^3 \pm 1,167 \text{ mm}^3$; $p=0,019$) (siehe Abbildung 25). Für VOI 3 lässt sich daher zusammenfassen:

1. Gasmenge VOI 3, absolut: Magnesium 6 Wochen < Magnesium 12 Wochen

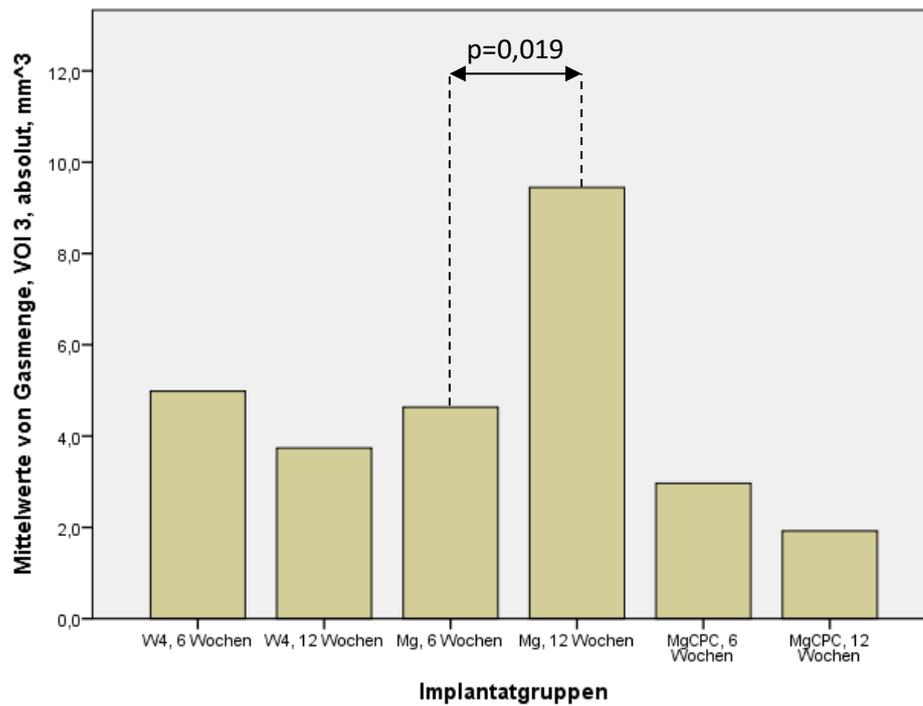


Abbildung 25: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

Aufgeteilt nach Standzeit, gibt es weiterhin in der Gruppe mit 6 Wochen Standzeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den implantierten Materialien (siehe Abbildung 26).

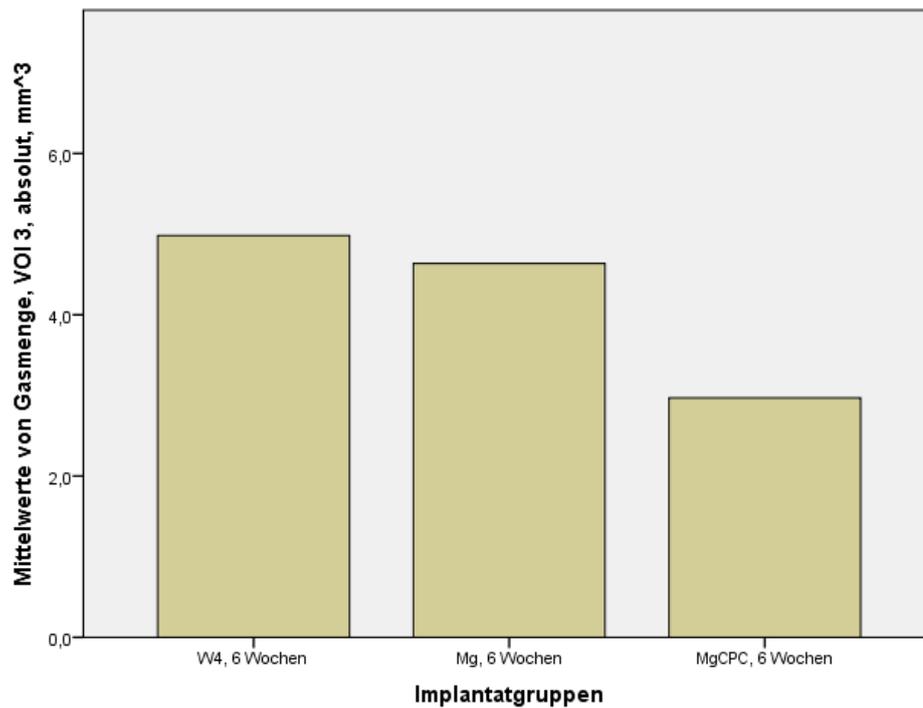


Abbildung 26: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.

In der 12-Wochengruppe ist Magnesium hinsichtlich der Gasmenge ($9,447 \text{ mm}^3 \pm 0,640 \text{ mm}^3$) erneut signifikant führend vor W4 ($3,740 \text{ mm}^3 \pm 0,911 \text{ mm}^3$; $p=0,004$) und dem MgCPC ($1,922 \text{ mm}^3 \pm 0,706 \text{ mm}^3$; $p=0,026$), der Unterschied zwischen W4 und MgCPC ist weiterhin nicht signifikant:

1. Gasmenge VOI 3, absolut: 12 Wochen, Magnesium > W4
2. Gasmenge VOI 3, absolut: 12 Wochen, Magnesium > MagnesiumCPC

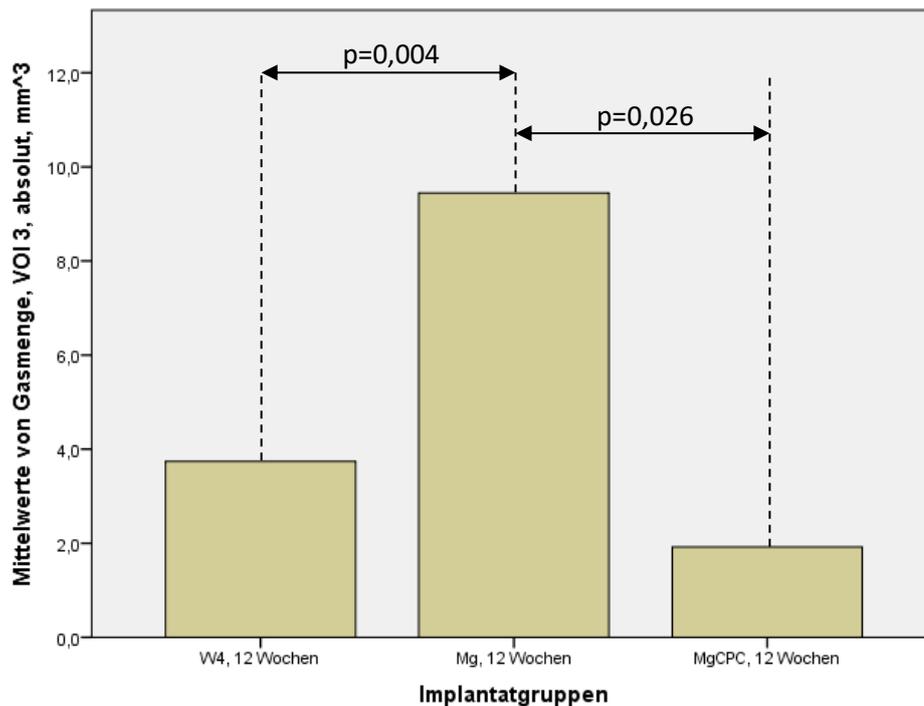


Abbildung 27: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.

Bei der Auswertung der in Prozentangaben vorliegenden Messwerte zu diesem VOI, bestätigen sich die Ergebnisse (siehe dazu Abbildung 28). Die Gasbildung bei reinem Magnesium setzt sich vom Messpunkt nach 6 Wochen (19,904%±4,835%) zum Messpunkt nach 12 Wochen (41,386%±3,305%; p=0,015) weiter fort. Die übrigen Implantate zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gebildeten Gasmenge zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten. Für VOI 3 lässt sich also hinsichtlich der Kinetik der Gasentwicklung bezüglich der Prozentwerte folgendes feststellen:

1. Gasmenge VOI 3, prozentual: Magnesium 6 Wochen < Magnesium 12 Wochen

Aufgeteilt nach Standzeiten, ist in der Gruppe nach 6 Wochen kein signifikanter Unterschied zwischen den Implantaten auszumachen. In der Gruppe nach 12 Wochen ist, auch in der dritten VOI, um das reine Magnesium die größte Gasmenge (41,386%±3,305%) zu beobachten. Signifikant kleinere Gasmengen finden sich bei W4 (16,566%±4,019%; p=0,005) und dem MagnesiumCPC (8,244%±3,094; p=0,001). Wie in den zuvor betrachteten VOI kann man auch hier folgendes zusammenfassen:

1. Gasmenge VOI 3, prozentual: 12 Wochen, Magnesium > W4
2. Gasmenge VOI 3, prozentual: 12 Wochen, Magnesium > MagnesiumCPC

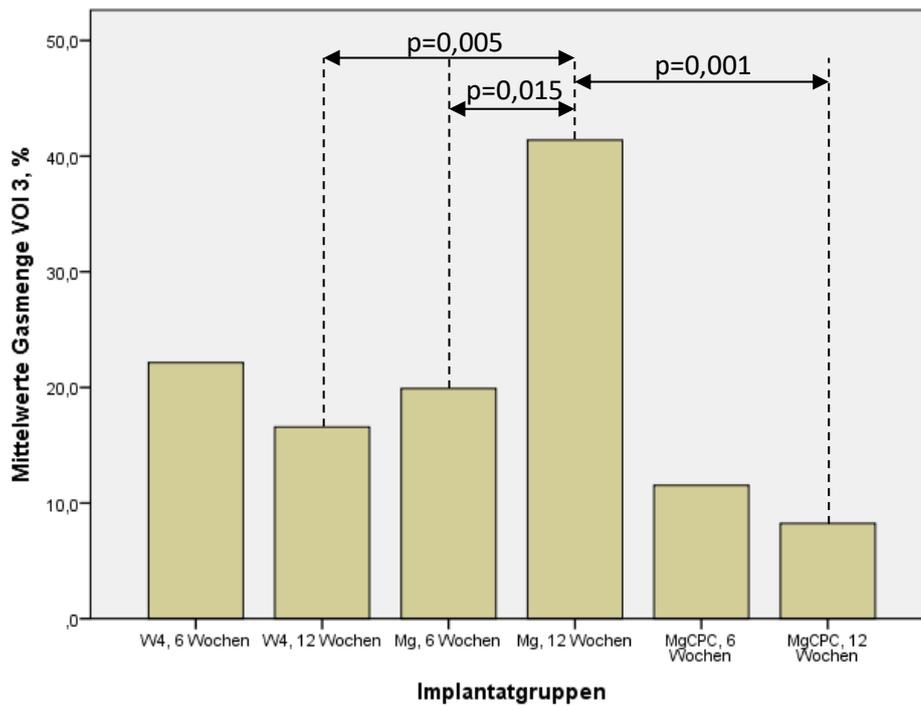


Abbildung 28: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

In dem folgenden, vierten VOI, welches einen Radius von 1,0 mm ab Implantatrand einschließt, gibt es, bei Betrachtung der absoluten Werte, keinen signifikanten Unterschied mehr zwischen der Gasmenge einzelner Implantate im Vergleich 6 vs. 12 Wochen (siehe Abbildung 29).

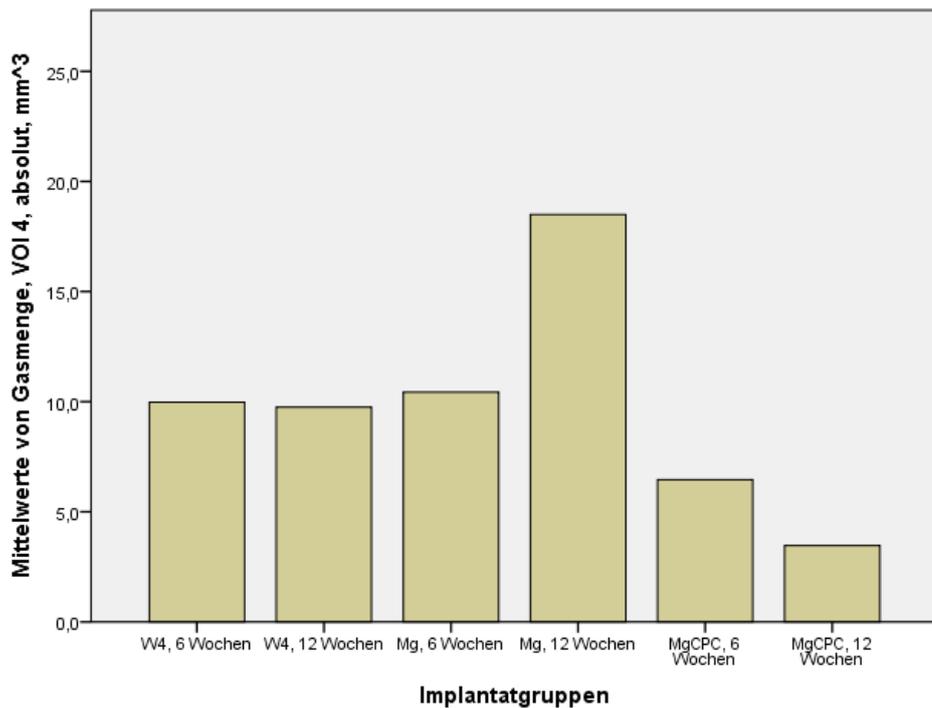


Abbildung 29: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen.

Bei der Aufteilung der Messwerte nach Standzeiten, ergeben sich in der Gruppe nach 6 Wochen unverändert keine signifikanten Unterschiede bezüglich der erfassten Gasmenge in Umgebung der unterschiedlichen Implantatmaterialien (siehe Abbildung 30).

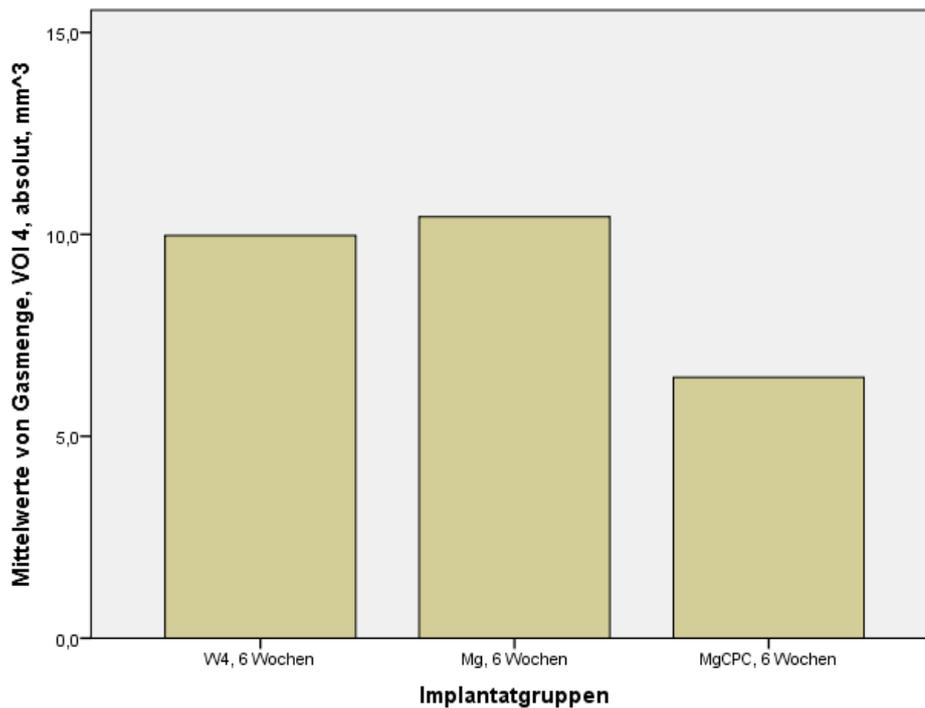


Abbildung 30: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.

In der Gruppe nach 12 Wochen findet sich, im Vergleich mit den übrigen VOIs, ein anderes Muster. Der Unterschied hinsichtlich der Gasmenge zwischen reinem Magnesium und W4 ist nicht mehr signifikant. Dafür unterscheiden sich in diesem VOI W4 ($9,753 \text{ mm}^3 \pm 1,454 \text{ mm}^3$) und MagnesiumCPC ($3,466 \text{ mm}^3 \pm 1,638 \text{ mm}^3$; $p=0,024$) signifikant voneinander. Die Differenz zwischen reinem Magnesium ($18,499 \text{ mm}^3 \pm 3,279 \text{ mm}^3$) und MagnesiumCPC ($3,466 \text{ mm}^3 \pm 1,638 \text{ mm}^3$; $p=0,026$) ist weiterhin signifikant. Für die absoluten Werte in VOI 4 gilt:

1. Gasmenge VOI 4, absolut: 12 Wochen, W4 > MagnesiumCPC
2. Gasmenge VOI 4, absolut: 12 Wochen, Magnesium > MagnesiumCPC

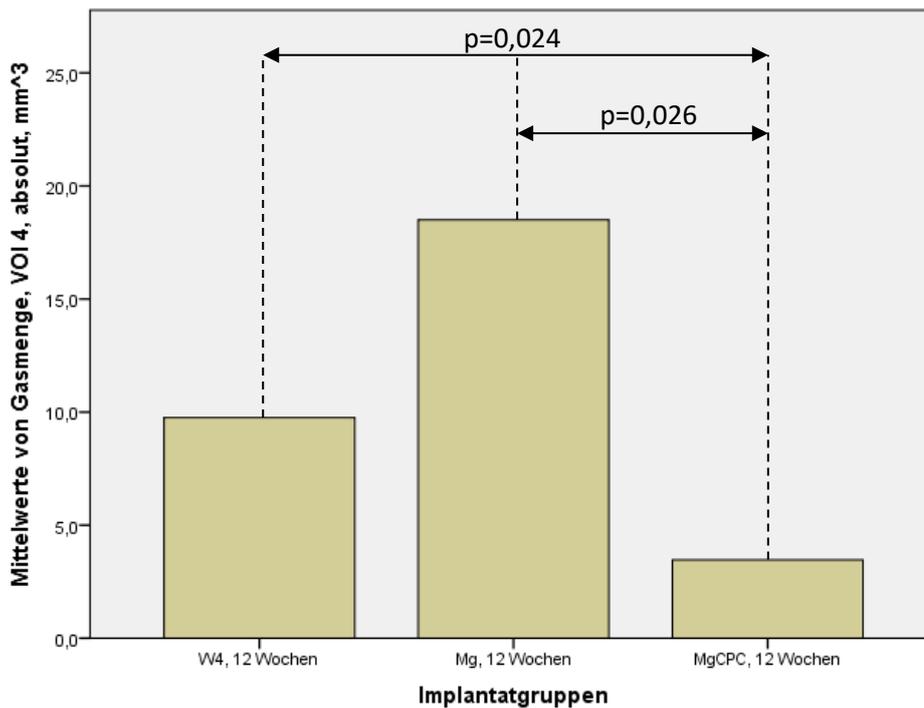


Abbildung 31: Parameter Gasmenge, absolut, mm³ im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.

Die Prozentwerte (siehe Abbildung 32) untermauern dieses Bild. So ist hier ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Gasmenge in der Umgebung einzelner Implantate im Vergleich 6 gegen 12 Wochen festzustellen. In der Implantatgruppe mit einer Standzeit von 6 Wochen gibt es weiterhin keine signifikanten Unterschiede. In der Gruppe mit 12 Wochen Standzeit ist ebenfalls der Gasanteil bei W4 (15,664%±2,319%) und der bei MagnesiumCPC (5,541%±2,650%; p=0,024) signifikant unterschiedlich. Weiterhin ist der Anteil des erfassten Gases bei den reinen Magnesiumimplantaten (29,957%±5,523%) signifikant größer, als der bei MagnesiumCPC (5,541%±2,650%; p=0,029):

1. Gasmenge VOI 4, prozentual: 12 Wochen, W4 > MagnesiumCPC
2. Gasmenge VOI 4, prozentual: 12 Wochen, Magnesium > MagnesiumCPC

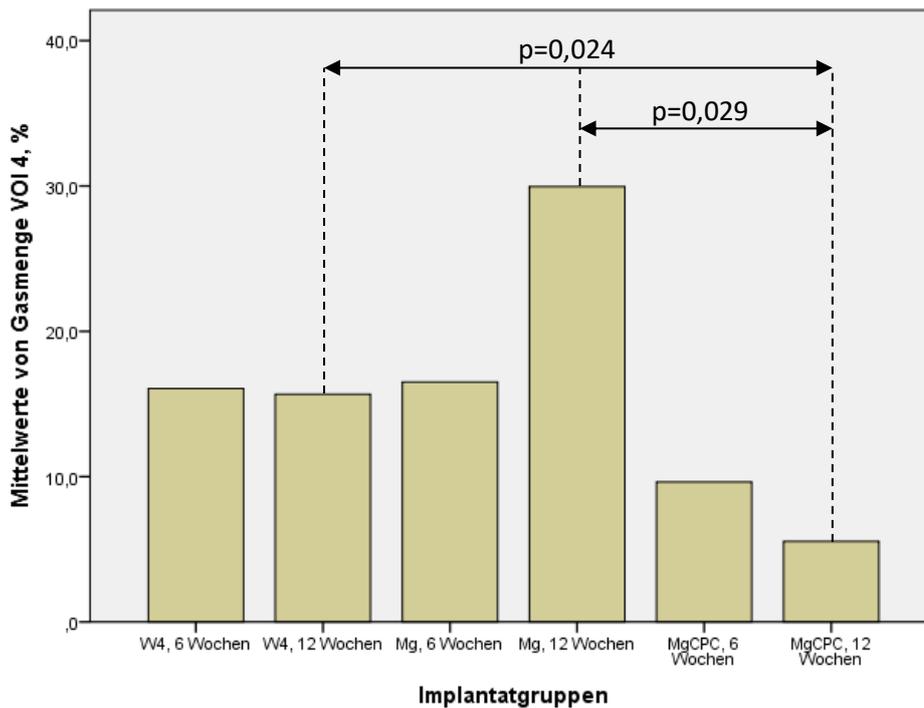


Abbildung 32: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

3.1.4.1 Zusammenfassung

In dieser Analyse ist, wie auch in den vorangegangenen Untersuchungsschritten, erkennbar, dass um das implantierte reine Magnesium die mit Abstand größte Gasmenge zu beobachten ist. In der Umgebung von W4 und MagnesiumCPC sind signifikant geringere Gasmenngen detektierbar. Weiterhin ist zu erkennen, dass die Gasbildung um das implantierte reine Magnesium über den gesamten Beobachtungszeitraum voranschreitet. Die Werte sind nach 12 Wochen in den zentralen drei VOI signifikant höher, als nach 6 Wochen, wohingegen bei W4 und dem MagnesiumCPC kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar ist. Wie bereits eingangs ausgeführt, kann das Material MgHA in diese Untersuchung nicht inkludiert werden, da auf Grund der Fragmentation eine Erfassung in entsprechende ROI bzw. VOI nicht möglich ist. Die Analyse der Gesamtgasmenge in Umgebung der MgHA Implantate dokumentiert aber, wie im ersten Analyseschritt ausgeführt, eine verhältnismäßig geringe Gesamtgasmenge im Vergleich mit reinem Magnesium und W4.

3.1.5 Gasmenge, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat in Form ringförmiger VOIs, standzeitabhängig und unabhängig

In dieser Analyse werden die vorliegenden Rohdaten so geordnet, dass die virtuellen VOIs A bis D entstehen, die ähnlich wie in dem vorherigen Punkt, hohlzylinderartig um das Implantat angeordnet sind. Hier allerdings beinhaltet das nächst größere VOI das vorherige nicht. Jedes Volume of interest stellt damit einen separaten, ringförmig um das Implantat angeordneten, Hohlzylinder dar.

Die Außenradien der Hohlzylinder entsprechen denen aus der vorherigen Messung. Untersucht wurden hier verschiedene Parameter, einzeln und in Abhängigkeit, voneinander. Die untersuchten Faktoren sind:

Tabelle 2: Feste Effekte der Analyse Gasmenge in Prozent, dabei kennzeichnet * abhängige Parameter (z.B. Standzeit in Abhängigkeit von Implantatart)

Faktoren:	p-Wert:
Standzeit	>0,05
Implantatart	<0,05
Abstand	<0,001
Standzeit * Implantatart	>0,05
Implantatart * Abstand	>0,05
Standzeit * Abstand	>0,05
Standzeit * Implantatart * Abstand	>0,05

Wie in der angeführten Tabelle 2 erkennbar, gibt es in dieser Analyse nur Signifikanzen für die Faktoren Implantatart und Abstand. Betrachtet man also den Faktor Implantatart, so erhält man das Ergebnis für die Gasbildung der einzelnen Implantate über den gesamten Beobachtungszeitraum und alle VOIs. Dabei bestätigen sich die Ergebnisse aus den vorherigen Analysen. Das reine Magnesium zeigt die größte Gasbildung (30,245%±3,478%), signifikant kleiner ist der Gasanteil bei W4 (17,941%±3,478%; p=0,023) und bei MagnesiumCPC (9,734%±3,054%; p<0,001). Das bedeutet:

1. Gasmenge, prozentual: Magnesium > MagnesiumCPC
2. Gasmenge, prozentual: Magnesium > W4

Bei Vergleich der einzelnen VOIs hinsichtlich des jeweiligen Gasanteils (Parameter „Abstand“, gemittelt über alle Implantatarten und die gesamte Standzeit) zeigen das innere („A“) und äußere („B“) Volume of interest den geringsten Gasanteil. Der Gasanteil im inneren VOI A ($13,549\% \pm 1,355\%$) ist dabei signifikant kleiner als der in dem zweiten („B“) ($23,981\% \pm 2,241\%$; $p < 0,001$) und in dem dritten („C“) ($27,503\% \pm 3,889\%$; $p < 0,001$) Volume of interest. Ebenfalls ist der Anteil des gebildeten Gases in dem vierten („D“), äußersten Volume of interest, ($12,193 \pm 1,417$) signifikant kleiner als in VOI B ($23,981 \pm 2,241$; $p < 0,001$) und C ($27,503 \pm 3,889$; $p < 0,001$). Das innere und äußere VOI unterscheiden sich nicht signifikant. Zu diesem Analyseschritt lässt sich also zusammenfassen:

1. Gasmenge, prozentual: VOI A < VOI B
2. Gasmenge, prozentual: VOI A > VOI C
3. Gasmenge, prozentual: VOI D < VOI B
4. Gasmenge, prozentual: VOI D < VOI C

Zur Veranschaulichung der herausgearbeiteten Unterschiede sind in der Abbildung 35 die erfassten Gasvolumina für die einzelnen VOIs und Materialien, nach Standzeit getrennt, aufgetragen. Die Deskriptivstatistik findet sich in Tabelle 18 (Anhang).

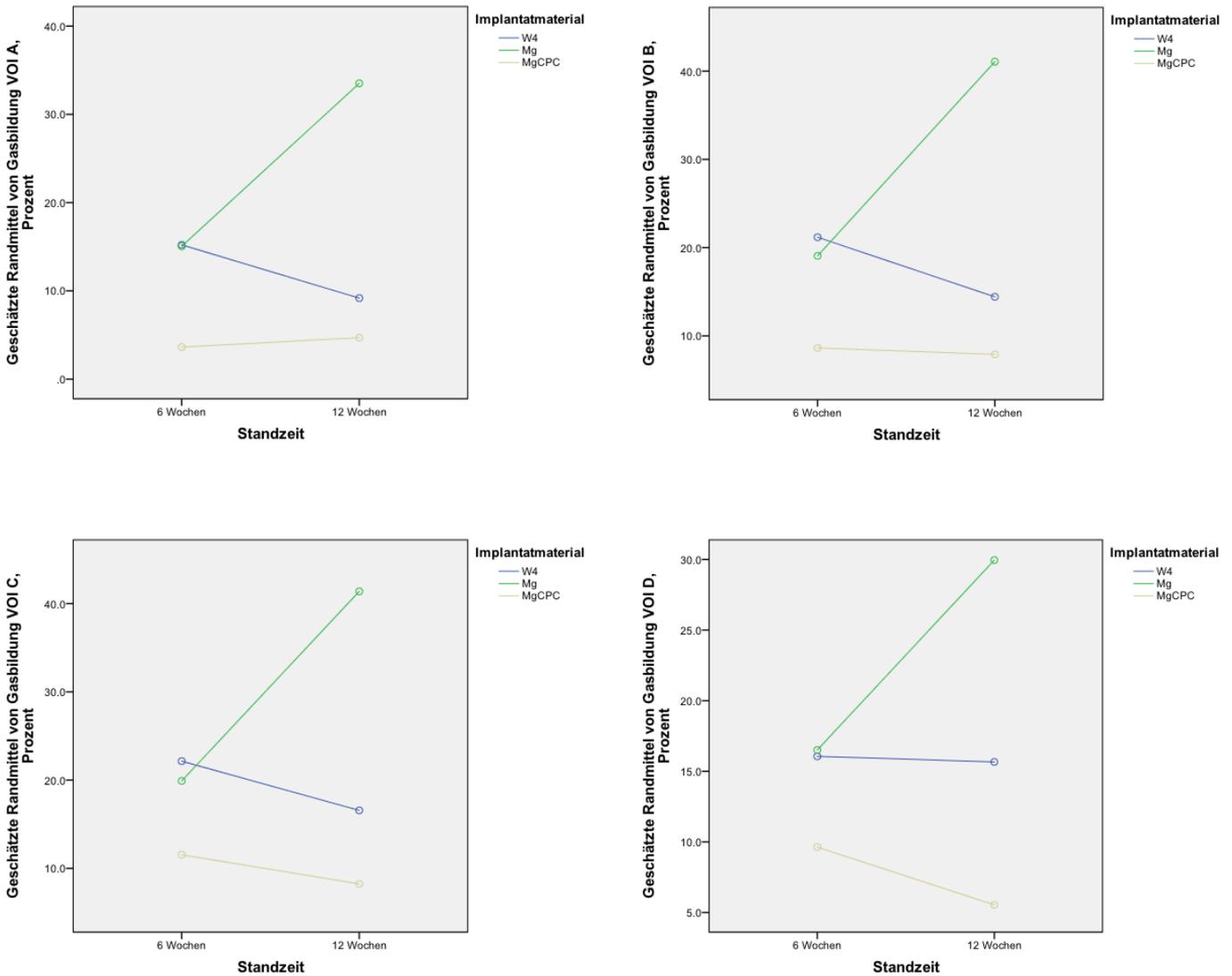


Abbildung 33: Gasmenge der unterschiedlichen Implantatmaterialien, aufgeteilt nach VOI (A-D) und Standzeit (6- und 12 Wochen)

Im Vorfeld dieser Analyse zeigt sich eine Inhomogenität in den zu untersuchenden Werten, wobei sich drei Ausreißer aus zwei Material- und zwei Standzeitgruppen herauskristallisierten. Um die Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchung zu validieren, wird der Schritt unter Ausschluss der Ausreißer wiederholt, wobei sich folgende Effekte ergeben:

Tabelle 3: Feste Effekte der Analyse Gasbildung in Prozent, ohne Ausreißer, dabei kennzeichnet * abhängige Parameter (Z.B. Standzeit in Abhängigkeit von Implantatart)

Faktoren:	p-Wert:
Standzeit	>0,05
Implantatart	<0,05
Abstand	<0,001
Standzeit * Implantatart	<0,05
Implantatart * Abstand	>0,05
Standzeit * Abstand	>0,05
Standzeit * Implantatart * Abstand	>0,05

Abweichend zu dem vorangegangenen Analyseschritt, gibt es hier nun eine Signifikanz für die Abhängigkeit Standzeit * Implantatart.

Weiterhin ist der größte Gasanteil bei den reinen Magnesiumimplantaten (26,378%±2,823%) auszumachen, obwohl zwei der drei ausgeschlossenen Extremwerte aus der Gruppe der Magnesiumimplantate stammen. Einen signifikant kleineren Gasanteil zeigen jeweils W4 (17,941%±2,800%; p=0,049) und MagnesiumCPC (9,269%±2,465%; p<0,001). Als Unterschied zur vorangegangenen Messung ist der Gasanteil bei W4 (17,941%±2,800%) hier signifikant höher als bei dem MagnesiumCPC (9,269±2,465%; p=0,033), wobei einer der Ausreißer aus der Implantatreihe MagnesiumCPC stammt.

1. Gasmenge, prozentual, ohne Ausreißer: Magnesium > MagnesiumCPC
2. Gasmenge, prozentual, ohne Ausreißer: Magnesium > W4
3. Gasmenge, prozentual, ohne Ausreißer: W4 > MagnesiumCPC

Der Parameter Abstand zeigt keine Abweichungen zu der Messung mit Ausreißern, obwohl das Maximum der Gasbildung aller drei exkludierten Implantate in VOI C liegt. Bei der Aufteilung nach Standzeitgruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Gruppe nach 6 Wochen im Anteil des gebildeten Gases zwischen den einzelnen Implantatarten. In der Gruppe nach 12 Wochen ist der Gasanteil bei reinem Magnesium (35,041%±4,274%) erwartungsgemäß signifikant höher, als bei W4 (16,870%±3,666%; p=0,005) und MagnesiumCPC (8,625%±3,295%; p<0,001).

3.1.6 Zusammenfassung

Durch diesen Analyseschritt kann gezeigt werden, dass sich der größte Gasanteil, gemittelt über alle Implantatarten und den gesamten Untersuchungszeitraum, in den ringförmigen VOIs B und C zeigt. Die innere VOI A und die äußere VOI D zeigen einen signifikant kleineren Gasanteil. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass sich der größte Gasanteil im Nahbereich um die Implantate, nicht aber an der unmittelbaren Grenzfläche findet.

3.2 Degradation des Implantatmaterials

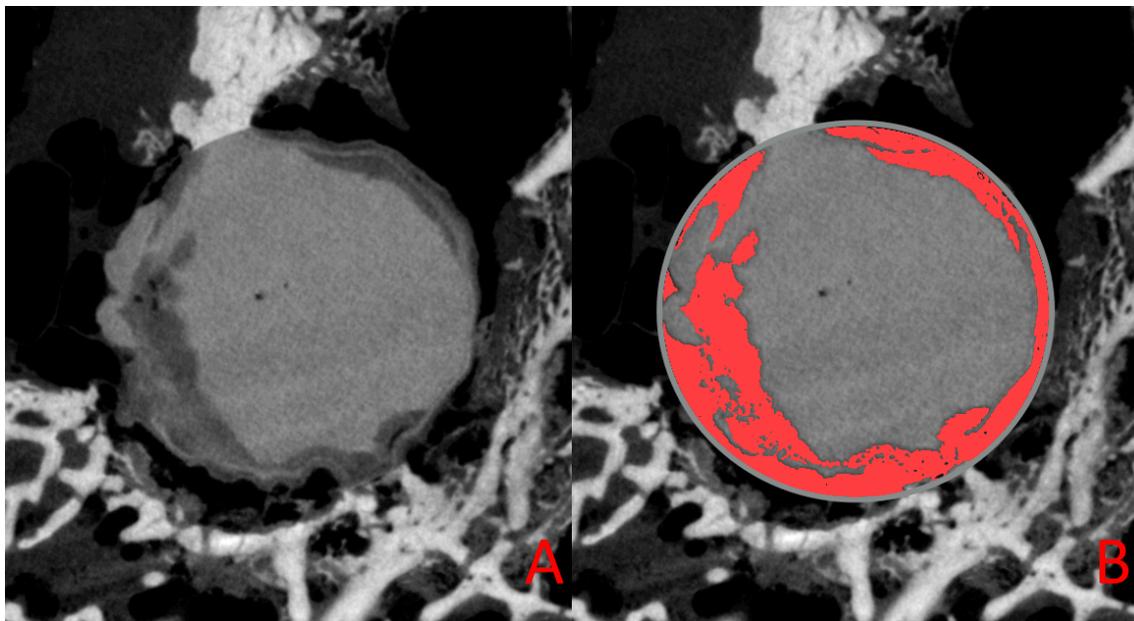


Abbildung 34: Implantat aus der Gruppe nach 12 Wochen Beobachtungsdauer, reines Magnesium. Bild A: nativ, Bild B: mit eingezeichneter ursprünglicher Implantataußengrenze und rot eingefärbt von Degradation betroffenem Areal.

3.2.1 Degradation, absolut und prozentual, standzeitunabhängig

In diese Analyse können die Materialien W4, reines Magnesium und MagnesiumCPC eingeschlossen werden. Bei dem getesteten Kompositmaterial (MgHA) kann auf Grund seiner starken Fragmentation keine Erfassung in entsprechenden ROIs bzw. VOIs vorgenommen werden, sodass diese Implantatgruppe nicht in diesen Analyseschritt inkludiert werden kann. Die Ergebnisse werden hier absolut bzw. prozentual angegeben, wobei jeweils das Volumen erfasst und verglichen wird, welches von einer Degradation betroffen

ist. Entsprechend des Vorgehens in den vorangegangenen Analyseschritten werden auch hier zunächst alle Materialien, ungeachtet der Standzeit, hinsichtlich der stattgehabten Degradation im Bereich der absoluten Werte verglichen. Dabei ist zunächst zu erkennen, dass MagnesiumCPC über den Beobachtungszeitraum mit Abstand am stärksten degradiert. Die Degradation bei MgCPC ($20,971 \text{ mm}^3 \pm 2,171 \text{ mm}^3$) ist dabei signifikant größer als sowohl bei reinem Magnesium ($7,471 \text{ mm}^3 \pm 2,628 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$) als auch bei W4 ($4,247 \text{ mm}^3 \pm 2,218 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$). Darüber hinaus ist auch das einer Degradation unterlegene Volumen bei reinem Magnesium ($7,471 \text{ mm}^3 \pm 2,628 \text{ mm}^3$) signifikant größer als das bei W4 ($4,247 \text{ mm}^3 \pm 2,218 \text{ mm}^3$; $p = 0,038$) (siehe Abbildung 35). Die korrespondierende Deskriptivstatistik ist in Tabelle 19 (Anhang) einsehbar. Zusammengefasst bedeutet das:

1. Degradation, absolut: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Degradation, absolut: MagnesiumCPC > W4
3. Degradation, absolut: Magnesium > W4

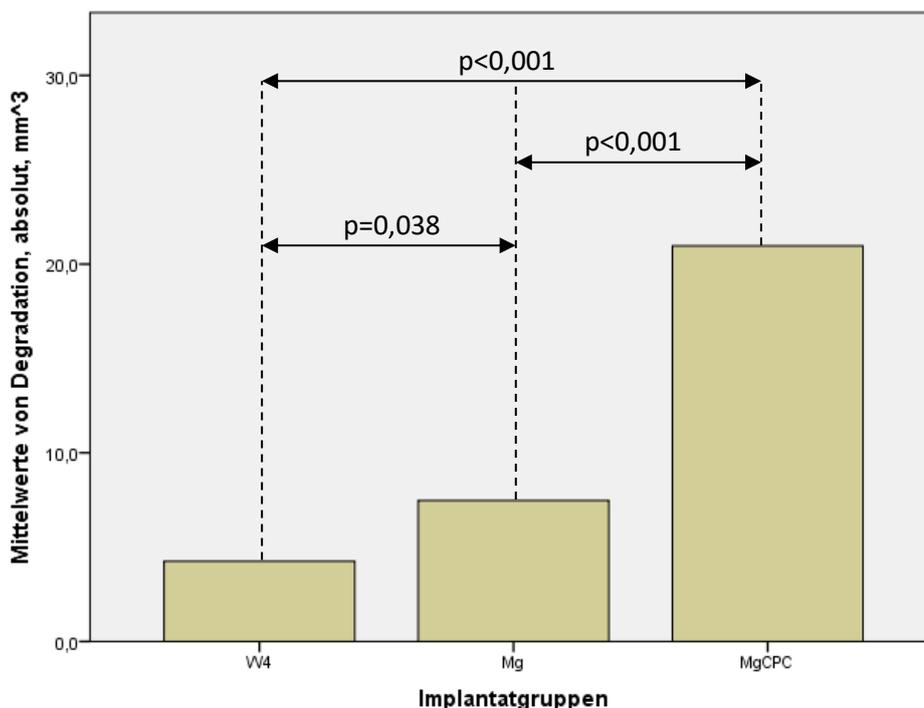


Abbildung 35: Parameter Degradation, absolut, mm³. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC), standzeitunabhängig mit Signifikanzen.

Die Analyse mit den zu Grunde liegenden Prozentwerten bestätigt diese Ergebnisse. Auch bei dieser Auswertung kann bei dem eingebrachten MagnesiumCPC (32,089%±4,646%) die stärkste Degradation beobachtet werden (siehe Abbildung 36). Signifikant kleiner sind die Anteile des degradierten Volumens am Gesamtimplantatvolumen bei reinem Magnesium (11,771%±4,223%; $p < 0,001$), genauso wie bei W4 (6,229%±3,268%; $p < 0,001$). Auch hier ist die Degradation bei Magnesium (11,771%±4,223%) signifikant größer, als bei W4 (6,229%±3,268%; $p = 0,028$). In der Tabelle 20 (Anhang) ist, analog zu den absoluten Werten, die Deskriptivstatistik der prozentualen Werte aufgeführt. Für die prozentuale Degradation gilt:

1. Degradation, prozentual: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Degradation, prozentual: MagnesiumCPC > W4
3. Degradation, prozentual: Magnesium > W4

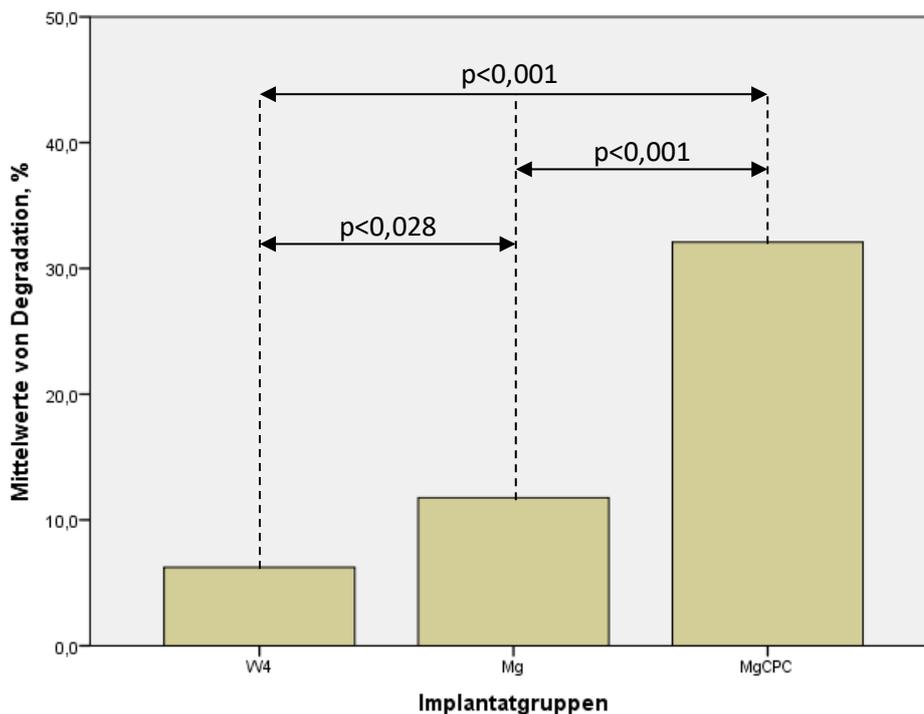


Abbildung 36: Parameter Degradation, prozentual. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC), standzeitunabhängig mit Signifikanzen.

3.2.2 Degradation, absolut und prozentual, standzeitabhängig

In diesem Analyseschritt erfolgt nun zum einen die Betrachtung der Unterschiede zwischen beiden Standzeiten innerhalb einer Implantatgruppe, unter Verwendung der Messwerte aus dem vorangegangenen Analyseschritt. Das heißt, es wird beispielsweise die Degradation bei reinem Magnesium nach 6 Wochen mit der Degradation bei reinem Magnesium nach 12 Wochen verglichen. Zum anderen wird die Degradation der einzelnen Implantatgruppen innerhalb jeweils einer Standzeitgruppe, also beispielsweise von Magnesium, W4 und MagnesiumCPC innerhalb der Gruppe nach 6 Wochen, gegenübergestellt. Das Prinzip ist dabei das Gleiche wie in den zuvor ausgeführten Untersuchungsschritten zum Thema Gasmenge.

Bei der Auftrennung der absoluten Werte nach Standzeiten zeigt MagnesiumCPC nach 6 Wochen ($22,950 \text{ mm}^3 \pm 0,952 \text{ mm}^3$) eine signifikant größere Degradation als nach 12 Wochen ($13,389 \text{ mm}^3 \pm 1,306 \text{ mm}^3$; $p=0,002$) (siehe Abbildung 37). Bei der Analyse der entsprechenden Werte im Prozentbereich zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Degradationsausmaßes der einzelnen Implantatarten im Vergleich Standzeit 6 zu Standzeit 12 Wochen. Abzuleiten ist also:

1. Degradation, absolut: MagnesiumCPC 6 Wochen > MagnesiumCPC 12 Wochen

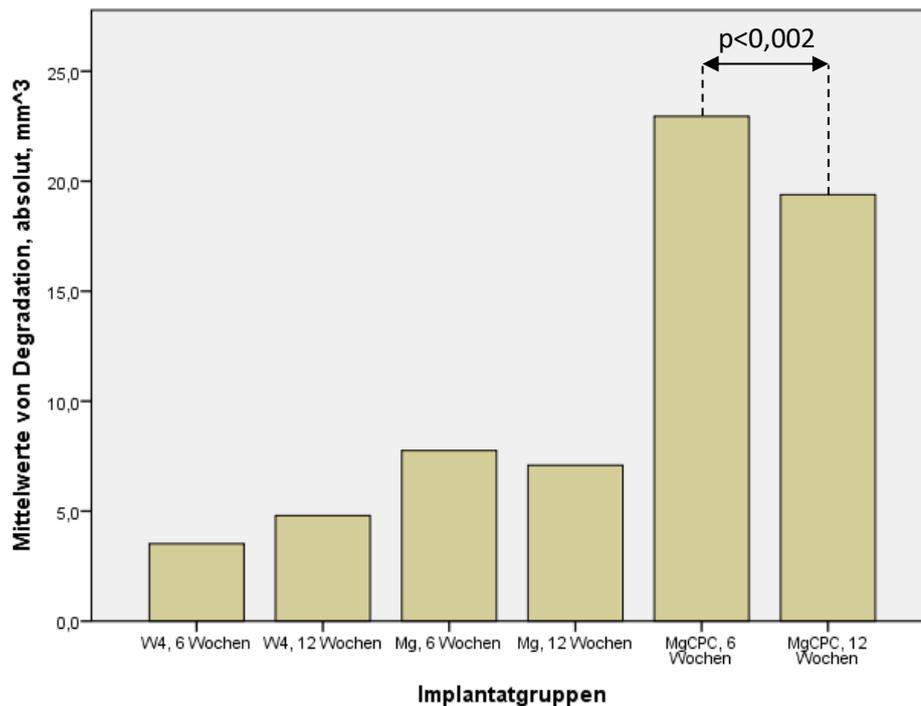


Abbildung 37: Parameter Degradation, absolut, mm³. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

Bei Aufteilung der Messwerte nach Standzeitgruppen ergibt sich folgendes Bild. Für die absoluten Werte, in der Gruppe nach 6 Wochen, ist MagnesiumCPC (22,950 mm³±0,476 mm³) weiterhin hinsichtlich des Ausmaßes der Degradation führend. Signifikant kleiner sind jeweils die von Degradation betroffenen Implantatvolumina bei reinem Magnesium (7,756 mm³±1,475 mm³; p=0,001) und bei W4 (3,516 mm³±0,258 mm³; p<0,001). In dieser Vergleichsgruppe gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Ausmaß der Degradation bei reinem Magnesium und W4 (siehe Abbildung 38). Für die Gruppe nach 6 Wochen Standzeit gilt:

1. Degradation, absolut: 6 Wochen, MagnesiumCPC > Magnesium
2. Degradation, absolut: 6 Wochen, MagnesiumCPC > W4

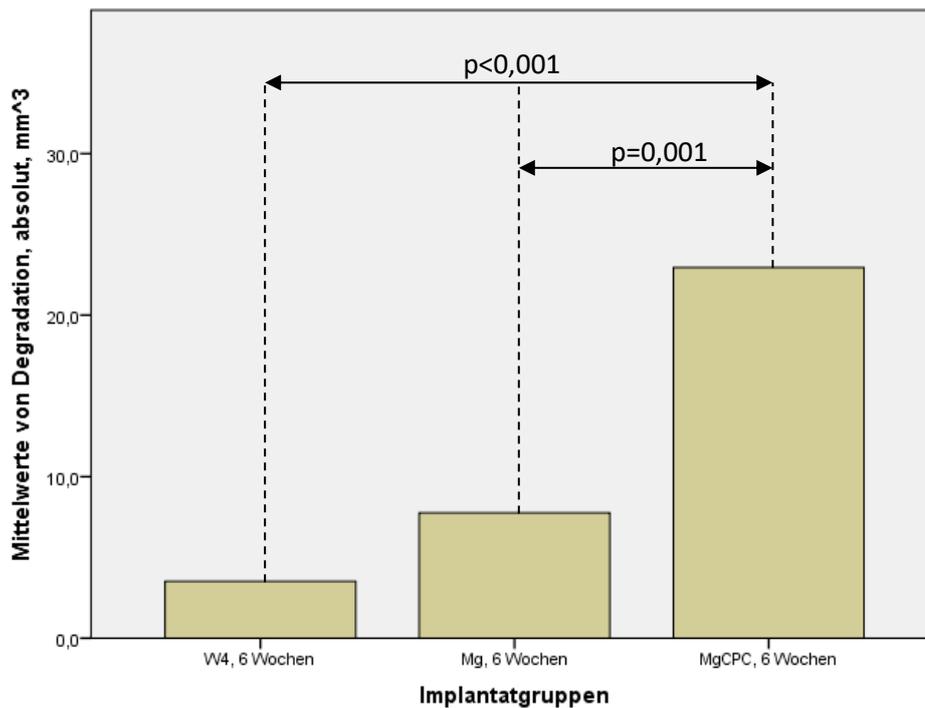


Abbildung 38: Parameter Degradation, absolut, mm³. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen mit Signifikanzen.

In der Gruppe nach 12 Wochen zeigen sich vergleichbare Verhältnisse. Auch hier zeigt der MagnesiumCPC (19,389 mm³±0,584 mm³) den mit Abstand stärksten Substanzverlust. Reines Magnesium (7,090 mm³±1,558 mm³; p=0,003) und W4 (4,795 mm³±1,481 mm³; p=0,001) zeigen jeweils einen signifikant geringeren Abbau (siehe Abbildung 39):

1. Degradation, absolut: 12 Wochen, MagnesiumCPC > Magnesium
2. Degradation, absolut: 12 Wochen, MagnesiumCPC > W4

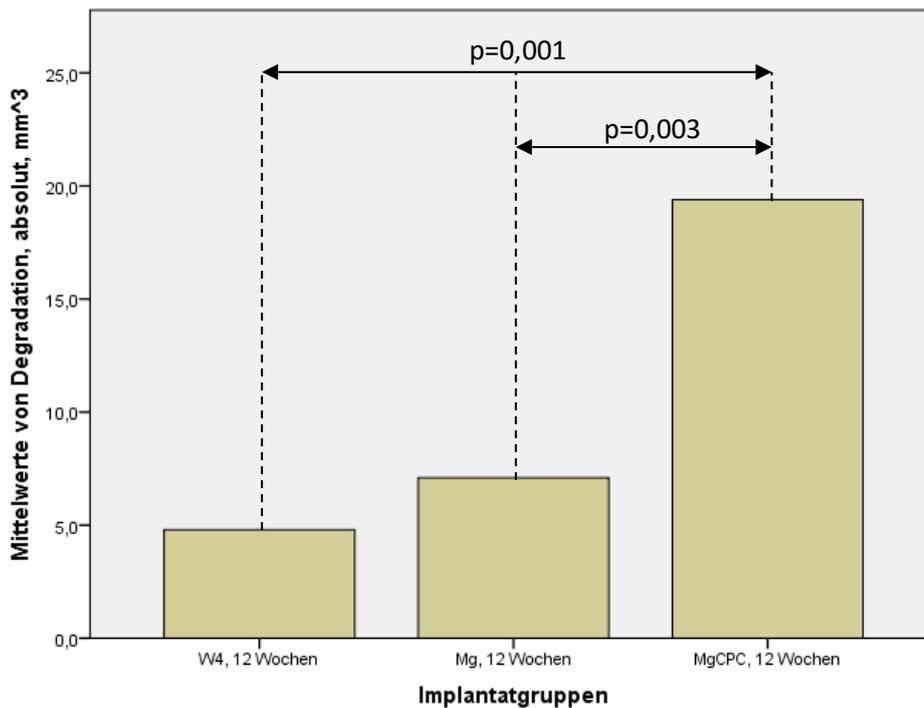


Abbildung 39: Parameter Degradation, absolut, mm³. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.

Im Bereich der Prozentwerte bestätigen sich die zuvor gewonnenen Eindrücke. MagnesiumCPC zeigt sowohl in der Gruppe nach 6 Wochen (32,625%±1,318%) als auch in der Gruppe nach 12 Wochen (31,660%±2,737%) den größten Anteil degradiert Bereiche. Signifikant kleiner sind dabei die von Degradation betroffenen Anteile in der Gruppe nach 6 Wochen bei reinem Magnesium (11,575%±2,309%; p=0,001) und W4 (5,167%±0,376%; p<0,001), genauso wie in der Gruppe nach 12 Wochen bei reinem Magnesium (12,033%±2,666%; p=0,003) und W4 (7,025%±2,185%; p<0,001) (siehe Abbildung 40 und Abbildung 41). Hier kann man also zusammenfassen:

1. Degradation, prozentual: 6 Wochen, MagnesiumCPC > Magnesium
2. Degradation, prozentual: 6 Wochen, MagnesiumCPC > W4
3. Degradation, prozentual: 12 Wochen, MagnesiumCPC > Magnesium
4. Degradation, prozentual: 12 Wochen, MagnesiumCPC > W4

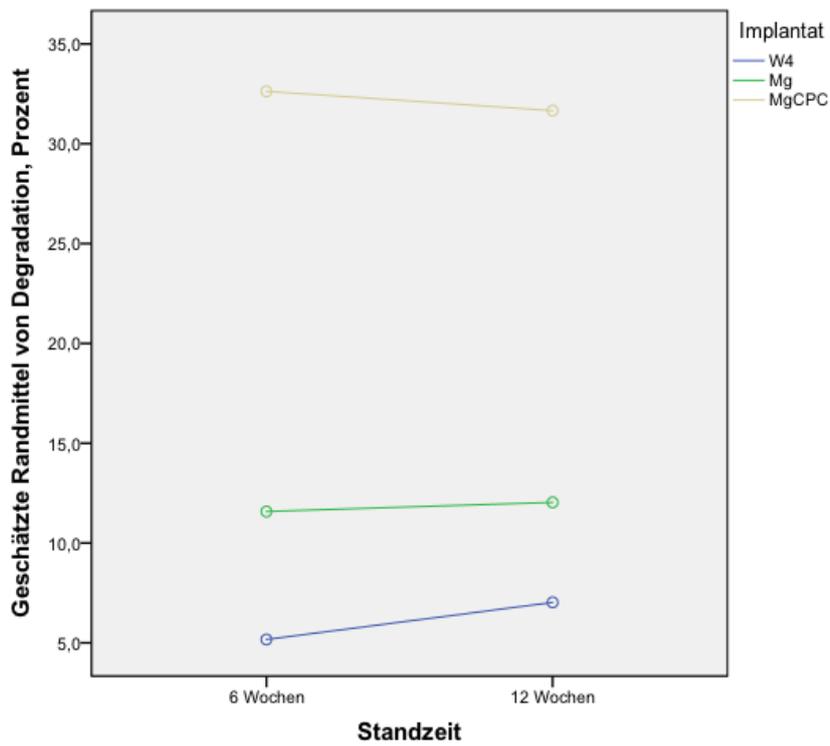


Abbildung 40: Geschätzte Randmittel des Parameters Degradation, prozentual. Aufteilung nach Standzeit und Implantatmaterial.

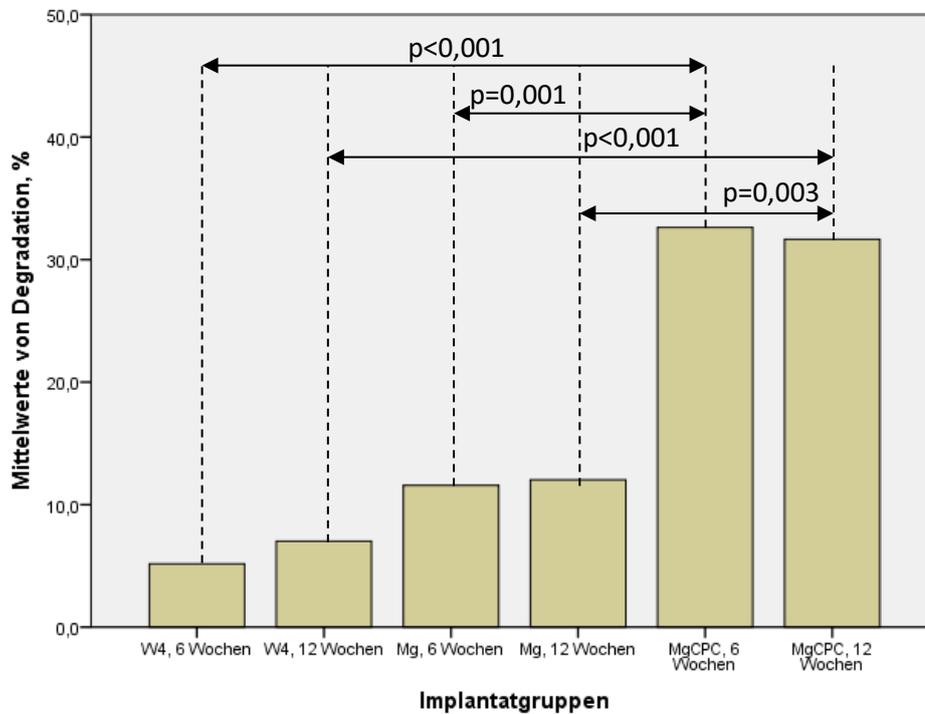


Abbildung 41: Parameter Degradation, prozentual. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

3.2.3 Zusammenfassung

Durch die Analysen wird ersichtlich, dass MagnesiumCPC am stärksten einer Degradation unterlegen ist. Der Unterschied zu implantiertem reinem Magnesium und W4 ist dabei signifikant ausgeprägt. Weiterhin zeigt reines Magnesium tendenziell eine stärkere Degradation als W4, wobei hier keine Signifikanz vorliegt. Zentrale Erkenntnis dieser Analyse ist, dass der in dem Versuch überblickte Zeitfaktor bei allen untersuchten Implantatarten einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Degradationsentwicklung hat. Mit anderen Worten scheint die Degradation nach 6 Wochen deutlich langsamer voranzuschreiten. Über den Beobachtungszeitraum kann keine Vergrößerung des Substanzverlustes festgestellt werden.

Wie bereits eingangs ausgeführt, kann das Kompositmaterial (MgHA) diesem Analyseschritt nicht zugeführt werden, da auf Grund der starken Fragmentation des Materials keine Erfassung in entsprechenden ROIs bzw. VOIs möglich ist.

3.3 Osseointegration

3.3.1 Osseointegration, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig

Für diesen Analyseschritt wird, entsprechend des Vorgehens bei dem Faktor Gasbildung, das Volume of interest als Hohlzylinder mit unterschiedlichem Außenradius bei gleichbleibendem Innenradius, welcher den Außengrenzen des Implantatmaterials entspricht, definiert. Hierbei wird Knochen zum einen absolut und zum anderen prozentual erfasst. Diese Werte dienen dann als Surrogatparameter für das Ausmaß der stattgehabten Osseointegration des jeweiligen Implantatmaterials. Die prozentuale Angabe ist auch hier maßgebend, da analog zu den vorherigen Messungen die Außengrenzen der jeweiligen Implantate ungleich sind und damit auch das Volumen der jeweiligen VOI. Dies ist zum einen den jeweiligen Materialeigenschaften und zum anderen der, wie zuvor dargelegt, recht unterschiedlichen Degradationskinetik der einzelnen Implantate geschuldet. In diese Analyse können ebenfalls keine Daten aus der Kompositgruppe (MgHA) inkludiert werden, da auf Grund der starken Fragmentation keine Erfassung in ROIs bzw. VOIs möglich ist.

Die Auswertungen erfolgen analog zu den vorherigen Schritten. Bei dem Vergleich der insgesamt erfassten Knochenmenge zu den Beobachtungszeitpunkten nach 6 und 12 Wochen zeigen sich unter Inklusion aller Implantatgruppen keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb des ersten VOI mit einem Radius von 0,1 mm zeigen sich hinsichtlich der absoluten Knochenmenge folgende Ergebnisse. Das Volumen des erfassten Knochens rund um die W4 Implantate ($1,279 \text{ mm}^3 \pm 0,591 \text{ mm}^3$) ist signifikant geringer als das rund um den MagnesiumCPC ($2,943 \text{ mm}^3 \pm 0,588 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$). Das Knochenvolumen in den mit reinem Magnesium bestückten Implantaten ($0,795 \text{ mm}^3 \pm 0,705 \text{ mm}^3$) ist ebenfalls signifikant kleiner ($p < 0,001$) als bei dem eingebrachten MagnesiumCPC. Die Werte von W4 und reinem Magnesium unterscheiden sich nicht signifikant. Die erfassten Werte zeigen aber ein tendenziell größeres Knochenvolumen rund um die W4- Implantate, als um die Implantate aus reinem Magnesium. Die Deskriptivstatistik zu den hier zu Grunde liegenden Messwerten ist in Tabelle 21 (Anhang) angeführt. Für diesen Analyseschritt in VOI 1 lässt sich zusammenfassen:

1. Osseointegration, VOI 1, absolut: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, VOI 1, absolut: MagnesiumCPC > W4

Die Analyse der Werte im Prozentbereich untermauert diese Ergebnisse (siehe Abbildung 42). Auch hier ist der Anteil des Knochens rund um die W4 Implantate ($23,331\% \pm 10,832\%$; $p = 0,001$) und die reinen Magnesiumimplantate ($14,082\% \pm 12,848\%$; $p < 0,001$) signifikant kleiner als bei dem MagnesiumCPC ($46,077\% \pm 8,584\%$). Der Unterschied zwischen W4 und reinem Magnesium wird auch unter Analyse der prozentualen Werte nicht signifikant, eine tendenziell weniger weit fortgeschrittene Osseointegration des implantierten Reinmagnesiums ist allerdings weiterhin aus den Werten ersichtlich. Siehe dazu auch die Deskriptivstatistik aus Tabelle 22 (Anhang). Analog zu den absoluten Werten gilt für diesen Schritt also:

1. Osseointegration, VOI 1, prozentual: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, VOI 1, prozentual: MagnesiumCPC > W4

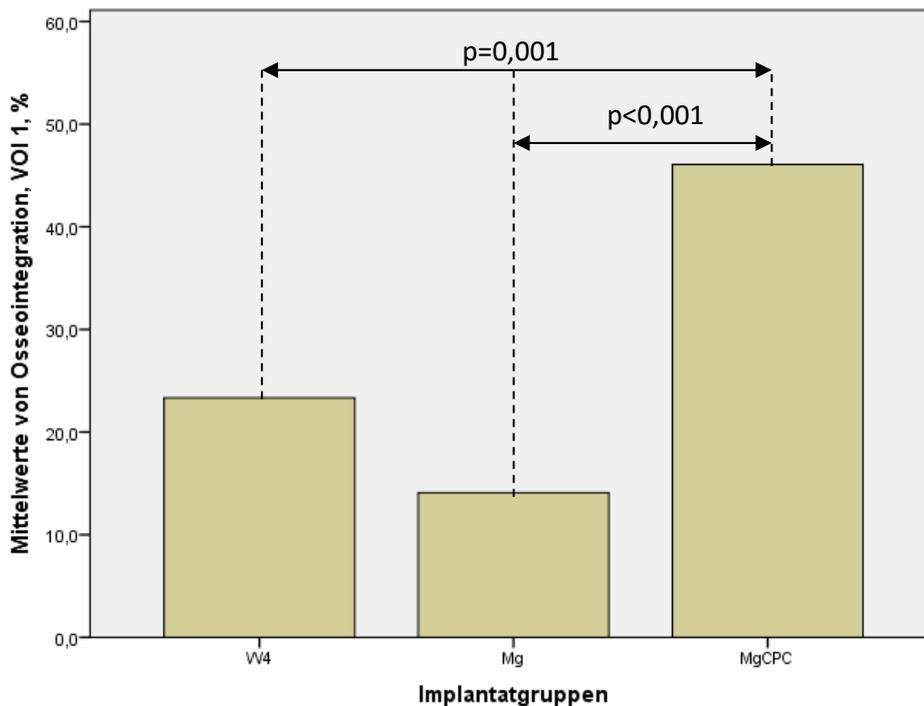


Abbildung 42: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.

In dem folgenden, zweiten Volume of interest mit einem Außenradius von 0,2 mm, setzen sich die Mengenverhältnisse hinsichtlich des erfassten Knochens fort. Die Deskriptivstatistik ist in Tabelle 23 (Anhang) angeführt.

Bei der Analyse der absoluten Werte ist weiterhin im Umkreis von MagnesiumCPC das größte Knochenvolumen ($5,416 \text{ mm}^3 \pm 1,286 \text{ mm}^3$), zu beobachten. Erneut sind sowohl bei reinem Magnesium ($1,978 \text{ mm}^3 \pm 1,681 \text{ mm}^3$; $p < 0,001$) als auch bei W4 ($2,706 \text{ mm}^3 \pm 1,422 \text{ mm}^3$; $p = 0,002$), im Vergleich zum MagnesiumCPC, signifikant niedrigere Knochenmengen detektierbar:

1. Osseointegration, VOI 2, absolut: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, VOI 2, absolut: MagnesiumCPC > W4

Analog dazu gestalten sich die Verhältnisse im Prozentbereich. Rund um MagnesiumCPC ist der Anteil detektierbaren Knochens am größten (43,930%±10,109%). Signifikant kleiner ist der Anteil sowohl bei reinem Magnesium (17,517%±15,213%; p=0,001) als auch bei W4 (24,525%±12,972%; p=0,008) (siehe Abbildung 43). Das bedeutet zusammengefasst:

1. Osseointegration, VOI 2, prozentual: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, VOI 2, prozentual: MagnesiumCPC > W4

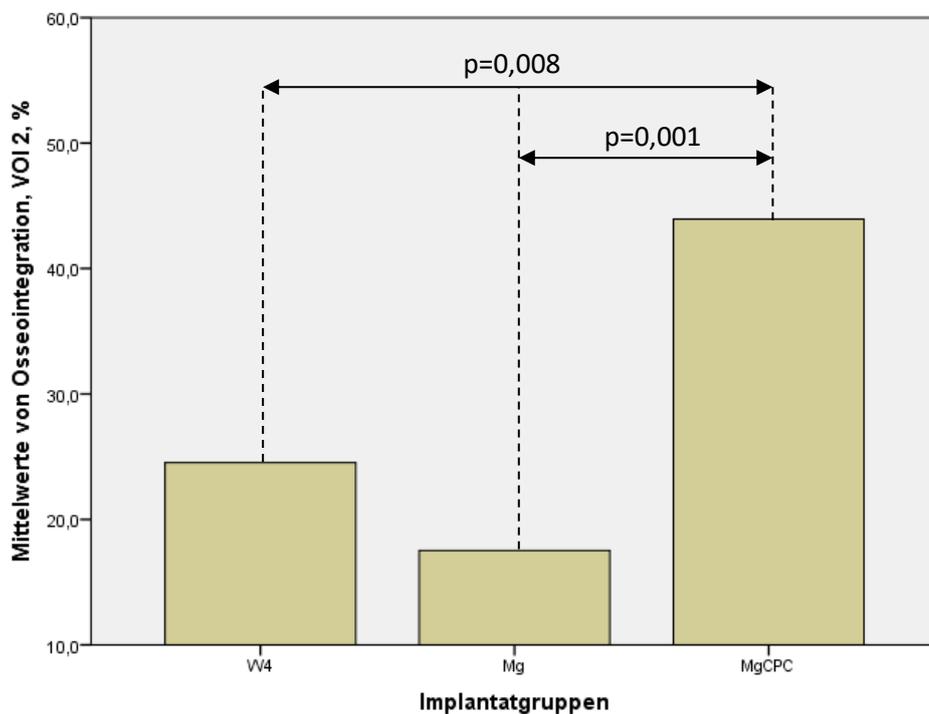


Abbildung 43: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.

Im VOI 3, mit einem Außenradius von 0,4 mm ab der Implantataußengrenze, bleiben die Ergebnisse vergleichbar. Bei der Analyse des Knochenvolumens in mm³ ist auch in diesem Volume of interest MagnesiumCPC (8,647 mm³±1,920 mm³) bezüglich der Osseointegration führend. Die Knochenmasse um die reinen Magnesiumimplantate (17,590 mm³±6,261 mm³; p=0,007) und um die W4 Implantate (21,517 mm³±6,119 mm³; p=0,032) ist weiterhin signifikant kleiner. Dies geht auch aus den Daten zur Deskriptivstatistik aus Tabelle 25 (Anhang) hervor. Für VOI 3 gilt:

1. Osseointegration, VOI 3, absolut: MagnesiumCPC > Magnesium

2. Osseointegration, VOI 3, absolut: MagnesiumCPC > W4

Im Prozentbereich zeigt MagnesiumCPC ebenfalls den größten Anteil an Knochengewebe ($43,221\% \pm 10,662\%$). Reines Magnesium ($20,182\% \pm 14,425\%$; $p=0,003$) und W4 ($26,579\% \pm 13,617\%$; $p=0,016$) zeigen jeweils einen kleineren Anteil. Weiterhin ist kein signifikanter Unterschied zwischen W4 und dem reinen Magnesium zu ermitteln (siehe Abbildung 44). Die korrespondierende Deskriptivstatistik ist in Tabelle 26 (Anhang) angeführt. Für die Analyse der Prozentwerte in VOI 3 kann man folgendes ableiten:

1. Osseointegration, VOI 3, prozentual: MagnesiumCPC > Magnesium

2. Osseointegration, VOI 3, prozentual: MagnesiumCPC > W4

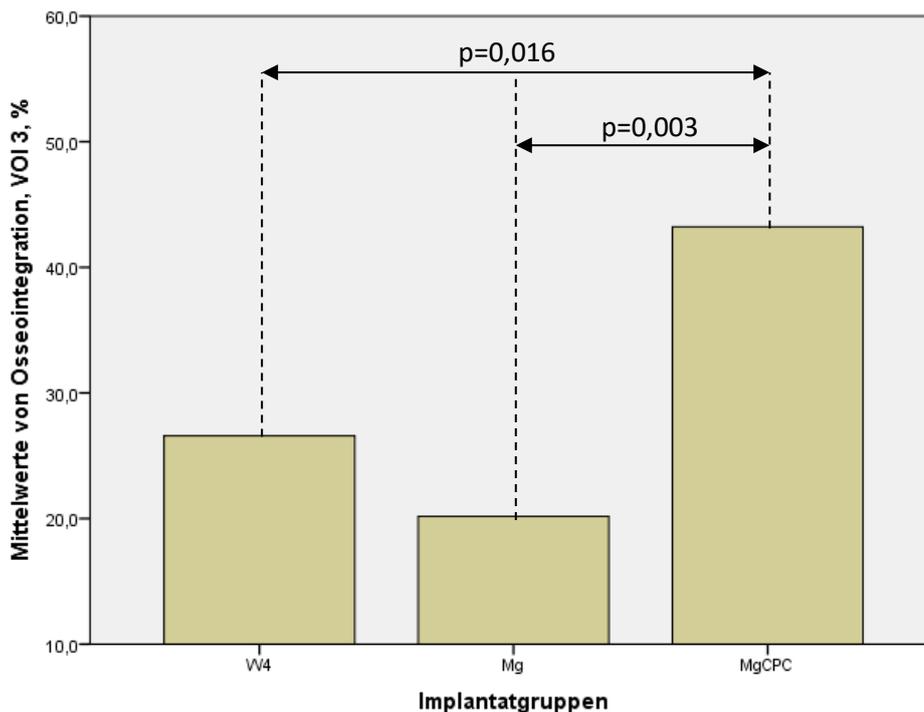


Abbildung 44: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.

Auch in dem vierten und damit größten Volume of interest, mit einem Außenradius von 1,0 mm, ist rund um den eingebrachten MagnesiumCPC das größte Knochenvolumen zu beobachten. Dies gilt für die Erfassung der absoluten Werte ($29,235 \text{ mm}^3 \pm 6,569 \text{ mm}^3$),

genauso wie für die Werte im Prozentbereich ($44,857\% \pm 9,051\%$) (siehe Abbildung 45). Für die absoluten Werte zeigen jeweils reines Magnesium ($17,591 \text{ mm}^3 \pm 6,261 \text{ mm}^3$; $p=0,003$) und W4 ($21,517 \text{ mm}^3 \pm 6,119 \text{ mm}^3$; $p=0,018$) eine signifikant kleinere Menge an Knochenmaterial. Die entsprechenden Werte der Deskriptivstatistik für die Analyse der absoluten Werte sind in Tabelle 27 (Anhang) angeführt. Für VOI 4 gilt bezüglich der absoluten Werte:

1. Osseointegration, VOI 4, absolut: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, VOI 4, absolut: MagnesiumCPC > W4

Analog dazu zeigt die Analyse der prozentualen Werte einen signifikant kleineren Anteil von Knochen bei reinem Magnesium ($28,145\% \pm 10,048\%$; $p=0,004$) und W4 ($34,600\% \pm 9,902\%$; $p=0,031$) (Deskriptivstatistik siehe Tabelle 28 (Anhang)). Hier gilt:

1. Osseointegration, VOI 4, prozentual, MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, VOI 4, prozentual, MagnesiumCPC > W4

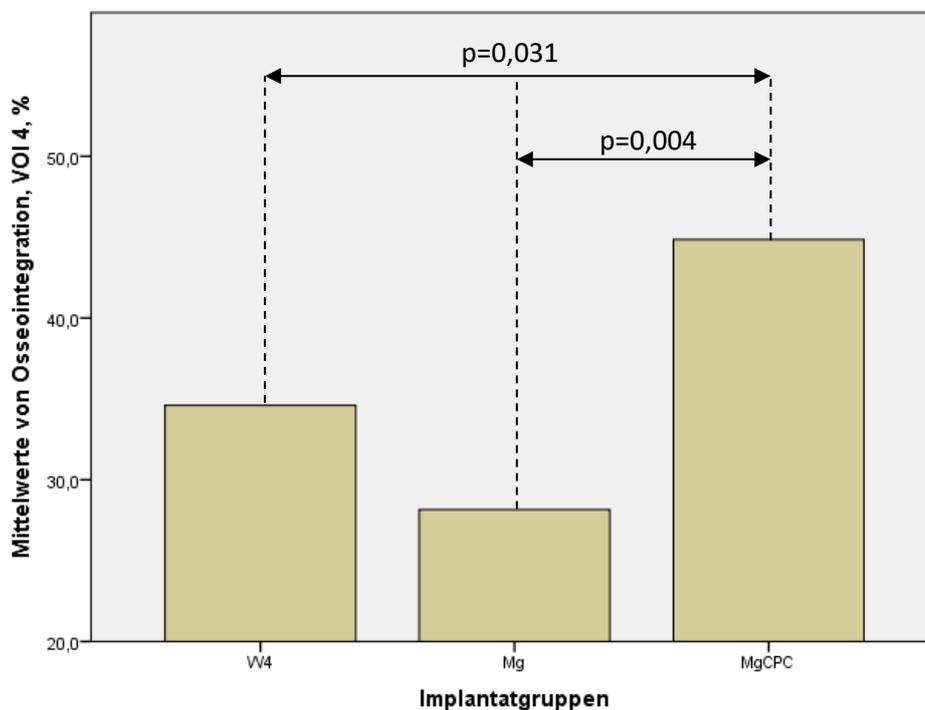


Abbildung 45: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.

Zusammenfassend lässt sich für diese Messreihe feststellen, dass im Umfeld des MagnesiumCPC über den Beobachtungszeitraum der größte Knochenanteil zu beobachten ist. Mit deutlichem Abstand folgen reines Magnesium und W4. Nach dem Ablauf von 6 Wochen, zumindest innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Wochen, ist keine Änderung des Knochenvolumens zu erkennen.

3.3.2 Osseointegration, absolut und prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitabhängig

Entsprechend des Vorgehens im Punkt Gasbildung werden hier die bereits in der vorangegangenen Analyse betrachteten Messwerte verwendet. Hier erfolgt nun zum einen die Betrachtung der Unterschiede zwischen beiden Standzeiten innerhalb einer Implantatgruppe, das heißt zum Beispiel Knochenvolumen bei reinem Magnesium nach 6 Wochen vs. Knochenvolumen bei Magnesium nach 12 Wochen. Zum anderen erfolgt der Vergleich der einzelnen Implantatgruppen innerhalb jeweils einer Standzeitgruppe, also beispielsweise Vergleich von reinem Magnesium, W4 und MagnesiumCPC innerhalb der Gruppe nach 6 Wochen.

Bei der Analyse der Unterschiede der Implantate, eingeteilt nach Standzeitgruppe, kann für kein Material, weder im absoluten Bereich noch im Prozentbereich ein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. Das heißt, dass für keines der verwendeten Implantate eine signifikante Änderung der gebildeten Knochenmenge im zeitlichen Verlauf von 6 Wochen post implantationem oder 12 Wochen post implantationem auszumachen ist. Die Ergebnisauflistung erfolgt im Folgenden erneut aufgetrennt nach VOI, beginnend mit VOI 1.

Beim Vergleich der einzelnen Implantatgruppen zu den jeweiligen Erfassungspunkten hinsichtlich des absoluten Knochenvolumens in mm^3 , ist nach 6 Wochen MagnesiumCPC als das Material mit dem größten Knochenvolumen ($2,951 \text{ mm}^3 \pm 0,309 \text{ mm}^3$) erkennbar. Signifikant kleinere Werte zeigen sich jeweils im Vergleich zu reinem Magnesium ($1,111 \text{ mm}^3 \pm 0,396 \text{ mm}^3$; $p=0,012$) und W4 ($0,998 \text{ mm}^3 \pm 0,278 \text{ mm}^3$; $p=0,005$). In der Gruppe nach 12 Wochen ist MagnesiumCPC weiterhin das Material mit dem größten Knochenvolumen in Implantatumgebung ($2,936 \text{ mm}^3 \pm 0,285 \text{ mm}^3$), reines Magnesium ($0,374 \text{ mm}^3 \pm 0,167 \text{ mm}^3$; $p<0,001$) und W4 ($1,490 \text{ mm}^3 \pm 0,318 \text{ mm}^3$; $p=0,013$) zeigen ein jeweils

signifikant kleineres Volumen erfassten Knochens. In dieser Messwertgruppe ist nun erstmals auch der Unterschied zwischen reinem Magnesium ($0,374 \text{ mm}^3 \pm 0,167 \text{ mm}^3$) und W4 ($1,490 \text{ mm}^3 \pm 0,318 \text{ mm}^3$; $p=0,032$) signifikant. Für VOI 1 lässt sich für Osseointegration also zusammenfassen:

1. Osseointegration, absolut, 6 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, absolut, 6 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > W4
3. Osseointegration, absolut, 12 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > Magnesium
4. Osseointegration, absolut, 12 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > W4
5. Osseointegration, absolut, 12 Wochen, VOI 1: W4 > Magnesium

Im Prozentbereich bestätigen sich diese Beobachtungen (siehe Abbildung 46). In der Gruppe nach 6 Wochen findet sich bei MagnesiumCPC ($44,843\% \pm 5,617\%$) ein jeweils signifikant höherer Knochenanteil als bei reinem Magnesium ($19,728\% \pm 7,303\%$; $p=0,037$) und W4 ($18,197\% \pm 5,003\%$; $p=0,017$).

In der Gruppe mit einer Standzeit von 12 Wochen ist MagnesiumCPC ($47,064\% \pm 3,162\%$) hinsichtlich des Anteils detektierbaren Knochens weiterhin führend. Signifikant kleiner sind die Anteile bei reinem Magnesium ($6,555\% \pm 2,972\%$; $p<0,001$) und W4 ($27,181\% \pm 5,884\%$; $p=0,033$). Weiterhin ist auch hier der Unterschied zwischen reinem Magnesium ($6,555\% \pm 2,972\%$) und W4 ($27,181\% \pm 5,884\%$; $p=0,032$) signifikant. Für die Prozentwerte in VOI 1 gilt also analog zu den absoluten Werten:

1. Osseointegration, prozentual, 6 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > Magnesium
2. Osseointegration, prozentual, 6 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > W4
3. Osseointegration, prozentual, 12 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > Magnesium
4. Osseointegration, prozentual, 12 Wochen, VOI 1: MagnesiumCPC > W4
5. Osseointegration, prozentual, 12 Wochen, VOI 1: W4 > Magnesium

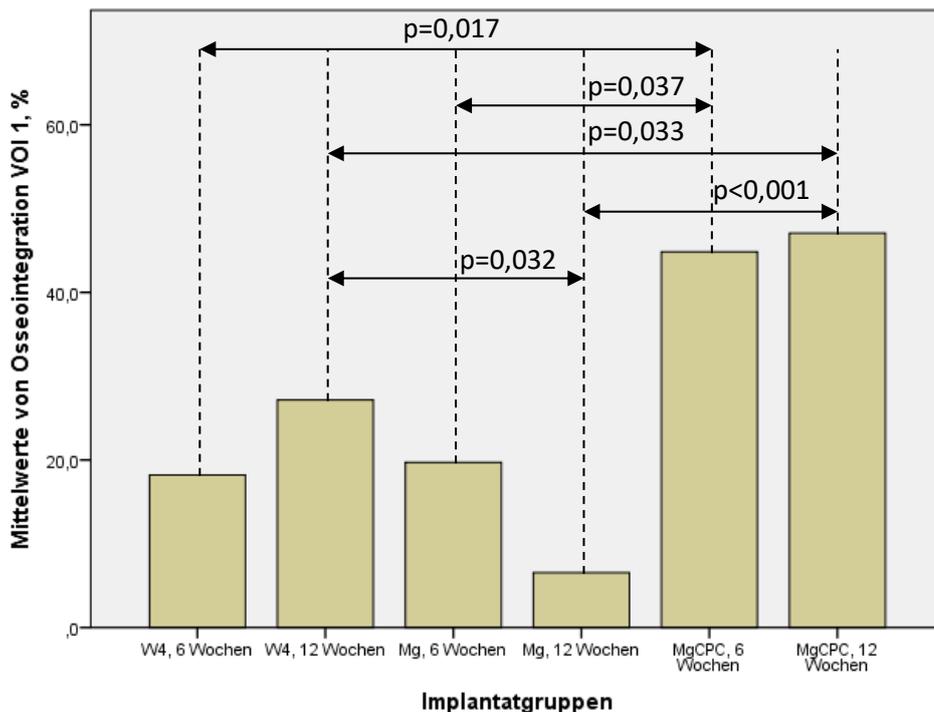


Abbildung 46: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

In dem folgenden zweiten VOI, ändern sich die Mengenverhältnisse. Hier ist im Kubikmillimeterbereich in der Gruppe nach 6 Wochen zwar weiterhin die größte Knochenmenge in der Umgebung des eingebrachten MgCPC ($5,324 \text{ mm}^3 \pm 0,715 \text{ mm}^3$) zu erfassen, allerdings zeigt nur noch W4 ($2,054 \text{ mm}^3 \pm 0,657 \text{ mm}^3$; $p=0,020$) ein signifikant kleineres Knochenvolumen.

Nach 12 Wochen hingegen, ist nunmehr einzig im Umfeld der reinen Magnesiumimplantate ($0,840 \text{ mm}^3 \pm 0,298 \text{ mm}^3$) signifikant weniger Knochen als bei dem MagnesiumCPC ($5,490 \text{ mm}^3 \pm 0,593 \text{ mm}^3$; $p=0,001$) festzustellen. Für die absoluten Werte in VOI 2 gilt:

1. Osseointegration, absolut, 6 Wochen, VOI 2: MagnesiumCPC > W4
2. Osseointegration, absolut, 12 Wochen, VOI 2: MagnesiumCPC > Magnesium

Die entsprechenden Prozentwerte untermauern diese Ergebnisse (siehe Abbildung 47). Auch hier ist in der Gruppe nach 6 Wochen nur bei dem Legat W4 ($18,587\% \pm 5,891\%$) ein signifikant kleinerer Knochenanteil zu beobachten, als bei dem verwendeten MagnesiumCPC ($42,061\% \pm 6,411\%$; $p=0,044$). Am Beobachtungszeitpunkt 12 Wochen nach

Implantation ist, entsprechend der absoluten Werte, nur der Knochenanteil im umgebenden Gewebe der reinen Magnesiumimplantate ($7,408\% \pm 2,657\%$) signifikant kleiner als bei MagnesiumCPC ($45,424\% \pm 3,868\%$; $p < 0,001$):

1. Osseointegration, prozentual, 6 Wochen, VOI 2: MagnesiumCPC > W4
2. Osseointegration, prozentual, 12 Wochen, VOI 2: MagnesiumCPC > Magnesium

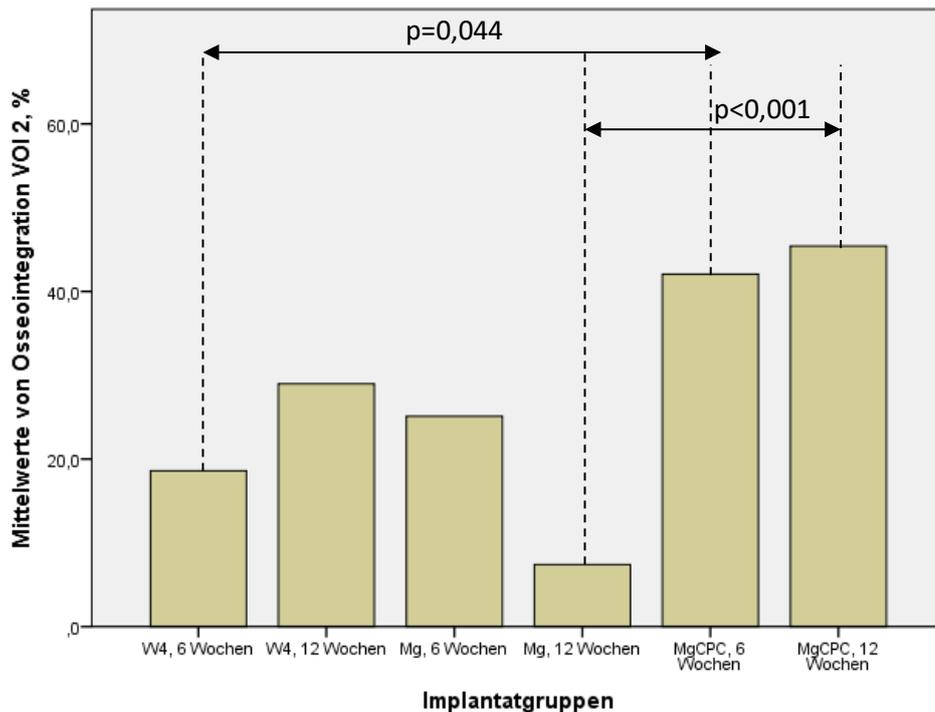


Abbildung 47: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

In dem nächst größeren, dritten Volume of interest, mit einem Außenradius von 0,4 mm ab Implantataußengrenze, bleiben die Verhältnisse im Kubikmillimeterbereich unverändert. In der Gruppe nach 6 Wochen, kann in den mit MagnesiumCPC bestückten Proben die größte Menge an Knochen ($9,321 \text{ mm}^3 \pm 0,772 \text{ mm}^3$) detektiert werden. Signifikant kleinere Volumina sind in dieser VOI nur bei den W4 Implantaten ($4,316 \text{ mm}^3 \pm 1,317 \text{ mm}^3$; $p = 0,046$) zu identifizieren. In der Gruppe nach 12 Wochen ist wiederum das erfasste Knochenvolumen bei den reinen Magnesiumimplantaten ($2,197 \text{ mm}^3 \pm 0,231 \text{ mm}^3$) signifikant kleiner als das bei dem MgCPC ($8,107 \text{ mm}^3 \pm 0,977 \text{ mm}^3$; $p = 0,003$):

1. Osseointegration, absolut, 6 Wochen, VOI 3: MagnesiumCPC > W4
2. Osseointegration, absolut, 12 Wochen, VOI 3: MagnesiumCPC > Magnesium

Bei der Analyse der Prozentwerte des entsprechenden VOI gibt es in der Gruppe nach 6 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den getesteten Implantatmaterialien, wobei der Unterschied zwischen der MagnesiumCPC ($40,743\% \pm 6,086\%$) und W4 ($19,139\% \pm 5,795\%$) mit $p=0,051$ nur sehr knapp nicht signifikant ist. Nach 12 Wochen Beobachtungszeit ist erneut bei MagnesiumCPC ($45,205\% \pm 4,586\%$) ein signifikant größerer Anteil neu gebildeten Knochens gegenüber dem reinen Magnesium ($10,642\% \pm 1,232\%$; $p=0,001$) zu verzeichnen (siehe Abbildung 48). Hier gilt also:

1. Osseointegration, prozentual, 12 Wochen, VOI 3: MagnesiumCPC > Magnesium

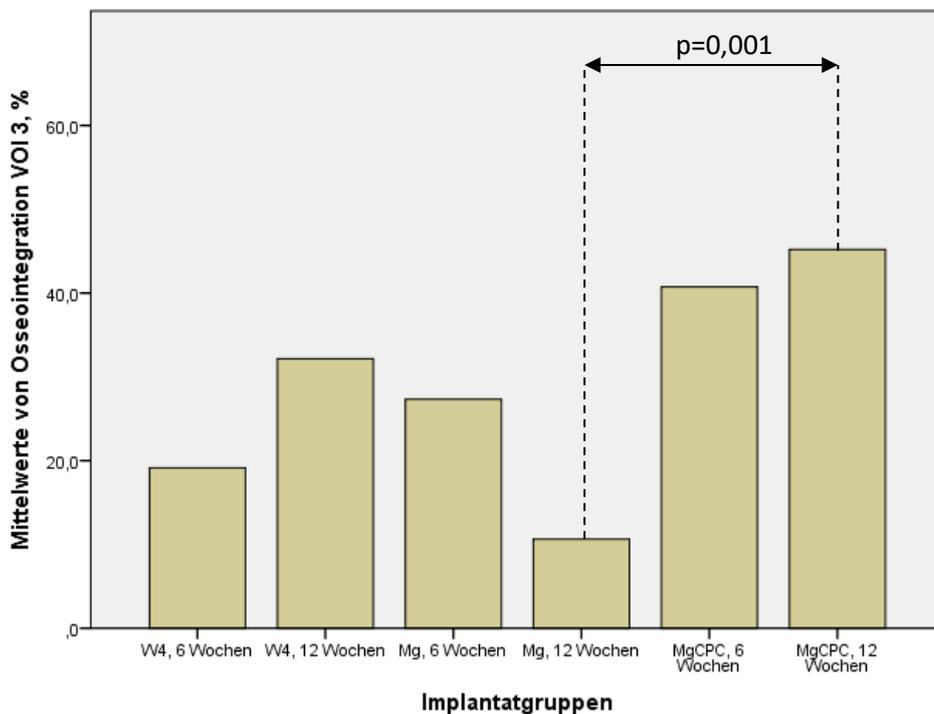


Abbildung 48: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

Im nächsten Schritt wird das vierte Volume of interest betrachtet, welches mit einem Außenradius von 1,0 mm ab Implantataußengrenze auch die VOIs eins bis drei inkludiert. Bei der Betrachtung der Werte im Kubikmillimeterbereich aus der Gruppe nach 6 Wochen, ist rund um MagnesiumCPC das größte Knochenvolumen ($9,321 \text{ mm}^3 \pm 0,772 \text{ mm}^3$) erfassbar. Signifikant kleiner ist das Volumen in der Umgebung der W4 Implantate ($4,316 \text{ mm}^3 \pm 1,317 \text{ mm}^3$; $p=0,028$). In der Gruppe nach 12 Wochen sind die Werte für reines Magnesium ($2,197 \text{ mm}^3 \pm 0,231 \text{ mm}^3$) signifikant kleiner, als die für MagnesiumCPC ($8,107 \text{ mm}^3 \pm 0,977 \text{ mm}^3$; $p=0,011$). Zusammengefasst bedeutet das:

1. Osseointegration, absolut, 6 Wochen, VOI 4: MagnesiumCPC > W4

2. Osseointegration, absolut, 12 Wochen, VOI 4: MagnesiumCPC > Magnesium

Im Prozentbereich (siehe Abbildung 49) zeigt nach 6 Wochen ebenfalls MagnesiumCPC (40,743%±6,086%) die größte Knochenbildung. Signifikant kleiner sind die Werte für W4 (19,139%±5,795%; $p=0,031$). In der Gruppe nach 12 Wochen zeigt reines Magnesium (10,642%±1,232%) einen signifikant kleineren Knochenanteil als der eingebrachte MagnesiumCPC (45,205%±4,586%; $p=0,009$). Das heißt:

1. Osseointegration, prozentual, 6 Wochen, VOI 4: MagnesiumCPC > W4

2. Osseointegration, prozentual, 12 Wochen, VOI 4: MagnesiumCPC > Magnesium

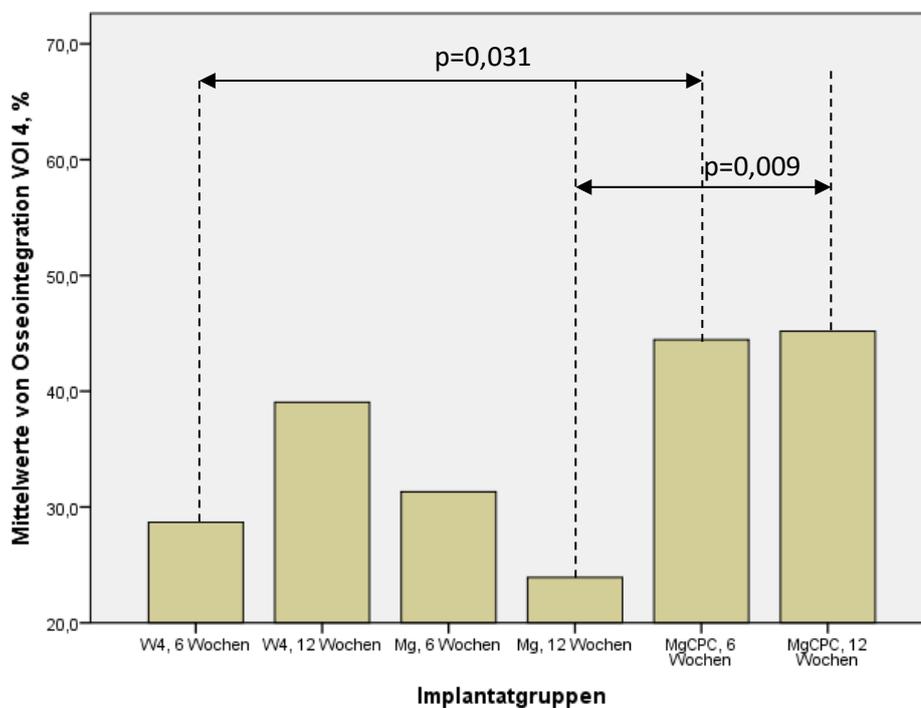


Abbildung 49: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.

3.3.2.1 Zusammenfassung

Zusammenfassend zu diesem Analyseschritt lässt sich zunächst feststellen, dass der größte Knochenanteil in der Umgebung von MagnesiumCPC ist. Weiterhin ist festzustellen, dass für das Knochenvolumen bei MagnesiumCPC der Faktor Standzeit über den gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikante Rolle spielt. Das heißt, nach 6 Wochen scheint es in der Umgebung von MagnesiumCPC zu keinem weiteren signifikanten Knochenwachstum zu kommen.

Der detektierte Knochenanteil in der Umgebung der reinen Magnesiumimplantate zeigt im Laufe der Beobachtung eine abnehmende Tendenz, wohingegen bei W4 eine Zunahme zu verzeichnen ist, wenngleich dies in beiden Fällen nicht signifikant ist. Diese Tendenz fußt auf der Beobachtung, dass z.B. bei der Analyse der VOI 2 (Prozentwerte), in der Gruppe nach 6 Wochen allein W4 ein signifikant kleineres Knochenvolumen als MagnesiumCPC zeigt, in der Gruppe nach 12 Wochen dann allerdings nur um die reinen Magnesiumimplantate ein signifikant kleinerer Anteil von Knochen detektierbar ist. Ähnlich verhält es sich in dem VOI 3, hier gibt es in der Gruppe nach 6 Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Implantaten, wohingegen nach 12 Wochen Beobachtungszeit der erfasste Anteil von Knochen rund um die reinen Magnesiumimplantate signifikant kleiner ist, als um MagnesiumCPC herum.

3.3.3 Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat in Form ringförmiger VOIs, standzeitabhängig und unabhängig

In dieser Analyse werden, gemäß der entsprechenden Analyseebene für den Faktor Gasbildung, die vorliegenden Rohdaten so geordnet, dass hohlzylinderartig um das Implantat angeordnete VOI entstehen. Dabei beinhaltet das nächst größere VOI das vorherige nicht. Jedes VOI stellt einen eigenen Hohlzylinder dar. Die VOI A bis D sind dabei ringförmig um das Implantat angeordnet. Die Außenradien der Hohlzylinder entsprechen denen aus der vorherigen Messung. So ist es möglich zu differenzieren, ob die anteilig größere Knochenmenge eher an der Kontaktfläche zum Implantat, oder im Nahbereich darum zu finden ist. Untersucht wurden hier folgende Parameter und Abhängigkeiten:

Tabelle 4: Feste Effekte der Analyse Osseointegration in Prozent, dabei kennzeichnet * abhängige Parameter (Z.B. Standzeit in Abhängigkeit von Implantatart)

Faktoren:	p-Wert:
Standzeit	>0,05
Implantatart	<0,05
Abstand	<0,05
Standzeit * Implantatart	>0,05
Implantatart * Abstand	<0,05
Standzeit * Abstand	>0,05
Standzeit * Implantatart * Abstand	>0,05

Wie in der angeführten Tabelle erkennbar, gibt es in dieser Analyse nur Signifikanzen für die Faktoren Implantat, Abstand und die Kombination Implantat und Abstand. Bei der Betrachtung des Parameters Implantat erhält man das Ergebnis für das Knochenvolumen bzw. Osseointegration der einzelnen Implantate, gemittelt über den gesamten Beobachtungszeitraum und alle VOIs.

Wie bereits in den zuvor durchgeführten Analyseschritten wird auch hier MagnesiumCPC als das Material mit dem höchsten Anteil an Knochen in der Implantatumgebung bestätigt (43,821%±3,545%). Jeweils signifikant kleinere Anteile zeigen sich bei reinem Magnesium (21,739%±4,036%; p=0,001) und W4 (27,941%±4,036%; p=0,009). Das heißt:

1. Osseointegration, prozentual: MagnesiumCPC > W4
2. Osseointegration, prozentual: MagnesiumCPC > Magnesium

Im nächsten Analyseschritt werden die einzelnen VOI hinsichtlich des jeweiligen Knochenanteils (Parameter „Abstand“) verglichen. Dabei werden alle VOI mit gleichem Außenradius gemittelt als ein Volume of interest betrachtet. Die Standzeit und Implantatart werden dabei außer Acht gelassen. Man vergleicht dabei also zum Beispiel die kumulierten Knochenanteile aus allen VOI A mit denen aus allen VOI B usw.. Ergebnis dieser Analyse ist, dass in VOI D der insgesamt größte Anteil an Knochengewebe ($38,494\% \pm 2,315\%$) zu finden ist. Dementsprechend ist der kumulative Knochenanteil in VOI A ($27,261\% \pm 2,203\%$; $p=0,001$), B ($28,528\% \pm 3,011\%$; $p=0,002$) und C ($30,385\% \pm 2,677\%$; $p=0,001$) signifikant kleiner als im äußersten Volume of interest. Die VOI A bis C unterscheiden sich untereinander nicht signifikant (siehe Abbildung 50). Hier kann man zusammenfassen:

1. Osseointegration VOI D > VOI A
2. Osseointegration VOI D > VOI B
3. Osseointegration VOI D > VOI C

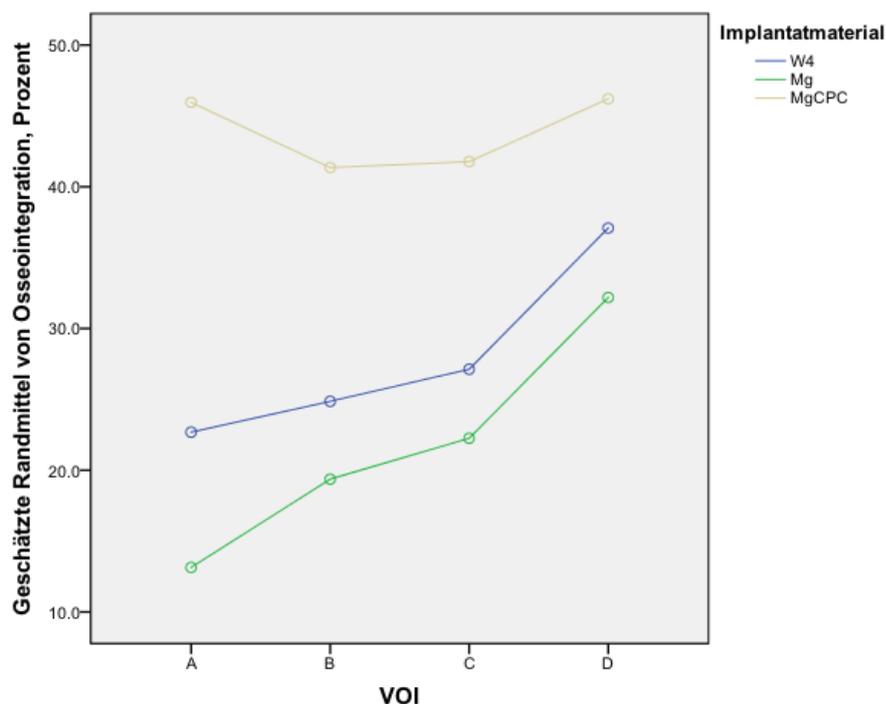


Abbildung 50: Geschätzte Randmittel von Osseointegration, prozentual, aufgeteilt nach Implantatmaterial und VOI

Beim nächsten Untersuchungsschritt werden die Materialien innerhalb einer VOI im Hinblick auf den Anteil an gebildetem Knochen untersucht. Die Ergebnisse spiegeln dabei im Wesentlichen die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Untersuchungsschritten wieder und sind daher in der folgenden Tabelle 5 vergleichend aufgeführt:

Tabelle 5: Ergebnisse der Analyse Osseointegration um Implantat, VOI A-D (%), Faktorkombination Implantatart in Abhängigkeit (*) von Abstand

VOI	Implantatart	>/< (größer als/ kleiner als)	Implantatart	p- Wert
A	W4 (22,689%±3,970%)	<	MgCPC (45,954%±3,487%)	<0,001
	Magnesium (13,141%±3,970%)	<	MgCPC (45,954%±3,487%)	<0,001
B	W4 (24,861%±5,426%)	<	MgCPC (41,353%±4,766%)	<0,05
	Magnesium (19,371%±5,426%)	<	MgCPC (41,353%±4,766%)	<0,05
C	W4 (27,125%±4,825%)	<	MgCPC (41,772%±4,238%)	<0,05
	Magnesium (22,257%±4,825%)	<	MgCPC (41,772%±4,238%)	<0,05
D	Magnesium (32,187%±4,172%)	<	MgCPC (46,206%±3,664%)	<0,05

Durch diesen Analyseschritt kann also nochmals MagnesiumCPC als das Material mit der höchsten Osseointegration bestätigt werden. Weiterhin wird deutlich, dass die größte Knochenmenge weniger im unmittelbaren Kontaktbereich mit dem Implantat, sondern vielmehr in der näheren Umgebung zu suchen ist. Die entsprechende Deskriptivstatistik zu den einzelnen VOI ist in Tabelle 29 (Anhang) angeführt.

3.4 Korrelation

Im Rahmen dieses Analyseschrittes wird die Korrelation der Faktoren Gasbildung und Knochenbildung, gemittelt über alle Implantatmaterialien, aufgetrennt nach Implantatart und in Abhängigkeit vom Faktor Abstand, ermittelt. Dabei werden die Datensätze verwendet, welche bereits in den vorherigen Analyseschritten zur Anwendung kamen.

3.4.1 Korrelation zwischen Knochenanteil, (prozentual) und Gasanteil, (prozentual), standzeitunabhängig

In diesem Analyseschritt werden die Anteile an Knochen und Gas vom Gesamtgewebe ungeachtet von Standzeit, Implantatmaterial und Abstand vom Implantat miteinander korreliert. Das Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass eine starke, negative Korrelation ($r_s = -0,715$, $p < 0,001$) zwischen diesen Faktoren vorliegt (siehe Abbildung 51).

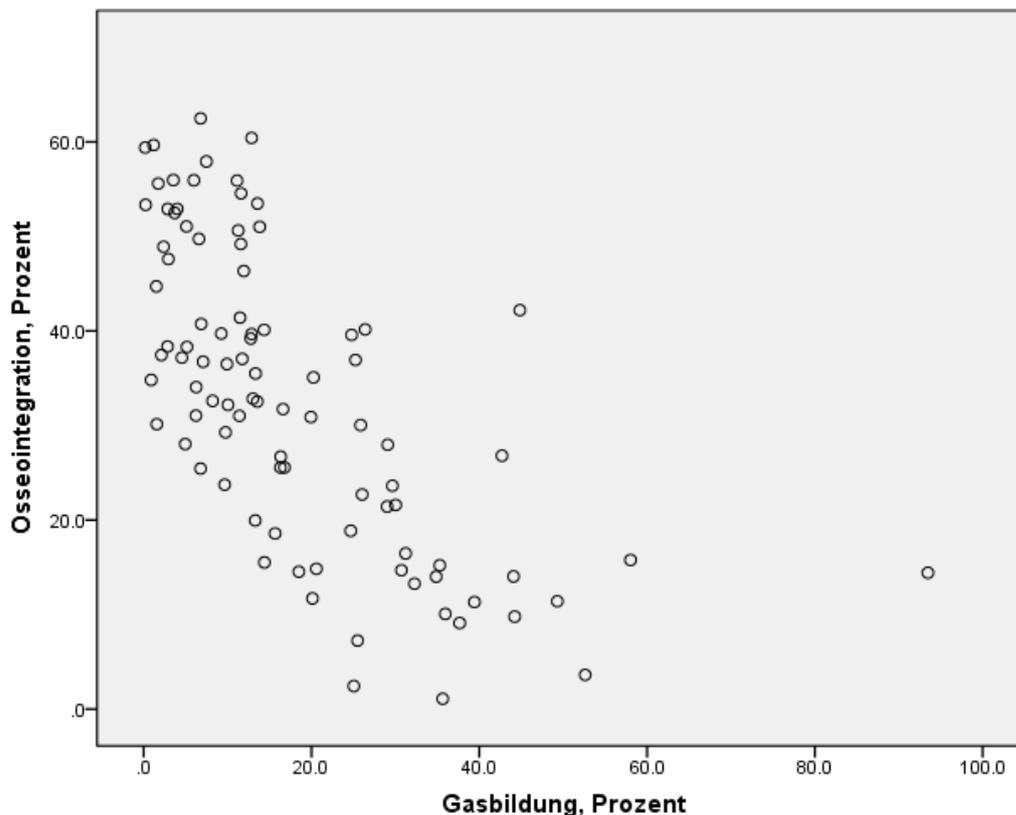


Abbildung 51: Korrelation der Faktoren Knochenanteil und Gasanteil in Prozent. Gemittelt über kompletten Beobachtungszeitraum, Implantatart und Abstand vom Implantat

3.4.2 Korrelation Knochenanteil, (prozentual) und Gasanteil, (prozentual), aufgeteilt nach VOI

In diesem Analyseschritt wird ebenfalls der Zusammenhang zwischen erfasstem Knochenanteil und gebildeter Gasmenge untersucht. In Ergänzung zu dem vorangegangenen Schritt erfolgt hier aber noch die Betrachtung innerhalb der einzelnen, gemittelten, VOI. Dabei zeigen sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 6: Ergebnisse der Untersuchung: Korrelation Knochenanteil%/Gasanteil% aufgeteilt nach VOI

VOI:	Korrelationskoeffizient (r_s):	p- Wert:
A	-0,896	<0,001
B	-0,897	<0,001
C	-0,734	<0,001
D	-0,300	0,164

Das heißt, in den VOIs A bis C liegt eine signifikant negative Korrelation zwischen den betrachteten Faktoren vor. Besonders stark ist der Zusammenhang dabei in den inneren Volumes of interest A und B ausgeprägt. In dem äußeren VOI D ist der Korrelationskoeffizient als schwach zu beurteilen und ist nicht signifikant (siehe Abbildung 52).

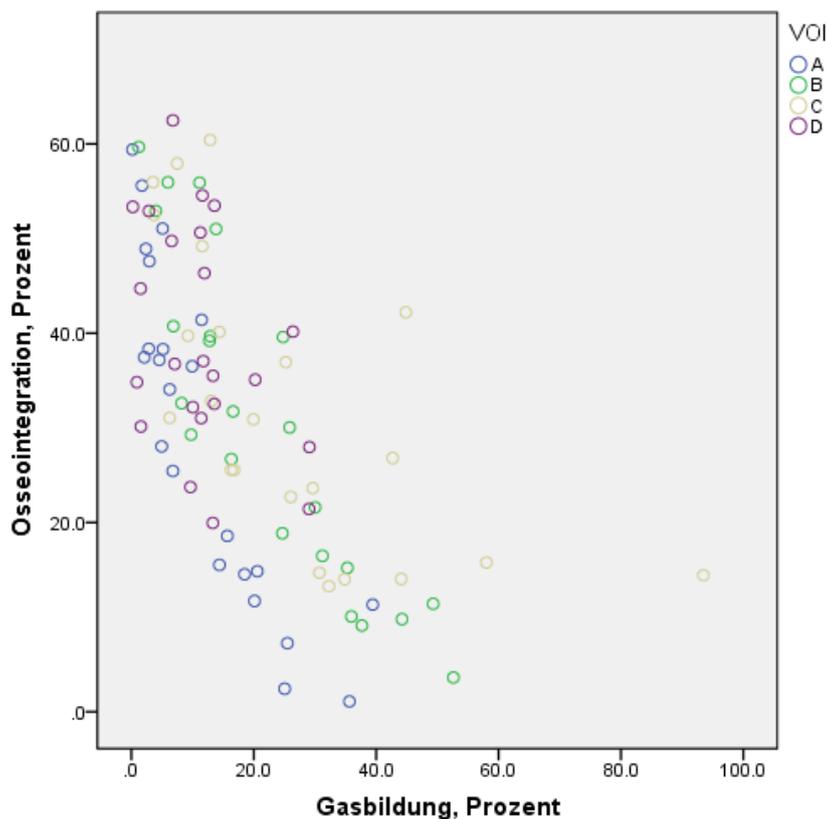


Abbildung 52: Korrelation der Faktoren Knochenanteil und Gasanteil in Prozent. Gemittelt über kompletten Beobachtungszeitraum und Implantatart, aufgeteilt nach VOI

3.4.3 Korrelation Knochenanteil, (prozentual) und Gasanteil, (prozentual), aufgeteilt nach VOI und Implantatmaterial

Hier werden die Korrelationen neben dem VOI noch nach dem jeweiligen Implantatmaterial aufgeteilt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Untersuchung: Korrelation Knochenanteil%/Gasanteil% aufgeteilt nach VOI und Implantatmaterial

VOI:	Implantatmaterial:	Korrelationkoeffizient (r_s):	p- Wert:
A	W4	-0,929	<0,001
	Reines Magnesium	-0,714	>0,05
	MagnesiumCPC	-0,750	<0,05
B	W4	-1,0	<0,001
	Reines Magnesium	-0,857	<0,05
	MagnesiumCPC	-0,667	0,050
C	W4	-0,750	>0,05
	Reines Magnesium	-0,679	>0,05
	MagnesiumCPC	-0,533	>0,05
D	W4	-0,143	>0,05
	Reines Magnesium	-0,464	>0,05
	MagnesiumCPC	0,150	>0,05

Dabei zeigen sich in VOI A für die Materialien W4 und MagnesiumCPC signifikante, negative Korrelationen zwischen Knochen- und Gasanteil. In dem zweiten VOI B besteht eine signifikante, negative Korrelation zwischen gebildetem Gas und erfasstem Knochen bei W4 und Magnesium. In VOI C und D bestehen keine signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Faktoren. Die entsprechenden Korrelationen sind in der folgenden Abbildung 53, aufgetrennt nach Implantatart dargestellt:

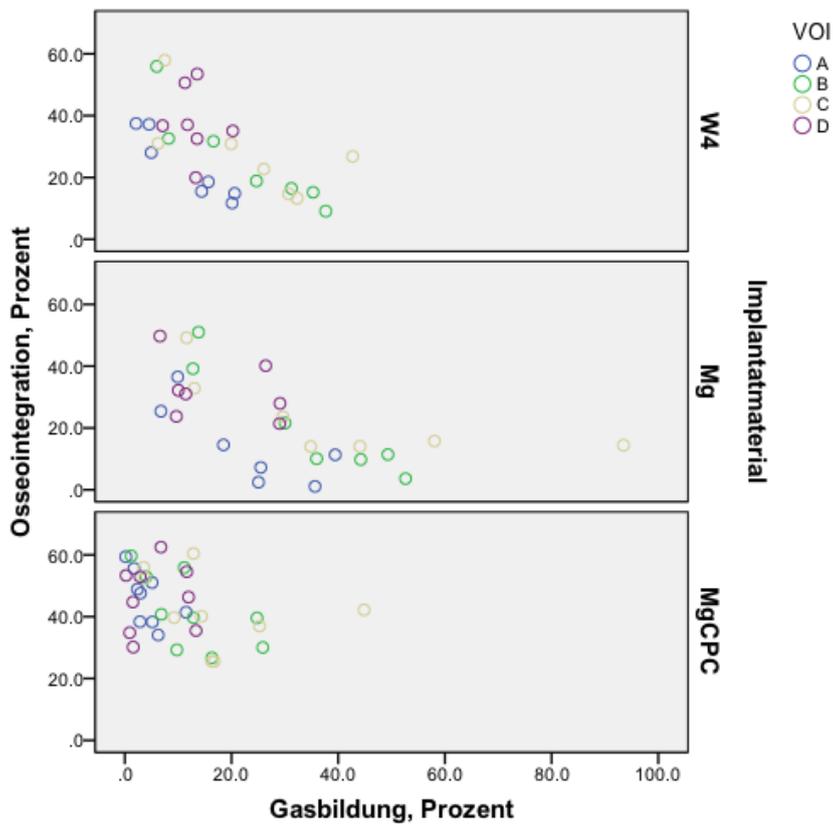


Abbildung 53: Korrelation der Faktoren Knochenanteil und Gasanteil in Prozent. Gemittelt über kompletten Beobachtungszeitraum, aufgeteilt nach VOI und Implantatmaterial

Zusammenfassend für diesen Analyseschritt ist festzustellen, dass ein signifikanter, negativer Zusammenhang zwischen Gasbildung und erfasster Knochenmenge besteht. Diese negative Korrelation ist darüber hinaus im Nahbereich des eingebrachten Implantatmaterials besonders ausgeprägt.

IV Diskussion

4.1 Kontext und Zielsetzung der Studie

Magnesium als Werkstoff für resorbierbare Osteosynthese- bzw. Knochenersatzmaterialien liegt bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts im Interesse der Wissenschaft (17; 18). Der potentielle Vorteil solcher Implantate liegt klar auf der Hand, sie würden eine Metallentfernung und alle damit einhergehenden Komplikationen und Kosten überflüssig machen. Die dabei etablierten Werkstoffe wie die synthetischen Polymere Polyglycolsäure (PGA), Polymilchsäuren (PLA), Polydioxanon (PDS) und weitere sind den auftretenden Kräften im Anwendungsfeld der Orthopädie und Unfallchirurgie nicht gewachsen. Wegen seiner guten mechanischen Eigenschaften, der in einer Vielzahl von Studien untersuchten Biokompatibilität, welche auf Grund der umfassenden Datenlage als gesichert angenommen werden kann, der vollständigen Degradierbarkeit und dem osteoinduktiven Effekt wäre Magnesium formal das ideale Material für die entsprechenden Implantate (18). Weiterhin ist das Elastizitätsmodul von Magnesium (41-45 GPa) dem von Knochen (3-20GPa) sehr ähnlich, wodurch stressshielding-Effekte, zumindest theoretisch, auf ein Minimum reduziert werden würden (18). Allerdings unterliegt reines Magnesium bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten einer besonders schnellen Degradation, im Rahmen derer sich Wasserstoff bildet. Dadurch kommt es zum einen zum Stabilitätsverlust des Implantates noch bevor die Frakturheilung in ausreichendem Maße voranschreiten kann. Zum anderen kommt es durch die Gasbildung zu einer Verdrängung des Knochens und einer Irritation des umliegenden Gewebes (23; 25; 17; 26).

Betrachtet man die Mehrzahl der aktuelleren Studien zu diesem Thema, so scheinen die in den Anfangsjahren der Forschung aufgetretenen Probleme bei der Verwendung von Magnesium *in-vivo* durch den Einsatz von verschiedenen Fertigungstechniken und der Verwendung unterschiedlicher Legierungen größtenteils behoben (6; 28; 29; 31; 34; 36; 39; 39). Die Legierung MgYREZr bzw. WE43 wurde darüber hinaus bereits in einer klinischen Studie getestet (6) und als vergleichbar mit herkömmlichen Materialien bewertet. Hierbei wurden Schrauben aus eben dieser Legierung mit herkömmlichen Titanschrauben in der Vorfuß- Chirurgie eingesetzt und bezüglich ihres Outcomes getestet. Es zeigten sich dabei äquivalente Ergebnisse. Bei dieser Studie, wie auch dem Gros der zuvor auf-

gezählten Arbeiten, wird das Problem der Gasbildung rund um die eingebrachten Magnesiumimplantate und alle damit assoziierten Fragestellungen aber oft nur marginal behandelt und überwiegend als problemlos deklariert.

Mit dieser Arbeit soll im Rahmen einer *in vivo* Pilotstudie ein besseres Verständnis für das Degradationsverhalten, Umfang und Lokalisation von Gasbildung bei verschiedenen magnesiumbasierten Implantatmaterialien und deren Auswirkungen auf die Osseointegration geschaffen werden. Zur Erfassung der genannten Parameter wird eine Bildgebung mittels Mikrocomputertomographie eingesetzt. Die im Rahmen dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse sollen dabei als Grundlage für weitere Studien dieser Art, insbesondere auch im Hinblick auf die Verwendbarkeit von Magnesium als Additiv für Knochenersatzmaterialien, dienen.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammengefasst kann in dieser Studie festgestellt werden, dass reines Magnesium unter den untersuchten Materialien die signifikant größte Gasbildung zeigt. In absteigender Reihenfolge ist die detektierbare Gasmenge um W4, MgHA und MagnesiumCPC signifikant kleiner. MgHA zeigt im Rahmen der Untersuchungen eine ausgeprägte Fragmentation bereits nach 6 Wochen und kann den Detailanalysen daher nicht zugeführt werden. Die weiterführenden Analysen dokumentieren außerdem eine Zunahme der Gasmenge in der Umgebung des reinen Magnesiums über den gesamten Beobachtungszeitraum, wohingegen in der Umgebung von W4 und MgCPC keine weitere Zunahme der Gasmenge nach 6 Wochen verzeichnet werden kann. Weiterhin kann der größte Gasanteil im Nahbereich der jeweiligen Implantate, nicht aber im Bereich der unmittelbaren Grenzfläche lokalisiert werden. Von den untersuchten Materialien ist MagnesiumCPC signifikant am stärksten von einer Degradation betroffen, reines Magnesium zeigt tendenziell eine stärkere Degradation als W4, wobei hier keine Signifikanz vorliegt. Die Degradation schreitet bei den untersuchten Materialien W4, reinem Magnesium und MagnesiumCPC nach 6 Wochen nicht weiter fort. In der Umgebung von MagnesiumCPC lässt sich eine signifikant größere Knochenmenge als um Magnesium oder W4 darstellen. Bei der Analyse der Kinetik zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied bei allen Implantatarten

zwischen der erfassten Knochenmenge nach 6 und 12 Wochen. Bei der Korrelationsanalyse kann eine stark negative Korrelation zwischen Gasmenge und Knochenmenge gezeigt werden.

4.3 Ergebnisinterpretation

4.3.1 Gasbildung

Bereits makroskopisch, bei der Probengewinnung nach Euthanasie, sind im Bereich der Implantation die meisten Gasblasen bei reinem Magnesium zu beobachten. Bei der Betrachtung des gesamten Defektvolumens, gemittelt über den gesamten Beobachtungszeitraum, welches als Surrogatparameter für die Gesamtgasmenge genutzt wird, zeigt reines Magnesium die mit Abstand stärkste Gasbildung aller untersuchten Materialien. Weiterhin nehmen die um die eingebrachten Implantate gemessenen Blasenvolumina, im Beobachtungszeitraum bei der Analyse der direkten Implantatumgebung mit einem Radius von 1,0 mm um den Implantatrand, signifikant zu. Dies unterscheidet reines Magnesium von den übrigen untersuchten Materialien, bei denen vom Beobachtungszeitpunkt nach 6 Wochen zum Beobachtungszeitpunkt nach 12 Wochen keine Zunahme und teilweise sogar eine Tendenz zur Abnahme der Blasenvolumina festgestellt werden kann. Neben dem Umfang der Gasbildung ist also auch ihre Kinetik ein Problem des reinen Magnesiums als Material für resorbierbare Osteosynthese- bzw. Knochenersatzmaterialien. Um dem Problem der umfangreichen Gasbildung zu begegnen, wird der Werkstoff Magnesium auf verschiedene Arten verändert. In vielen Studien erprobte Methoden sind z.B. die Herstellung von Legierungen, die Anwendung einer entsprechenden Oberflächenbehandlung bzw. Beschichtung (Coating) oder spezielle Fertigungsverfahren (23; 25). Für die Legierungen werden unter anderem Mischungen mit seltenen Erden, Aluminium, Kalzium und Zink verwendet (22; 27; 28). Beispiele für derartige Legate sind W4, WE43, LAE 442 und RS 66 (28; 34; 35; 36). Das Legat W4 wird hierbei hinsichtlich seiner mechanischen Eigenschaften, seiner Biokompatibilität und seiner Degradationskinetik, gegenüber reinem Magnesium und anderen Legierungen als überlegen bewertet (30). Darüber hinaus wird auch die Gasentwicklung in *in vivo* Studien mit W4 deutlich positiver bewertet als bei dem Reinmaterial. Bobe et al. (31) zum Beispiel untersuchten ebenfalls auf W4 ba-

sierende Werkstoffe und detektieren im Rahmen ihrer Studie zwar eine implantatassoziierte Gasbildung, bewerteten diese allerdings als klinisch irrelevant. Dabei wurde, ähnlich dem Vorgehen in dieser Studie, eine Implantation der Testmaterialien in Hasen- Femora vorgenommen. Nach 6 und 12 Wochen erfolgte auch hier eine Kontrolle mittels Mikro-CT. Dabei wurden nach 6 Wochen noch Gasformationen entdeckt, welche nach 12 Wochen allerdings nicht mehr nachweisbar waren. Diese Studie bescheinigte W4 ebenfalls eine gute Biokompatibilität. Thormann et al. (32) hingegen untersuchen in Ihrer Arbeit auf W4 basierende Schrauben *in vivo*, mit und ohne auf Hydroxylapatit basierenden Beschichtungen. Die Ergebnisse zeigten eine umfangreiche Gasbildung im Vergleich zu bewährten Standardschrauben aus Titan und PLLA nach 6 und 12 Wochen und sogar bei einer Follow-up Untersuchung nach einem Jahr ohne jegliche knöchernen Integration der Implantate.

Bei der Betrachtung der Gesamtgasbildung in der vorliegenden Studie, zeigt W4 eine signifikant geringere Gasbildung als reines Magnesium im Gesamtbeobachtungszeitraum von 12 Wochen. Das Blasenvolumen in den W4 tragenden Knochen ist allerdings signifikant größer als bei dem ebenfalls in dieser Studie getesteten MgHA und dem MagnesiumCPC. Weiterhin wird vor allem bei näherer Betrachtung der Ergebnisse aus der Analyse der direkten Implantatumgebung deutlich, dass die Gasbildung im Bereich der W4-Implantate innerhalb der ersten 6 Wochen post implantationem ebenso ausgeprägt verläuft, wie bei den reinen Magnesiumimplantaten. Es lassen sich hier keine signifikanten Unterschiede feststellen. Im Gegenteil scheint, wenn auch nicht signifikant, die Gasbildung der W4 Implantate die der reinen Magnesiumimplantate in den VOI mit der auch insgesamt größten Gasbildung zu überschreiten. Hinsichtlich der Kinetik der Gasentwicklung bei W4 ist, analog der Erkenntnisse von Bobe et al. (31) festzustellen, dass sich die Gasentstehung auf die ersten 6 postoperativen Wochen beschränkt. Nach 12 Wochen lässt sich kein signifikanter Unterschied zur Gasmenge nach 6 Wochen feststellen, es zeigt sich eher eine Tendenz zur Abnahme der Gasmenge. Bobe et al. (31) vermuten als Ursache dieser Kinetik ein initiales Missverhältnis zwischen Oberfläche und Degradationsrate. Dadurch wird nach Meinung der Autoren die Resorptionskapazität anfänglich überschritten, weswegen in den ersten 6 Wochen Gas gemessen werden kann. Wie im Folgenden weiter ausgeführt, zeichnet sich auch in der vorliegenden Studie ein ähnliches Bild ab. Ein Großteil der Degradation findet bei W4 wohl in den ersten 6 Wochen nach Implantation statt.

W4 scheint reinem Magnesium also bezüglich der absoluten Gasbildung tatsächlich überlegen zu sein. Allerdings zeigt sich in den ersten 6 Wochen eine ähnlich stark ausgeprägte Gasbildung wie bei dem reinen Material.

Ein weiterer Ansatz zur Kontrolle der *in vivo* Korrosion von magnesiumhaltigen Implantaten ist die Anwendung von auf Kalzium und Phosphat basierenden Beschichtungen. Derart beschichtete Materialien werden, auf Grund der erwiesenen Biokompatibilität und des osteointegrativen Potentials der Beschichtung bereits für zahnärztliche Anwendungen genutzt (37; 26). Kim et al. (39) konnten mit Hilfe einer solchen Beschichtung mit Hydroxylapatit eine Verbesserung der Degradationskinetik und eine verringerte Wasserstoffbildung von Magnesiumschrauben unter *in vitro* und *in vivo* Bedingungen zeigen. Ein mögliches Problem bei der Beschichtung von magnesiumhaltigen Werkstoffen mit Hydroxylapatit ist die Gefahr der Beschädigung der Schutzschicht. Hierdurch würde es unter Umständen zu einer frühzeitig einsetzenden Degradation des Implantates kommen, was wiederum zu einem Implantatversagen führen kann. Sunil et al. (75) testeten daher in ihrer Studie ein Kompositmaterial aus der Legierung AZ31 und Hydroxylapatit, also einem Gemisch beider Materialien an Stelle eines Coatings, gegenüber der unbehandelten Legierung. Durch die Kombination beider Materialien konnten sie eine deutlich verbesserte Korrosionsbeständigkeit erzielen.

In dieser Studie wird ein ähnliches Kompositmaterial, bestehend aus Magnesium und Hydroxylapatit, untersucht. Bezüglich der Gesamtgasmenge lässt sich feststellen, dass sich durch die Augmentation mittels Hydroxylapatit eine signifikante Minimierung der Gasmenge sowohl gegenüber reinem Magnesium, als auch W4 erzielen lässt. Einzig der getestete MagnesiumCPC zeigt ein noch geringeres Gesamtgasvolumen. Außerdem sind die nach 12 Wochen erfassten Gasmengen in den Proben mit eingebrachtem MgHA signifikant kleiner, als die nach 6 Wochen. Es zeigt sich also für MgHA eine überlegene Kinetik im Vergleich zu dem Reinform. Die Erfassung der Gasbildung in der direkten Implantatumgebung ist für das MgHA allerdings nicht möglich, da sämtliche Implantate bereits nach 6 Wochen einer starken Fragmentation unterliegen, sodass eine exakte Implantatabgrenzung nicht mehr möglich ist. Dies führt auch dazu, dass MgHA den weiteren Untersuchungsschritten nicht zugeführt werden kann, weswegen keine konkreten Aussagen zu Degradationskinetik und osteointegrativem Potential getroffen werden kann. Trotz dessen könnte die Beimengung von Hydroxylapatit zu reinem Magne-

sium oder auch Magnesiumlegierungen ein vielversprechender Ansatz sein. Möglicherweise ist hier das Fertigungsverfahren der Schlüssel zum Erfolg. So verwendeten Sunil et al. (75) zur Fertigung der Implantate das sogenannte *friction stir processing*. Dabei werden die Komponenten des Komposits quasi kalt, ohne Phasenänderung verschweißt. Durch dieses Verfahren entsteht eine spezielle kristalline Struktur, das so erzeugte Komposit verfügt über eine hohe Plastizität.

Neben der Anwendung von Magnesium als Werkstoff für Osteosynthesematerialien, wird auch an der Verwendung als Adjuvants für Knochenersatzmaterialien wie Kalzium-Phosphat Zementen (CPC) geforscht. Cabrejos- Azama et al. (46), konnten in einer *in vitro* Studie beispielsweise eine verstärkte Osteoblastenproliferation auf der Oberseite einer magnesiumhaltigen CPC Formulierung im Vergleich zu einer klassischen Formulierung nachweisen. Ein weiteres Ziel bei der Verwendung von Magnesium in Kalzium-Phosphat Zementen ist die Beschleunigung der eher trägen Degradation und Verbesserung der Bioaktivität bei erhaltener Primärstabilität. Wei et al. (60) konnten in Ihrer Studie zeigen, dass durch die Beimengung von Magnesium zu einem klassischen CPC eine deutlich verstärkte Mikro- und Makroporosität im Vergleich zu der klassischen Formulierung erzielt werden kann.

Weiterhin bescheinigten sie dem MagnesiumCPC eine ausgezeichnete Biokompatibilität, schnellere Degradation und verbesserte Osteoblastenaktivität. Die Datenlage zum Thema Gasbildung bei Magnesium verstärkten Zementen ist eher gering. Witte et al. (59) zum Beispiel sprechen in einer Studie von Gasbildung in „geringfügigem Umfang“. Andere Arbeiten ignorieren diesen Aspekt (61). Auch in einer Mikro- CT Untersuchung von Kanter et al. (76).

In der vorliegenden Studie wird ein Zement aus einem Standard Kalziumphosphatzement, versetzt mit Magnesiumspänen, untersucht. Rund um diesen eingebrachten Zement zeigt sich sowohl im direkten Vergleich mit dem MgHA, als auch W4 und dem reinen Magnesium, eine signifikant geringere Gesamtgasmenge. Dabei ist die detektierte Gesamtgasmenge in den Gruppen nach 6 und 12 Wochen signifikant kleiner als bei MgHA. Der Unterschied zwischen der erfassten Gasmenge nach 6 und 12 Wochen ist für den Zement nicht signifikant, es deutet sich allerdings eine Abnahme der Gasmenge an. Bei Betrachtung der direkten Umgebung um den eingefüllten Zement zeigt sich in größer werden Abständen stets eine signifikant kleinere Gasmenge als bei reinem Magnesium. Bei Betrachtung der gesamten Blasen innerhalb eines Radius von 1,0 mm um den Zement ist

das erfasste Gasvolumen auch signifikant kleiner als das bei W4. Der Eindruck einer Gasbildung in geringem Ausmaß bei dem Zement kann durch diese Studie also bestätigt werden.

Unabhängig von der Art des eingebrachten Implantates ist festzustellen, dass, zumindest bei Betrachtung des Bereiches bis zu 1,0 mm ab Implantataußengrenze, der Großteil der Gasmenge in einem Abstand von 0,1 mm bis 0,4 mm um das Material erfasst wird. An der unmittelbaren Implantatgrenze und im Bereich von 0,4 mm bis 1,0 mm sind die erfassten Gasmengen signifikant kleiner.

Zusammenfassend zum Parameter Gasbildung lässt sich also sagen, dass um reines Magnesium die mit Abstand größte Gasmenge erfasst werden kann. Gefolgt wird es dabei in absteigender Reihenfolge von W4, MgHA und MgCPC. Dabei zeigt reines Magnesium eine ungünstige Kinetik, mit einer über den gesamten Beobachtungszeitraum voranschreitenden Gasentwicklung. Das Material W4 zeigt innerhalb der ersten 6 Wochen post Implantationem eine ähnlich ausgeprägte Gasentwicklung wie das reine Magnesium, erst danach zeigt sich eine Stagnation der Entwicklung. Eine absolute Gasreduktion innerhalb von 12 Wochen kann nicht bestätigt werden. MgHA zeigt neben einer insgesamt geringeren Gesamtgasmenge auch eine günstige Entwicklung derer, mit einer signifikanten Abnahme des Gasvolumens von 6 zu 12 Wochen. Allerdings zerfällt das Material im Beobachtungszeitraum sehr stark. MagnesiumCPC zeigt sowohl insgesamt als auch im Nahbereich die geringste Gasentwicklung.

Diese Ergebnisse decken sich nur teilweise mit der Studie von Charyeva et al. (77), welche mit den gleichen Proben durchgeführt wurde. Diese Studie zeigte die mit Abstand größte Gasbildung rund um die W4 Implantate, gefolgt von reinem Magnesium. Die niedrigste Gasbildung wurde hier rund um MgHA detektiert, der MagnesiumCPC wurde in dieser Studie nicht untersucht.

4.3.2 Degradation

Wie bereits in dem vorangegangenen Abschnitt ausgeführt, ist neben der Gasbildung die rasche und unkontrollierte Degradation eines der Hauptprobleme von Magnesium bei einer Anwendung als Osteosynthesematerial. Dies kann zu einem vorzeitigen Verlust der mechanischen Integrität des Implantates und damit zum Implantatversagen führen. Im Idealfall würde ein biodegradierbares Implantat eine initial langsame Degradation aufweisen, welche sich ab dem Zeitpunkt der Frakturheilung beschleunigt (27). Die Heilungsphase, also die Zeit in der sich ein belastbarer Frakturkallus bildet, dauert beim Menschen etwa 1 bis 4 Monate, was wiederum von Frakturart und individuellen Faktoren abhängig ist (78). In der vorliegenden Studie ist reines Magnesium hinsichtlich des Degradationsausmaßes im Mittelfeld der untersuchten Materialien einzuordnen. Betrachtet man die Werte gemittelt über den gesamten Beobachtungszeitraum, so ist die Degradation bei reinem Magnesium signifikant kleiner als bei dem untersuchten MgCPC und signifikant größer als bei W4. Der Unterschied zwischen dem Ausmaß der Degradation zwischen 6 und 12 Wochen ist bei reinem Magnesium nicht signifikant. Es scheint als würde die Degradation innerhalb der ersten 6 Wochen post implantationem deutlich schneller ablaufen und im weiteren Verlauf stagnieren. W4 zeigt in der Analyse der Degradation über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikant geringere Degradation als das reine Magnesium. Innerhalb der einzelnen Standzeitgruppen lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen reinem Magnesium und W4 ausmachen. Auch im Vergleich der Degradation zum Zeitpunkt von 6 zu 12 Wochen gibt es keine signifikanten Unterschiede. Die Degradation des Materials verläuft also ähnlich dem reinen Magnesium und zeigt eine nur minimal geringere Degradation im Beobachtungszeitraum. Die Zugabe von Yttrium wirkt sich also zwar durchaus positiv aus, scheint aber als alleinige Maßnahme ungeeignet, um ein *in vivo* anwendbares Implantatmaterial zu schaffen.

Der mit Magnesiumspänen versetzte Kalziumphosphatzement zeigt in der Analyse die signifikant ausgeprägteste Degradation. Sowohl bei Betrachtung des Gesamtzeitraums, als auch bei der Analyse der einzelnen Standzeitgruppen, ist das Ausmaß der Degradation des MagnesiumCPC stets signifikant größer, als bei reinem Magnesium und W4. Bei dem Vergleich der Werte nach 6 und 12 Wochen gibt es im Prozentbereich keinen signifikanten Unterschied, für die absoluten Werte ist die Degradation nach 6 Wochen signifikant größer als nach 12 Wochen. Dies spricht dafür, dass auch bei dem MgCPC die Degrada-

tion innerhalb der ersten 6 Wochen besonders zügig verläuft und dann ein Plateau erreicht. Ein möglicher Grund für die hohe Degradation, welche im Falle des MagnesiumCPC wie eingangs erwähnt durchaus als positiv zu werten ist, könnte die große Porosität des Grundstoffes und die Zugabe des Magnesiums in Form von Spänen sein, woraus eine große Oberfläche des Magnesiums resultiert.

Um eine abschließende Aussage zum Punkt Degradationsverhalten der getesteten Materialien treffen zu können, wäre es wichtig weitere Verlaufsbeobachtungen durchzuführen, um die weitere Kinetik einschätzen zu können und auch um eine Beurteilung bezüglich der angestrebten, vollständigen Degradierbarkeit treffen zu können. Was sich allerdings an diesem Punkt bereits feststellen lässt ist, dass W4 reinem Magnesium im Hinblick auf die Gesamtdegradation zwar möglicherweise überlegen ist, hinsichtlich der Kinetik aber ähnlich einzustufen ist, da innerhalb der ersten 6 Wochen die Degradation in ähnlichem Umfang verläuft. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund als kritisch zu bewerten, da die ersten Wochen nach einer Fraktur eine suffiziente Stabilisierung erfordern um ein adäquates Heilungsergebnis zu erreichen. Um dieses Ergebnis hinsichtlich der potentiellen mechanischen Implantatstabilität in einen Kontext setzen zu können, wären weiterführende Untersuchungen zu den Änderungen der mechanischen Eigenschaften der getesteten Materialien im Beobachtungszeitraum notwendig. Mit Sicherheit kann jedoch festgestellt werden, dass keinesfalls eine ideale Kinetik angenommen werden kann, die innerhalb der ersten Wochen langsam verläuft und dann zunehmend akzeleriert. Eine mögliche Lösung könnte hier im Bereich der Metallurgie zu finden sein. Ein mehrschichtiger Implantataufbau könnte für eine derartige zweiphasige Kinetik sinnvoll sein. Die starke Degradation des Zementes hingegen ist als positiv zu bewerten, da ja das eher träge Degradationsverhalten des klassischen CPC's durch die Beimengung von Magnesium beschleunigt werden soll, um die Biointegration des Werkstoffes zu verbessern. Der Kompositwerkstoff mit Hydroxylapatit, kann hinsichtlich seines Degradationsverhaltens nicht analysiert werden, da sämtliche Proben bereits nach 6 Wochen ihre strukturelle Integrität verloren hatten und keine definitive Abgrenzung zwischen von degradierten- und bisher nicht degradierten Bereichen möglich ist. Sartori et al. (37) untersuchen ein mit Magnesium versetztes Hydroxylapatit in verschiedenen Applikationsformen. Dabei berichten sie von einer großen Abhängigkeit der Degradation und Knochenneubildung von der konkreten Formulierung. Sie verweisen auch auf eine Arbeit von Oonishi et al. (79), in der dargelegt wird, dass Größe, Form, Dichte und Gefüge von „Bioceramics“ eine große

Rolle für ihr Degradationsverhalten spielen. Die histologischen Untersuchungen der Proben durch Charyeva et al. (77) bestätigen eine extrem schnelle und unkontrollierte Degradation des MgHA mit einem Verlust der mechanischen Integrität bereits innerhalb der ersten 6 Wochen. Es wird hier weiterhin von keinen weiteren Unterschieden im Degradationsverhalten von Magnesium und W4 berichtet, die Degradation dieser Materialien spiele sich an deren Oberfläche ab und verlaufe in einem geordneteren Rahmen, im Vergleich zu dem Komposit.

4.3.3 Osseointegration

Ein weiterer in der vorliegenden Studie untersuchter Aspekt ist die Osseointegration der untersuchten Materialien. Dieser Faktor ist von Bedeutung für die Beurteilung einer etwaigen Anwendbarkeit des jeweiligen Materials. Ohne eine entsprechend vorangeschrittene Osseointegration kann ein Implantat, sei es bei der Anwendung im Bereich der Osteosynthese oder der Knochenersatzmaterialien, nicht stabil verankert sein und keine Last tragen.

Als Maß für die Osseointegration wird in dieser Studie die quantitative Erfassung von Knochengewebe per Mikro-CT herangezogen. Ein ähnliches Vorgehen wurde bereits in mehreren Studien praktiziert, zum Beispiel von von der Höh (80) oder auch Thomann et al. (81). Hier wurden semiquantitative Scores hinsichtlich des Knochenkontaktes der Implantate gebildet und der an der Kontaktfläche zum Implantat erfasste Knochen als enchondrale Knochenneubildung interpretiert. In den meisten der bisher vorgestellten Studien hingegen wurde die Knochenbildung bzw. die Knochenmenge um das Implantat eher deskriptiv abgehandelt. MgHA kann wegen seiner ausgeprägten Fragmentation auch hinsichtlich dieses Parameters nicht untersucht werden. Es kann für die untersuchten Implantate aus Reinmagnesium festgestellt werden, dass die detektierte Knochenmenge innerhalb eines Radius von 1,0 mm um die Implantataußengrenzen deutlich geringer ist, als bei dem ebenfalls untersuchten MgCPC. Im direkten Vergleich der Knochenmenge in der Umgebung der reinen Magnesiumimplantate zu der um W4 zeigt sich keine signifikant kleinere Knochenmenge, weder im Bereich der direkten Kontaktfläche mit dem Implantatmaterial, noch in einem weiteren Radius, wobei aber eine entsprechende Tendenz zu verzeichnen ist. Folgt man nun der Interpretation der zuvor erwähnten Studien (80; 81), so ist die Knochenneubildung im Bereich der reinen Magnesiumimplantate den anderen Implantaten (W4, MgCPC) unterlegen. Allerdings ist es aus der Sicht des Autors dieser

Studie schwierig, an Hand des vorliegenden Datenmaterials eine tatsächliche Knochenneubildung zu verifizieren. Um dies zu erreichen, wäre eine *in vivo* Aufnahme am lebenden Versuchstier zielführend. Daher soll das Hauptaugenmerk dieser Studie auf dem direkten Vergleich des Anteils an Knochengewebe zwischen den getesteten Implantatarten liegen.

Beachtenswert ist, dass sich eine Abnahme der detektierten Knochenmenge rund um die Reinimplantate in allen VOI's, wenn auch nicht in signifikantem Ausmaß, abzeichnet. Dies wird bei keinem der anderen Materialien so beobachtet. In der statistischen Analyse der vorliegenden Daten kann aufgezeigt werden, dass eine starke negative Korrelation zwischen Gasmenge und Knochenanteil vorliegt. Mit der über den gesamten Beobachtungszeitraum zunehmenden Gasbildung im Umfeld der Magnesiumimplantate, scheint eine Abnahme des Knochenanteils damit durchaus plausibel. W4 zeigt, ähnlich dem reinen Magnesium, eine signifikant kleinere Knochenmenge als der mit Magnesium angereicherte Kalziumphosphatzement. Dies gilt für sämtliche VOIs, also auch die unmittelbare Kontaktfläche mit dem Implantat. Weiterhin ist hinsichtlich der erfassten Knochenmenge keine Zunahme über den Beobachtungszeitraum festzustellen, wenngleich sich aus den vorliegenden Daten eine entsprechende Tendenz erahnen lässt. Im direkten Vergleich mit dem reinen Magnesium zeigt sich einzig in VOI 1 bei der Betrachtung der Gruppe nach 12 Wochen ein signifikant größerer Anteil an Knochen bei W4. Trotz dieser nur geringen Signifikanz scheint insgesamt die Kombination aus Magnesium und Yttrium dem Reinmaterial hinsichtlich der Osseointegration überlegen zu sein.

Bobe et al. (31) berichten in ihrer Studie über W4 lediglich von einer mittels Mikro-CT erfassten Knochenneubildung um das Implantat, ohne diese weiter zu präzisieren. Thormann et al. (32) berichten hingegen von einer fehlenden Osseointegration der untersuchten W4-Implantate, ohne nennenswerte Knochenneubildung im Bereich der Kontaktfläche. Dies kann so in dem vorliegenden Versuch nicht bestätigt werden, da durchaus Knochengewebe auch an der direkten Kontaktfläche mit dem Implantat detektierbar ist. Der untersuchte Kalziumphosphatzement mit Magnesiumspänen zeigt in dem Versuch die mit Abstand am weitesten fortgeschrittene Osseointegration. In sämtlichen VOIs ist der Anteil an erfasstem Knochenmaterial, sowohl gegenüber reinem Magnesium als auch W4, signifikant größer. Zwischen den einzelnen Standzeitgruppen lässt sich weder ein signifikanter Unterschied, noch eine entsprechende Tendenz ausmachen. Die Osseointegration des MgCPC scheint in den ersten Wochen post implantationem rasch zu verlaufen, und dann ein Plateau zu erreichen. Die gute Osseointegration des Materials wird auch durch

eine Studie von Yu et al. (61) beschrieben, die dem MagnesiumCPC neben einer ausgezeichneten Biokompatibilität auch eine gute Einheilung bestätigten. Dabei wurde nach einem Monat Standzeit neu geformter Knochen um das Implantat und eine gute Verbindung zwischen Implantat und Knochengewebe festgestellt. Nach drei Monaten konnte bereits ein umfangreiches Einwachsen von Knochen in den MgCPC beobachtet werden, eine Grenze zwischen Implantat und Knochen war an vielen Orten nur noch schwer definierbar. Die gute Osseointegration während des ersten Monats deckt sich mit den Ergebnissen des ersten Beobachtungszeitraums von 6 Wochen. Warum es danach zu einer Stagnation der Osseointegration kommt ist aus den vorliegenden Ergebnissen nicht ersichtlich, eine mögliche Antwort ist die unterschiedliche Formulierung des jeweilig verwendeten Zementes. In der Studie von Yu et al. wurde im Gegenteil zu diesem Versuch Magnesium in Form von Magnesiumoxid beigefügt und auch die Zusammensetzung des verwendeten CPC's ist eine andere. Die Abhängigkeit von Degradation und Osseointegration vom Anteil des beigemenkten Magnesiums zeigt die bereits vorgestellten Studie von Cabrejos- Azama et al. (46). Hier wurden Kalzium- Phosphat Zemente mit unterschiedlichem Anteil an Magnesium (0%; 6,67%; 26,67%; 40%) unter anderem hinsichtlich ihrer Knochenneubildung untersucht. Dabei zeigte sich im *in vivo* Versuch nach acht Wochen Beobachtungszeit durchweg eine bessere Osseointegration und beschleunigte Degradation als bei dem klassischen CPC. Darüber hinaus konnte in der Studie gezeigt werden, dass der Anteil an neu gebildetem Knochen und das Ausmaß der Degradation mit zunehmendem Gewichtsanteil von Magnesium ansteigt. Weiterhin wurde bei der Untersuchung der Osseointegration festgestellt, dass sich der größte Anteil von Knochen am Gesamtgewebe, ungeachtet des Implantatmaterials, nicht an der direkten Kontaktfläche mit dem Implantat, sondern außerhalb zu finden ist.

In der zur vorliegenden Arbeit korrespondierenden histologischen Studie von Charyeva et al. (77), konnten, ähnlich den Ergebnissen dieser Studie, keine signifikanten Unterschiede zwischen reinem Magnesium und W4 hinsichtlich ihrer Osseointegration festgestellt werden. MgHA zeigte die schlechteste Osseointegration. Deutlich wird in der vergleichenden Untersuchung, dass die verschiedenen Studien, welche der Modifikation von klassischen Kalziumphosphatzementen mittels Magnesium ein gutes osseointegratives Potential zuschreiben, bestätigt werden können. Darüber hinaus verläuft die Osseointegration des getesteten MgCPC im Versuchszeitraum deutlich zügiger als bei W4 und dem Reinwerkstoff Magnesium. Für weiterführende Aussagen wäre ein vergleichender Versuch mit einem klassischen CPC in einer Kontrollgruppe von Interesse. Für das reine

Magnesium zeigt sich auch bei diesem Parameter, ähnlich dem Degradationsverhalten eine ungünstige Kinetik, die detektierte Knochenmenge zeigt über den gesamten Beobachtungszeitraum abnehmende Tendenzen.

4.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Pilotstudie soll eine Aussage zum allgemeinen Verhalten der verwendeten Materialien *in vivo* ermöglichen, um ihr Potential für weitere Untersuchungen einschätzen zu können. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der vollständigen Erfassung der Gasbildung, welche von essentieller Bedeutung für den Erfolg der Osseointegration und damit letzten Endes für die Funktionalität des Implantates ist. Dies geschieht vor allem vor dem Hintergrund einer diesbezüglich mangelhaften Datenlage in vergleichbaren Studien zur Anwendung verschiedener Magnesiumlegierungen. Mit dieser Studie kann gezeigt werden, dass die Verwendung von Magnesium durchaus ein Potential zum Einsatz im Bereich der Osteosynthese- und Knochenersatzmaterialien hat. Klar ist aber auch geworden, dass keines der verwendeten Materialien ein ideales biodegradierbares Implantatmaterial auf Magnesiumbasis darstellt. So zeigt sich W4 dem reinen Magnesium in vielerlei Hinsicht nur marginal überlegen. Gerade die Gasbildung ist, entgegen der ausgewerteten Studienlage, relativ stark ausgeprägt und die Osseointegration rangiert auf einem niedrigen Level. Eine weitere Untersuchung mit dem Material W4 in unveränderter Form erscheint aus den genannten Gründen daher wenig erfolgversprechend. Dieses Beispiel untermauert, insbesondere unter Zusammenschau mit den durchaus weit abweichenden Ergebnissen der korrespondierenden histologischen Untersuchung von Charryeva et al. (77), die Vorzüge, die die Untersuchung derartiger Proben mittels Mikro-CT mit sich bringen. So ist sowohl eine Erfassung der gesamten entstandenen Gasmenge möglich, als auch des Gases, das in den Markraum entwichen ist und sich nicht mehr in der unmittelbaren Implantatumgebung befindet. Außerdem kann durch diese Untersuchungstechnik die Osseointegration und Degradation quantitativ erfasst und verglichen werden. Somit kann ein klareres Bild des Verhaltens der einzelnen Implantate *in vivo* gewonnen werden. Weiterhin lässt sich anhand dieser Versuchsreihe der Verdacht auf eine Abhängigkeit des Degradationsverhaltens, der Gasbildung und Osseointegration von der konkreten Fabrikation und Zusammensetzung der Testmaterialien äußern. So wurden

zum Beispiel mit Kompositen aus Hydroxylapatit bzw. Beschichtungen von Magnesiumimplantaten, wie oben ausgeführt, bereits hervorragende Ergebnisse erzielt, während die Analyse des hier getesteten Kompositmaterials, zumindest für das Degradationsverhalten schlechte Ergebnisse zeigt. Allerdings kann auch bei dem MgHA eine signifikante Verringerung der Gesamtgasmenge gegenüber reinem Magnesium beobachtet werden, sodass weitere Forschung an diesem Material, unter Berücksichtigung der bei der Analyse der Studienlage gewonnenen Erkenntnisse, durchaus von Interesse ist. Neben diesen eher negativ konnotierten Ergebnissen kann im Rahmen der Studie aber auch das große Potential der Magnesiumkalziumphosphatzemente bestätigt werden. Eine weiterführende Untersuchung dieser Materialien erscheint vor dem Hintergrund einer möglichen klinischen Verwendung als besonders vielversprechend.

4.5 Fehlerquellen und Limitationen

Zunächst ist dabei zu erwähnen, dass trotz der automatisierten Quantifizierung der zu untersuchenden Parameter die vorgenommenen Untersuchungen nicht standardisiert sind. Die einzelnen ROI's, aus welchen dann die analysierten VOI's errechnet werden, werden händisch erfasst, es liegt hier also eine Abhängigkeit vom Untersucher vor. Auch werden z.B. Grauwert cut-offs manuell bestimmt.

Weiterhin sind die hier vorgestellten Erkenntnisse in einem Tierversuch gewonnen worden, welcher sich nie eins zu eins auf die Verhältnisse im menschlichen Organismus übertragen lässt. Beispielsweise sind die Bewegungsmuster, die bei Bewegung auftretenden Belastungen und der Skelettaufbau bei Mensch und Kaninchen unterschiedlich. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die geringe Gruppengröße, welche die Ergebnisse anfällig für Ausreißer macht.

Eine Limitation dieser Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe für den mit Magnesiumspänen angereicherten Kalziumphosphatzement. Um verlässliche Aussagen über die Vor- und/oder Nachteile der Magnesiumbeimengung gegenüber einer herkömmlichen Formulierung treffen zu können, ohne dabei auf fremde Studien zurückgreifen zu müssen, müsste vergleichend ein herkömmlicher Kalziumphosphatzement in gleicher Weise analysiert werden. Ein weiteres Hemmnis ist die mangelnde Möglichkeit eine *in vivo* Analyse am lebenden Tier durchführen zu können. Dies führt zum Beispiel dazu, dass, bezüglich

des Parameters Osseointegration, nicht ohne weiteres von einer Knochenneubildung gesprochen werden kann, da der ursprüngliche Anteil von Knochengewebe ja nicht bekannt ist. Eine Annäherung an diesen Standard wäre mit einer weiteren Kontrollgruppe möglich, die zeitnah post implantationem einer Analyse zugeführt werden könnte.

4.6 Outcome der Versuchstiere

Ein Tier aus Gruppe 1 ist intraoperativ, vermutlich in Folge von Anästhesie- Komplikationen, verstorben. Weiterhin ist ein Tier aus Gruppe 6 postoperativ verstorben und ein Tier aus Gruppe 7 wurde nach 12 anstatt nach 6 Wochen euthanasiert und dementsprechend Gruppe 8 zugeführt, ein Ersatztier wurde Gruppe 7 zugeführt. So entstanden Gruppengrößen von drei bis fünf Tieren. Eine Übersicht über die den Analysen zugeführten Versuchstieren findet sich in Tabelle 8 im Anhang.

V Zusammenfassung

Bereits jetzt stellt die osteosynthetische Frakturversorgung einen Großteil der in Krankenhäusern durchgeführten Operationen dar. Vor dem Hintergrund der zunehmend alternden Gesellschaft und dem damit einhergehenden Anstieg altersassoziierter Erkrankungen wie Osteoporose ist mit einem weiteren Anstieg entsprechender Eingriffszahlen und einer steigenden Belastung des Gesundheitssystems zu rechnen. Damit wächst das Bedürfnis nach innovativen Osteosynthesematerialien, welche optimaler Weise vollständig degradierbar sind und damit Risiko und sozioökonomischen Schaden etwaiger Zweiteingriffe zur Materialentfernung obsolet machen würden. Vor diesem Hintergrund wird bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts an Magnesium als Ausgangsmaterial für eben solche Implantate geforscht. Magnesium ist bereits physiologisch in hohen Konzentrationen im Körper vorhanden, seine Abbauprodukte sind nicht toxisch. Magnesium ist vollständig biodegradierbar und ähnelt hinsichtlich seines Elastizitätsmoduls Knochen deutlich mehr, als zum Beispiel Titan. Ein Problem der Magnesiumimplantate ist aber ihre *in vivo* ausgeprägte Wasserstoffbildung und ihre rasche Degradation, was zu Knochendefekten, mangelnder knöcherner Integration und zu raschem Stabilitätsverlust führt. Besonders in den letzten Jahren wurden verschiedene Legierungen auf Magnesiumbasis hinsichtlich dieser Problematik als erfolgversprechend postuliert, eine Legierung steht bereits zur klinischen Anwendung zur Verfügung. In vielen der diesbezüglich vorliegenden Arbeiten wurden die Faktoren Gasbildung, knöcherne Integration und Degradation aber nur deskriptiv, im Rahmen von Surrogatparametern oder durch histologische Untersuchungstechniken erfasst, welche nicht die Gesamtheit des Probenmaterials überblicken. In der vorliegenden Studie sollte eine vollständige, quantitative Erfassung der Parameter Gasbildung, Degradation und Osseointegration von drei verschiedenen, auf Magnesium basierenden Implantatmaterialien im Vergleich zu reinem Magnesium vorgenommen werden. Im Einzelnen wurden Zylinder aus reinem Magnesium, W4, einem Magnesiumhydroxylapatitkomposit (MgHA) und einem magnesiumhaltigen Kalziumphosphatzement (MgCPC) implantiert. Hierzu wurden die Implantate in einem Bohrlochdefekt an der distalen Femurmetaphyse von insgesamt 31 Neuseeland-Kaninchen eingebracht. Die Erfassung der Zielp Parameter erfolgte nach jeweils 6 und 12 Wochen mittels Mikro- Computertomographie. Im Rahmen der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es zwischen

den untersuchten Materialien teilweise signifikante Unterschiede hinsichtlich der einzelnen Parameter gibt. So ist zum Beispiel die detektierte Gasmenge in der Umgebung der MgCPC Implantate signifikant geringer, als die um reines Magnesium oder das Legat W4. Weiterhin unterscheidet sich die Kinetik der Gasbildung je nach Implantatmaterial deutlich, so ist bei reinem Magnesium über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Zunahme der Gesamtgasemnge zu verzeichnen, sowie eine gleichbleibende Gasmenge um die W4 Implantate, wohingegen die Gesamtgasmenge in den MgCPC und Komposit enthaltenden Proben eine abnehmende Tendenz zeigt. Weiterhin konnte in der Versuchsreihe eine starke, negative Korrelation zwischen Osseointegration und Gasmenge gezeigt werden. Hinsichtlich des Parameters Degradation stellte sich heraus, dass sich die Legierung von Reinmagnesium mit Yttrium (W4) nur marginal positiv auf das Degradationsverhalten auswirkt. Zusammenfassend lässt sich an Hand der vorliegenden Arbeit sagen, dass eine quantitative Untersuchung mittels Mikro- CT durchaus abweichende Ergebnisse gegenüber der histologischen Untersuchung liefert und einige der untersuchten Materialien noch weit von einer möglichen klinischen Anwendung entfernt sind. Gleichzeitig erscheint die Verwendung von Magnesium in Kalziumphosphatzementen vielversprechend und eine weiterführende Untersuchung dieses Materials als lohnenswert.

VI Summary

The osteosynthetic fracture supply represents a major part of operations carried out in hospitals. Against the background of an increasingly aging society and the accompanying rise of age-related diseases, such as osteoporosis, a further increase in corresponding interventions and an increasing burden on the health system is expected. In this way, the need for innovative osteosynthesis materials is growing. Under optimal conditions, such materials can be completely degraded and the perioperative risk and socioeconomic damage of material removal would be obsolete. Magnesium, as a primary material, has been researched since the end of the 19th century for use in such implants. Magnesium is present in high concentrations in the body, the degradation products of which are not toxic. Magnesium is completely biodegradable, and in regard to its modulus of elasticity, much more similar to bone than titanium. A problem with magnesium implants is *in vivo* pronounced hydrogen formation and rapid degradation, leading to osteolysis, deficient bone integration, and rapid loss of stability. In recent years various magnesium-based alloys have been postulated to be promising solutions to these problems. A material combination is already available for clinical application; however, in many of these studies, factors such as gas formation, bony integration, and degradation, were mainly recorded descriptively and characterized as surrogate parameters or by histologic examination techniques, which do not overlook the entirety of the sample material. In the present study, a complete quantitative assessment of gas formation, degradation, and osseointegration of three different magnesium-based implant materials (W4, MgHA, and MgCPC) were compared to pure magnesium. For this purpose, a bioassay over a period of 12 weeks was performed. Rabbit femurs with implanted sample material were examined. The target parameters were recorded by microcomputer tomography after 6 and 12 weeks. The study showed that there are significant differences between the investigated materials with respect to the individual parameters. For example, the detected gas volume surrounding the MgCPC implants was significantly lower than the pure magnesium or legate W4 implants. Furthermore, the kinetics of gas formation differed significantly, depending on the implant material. In the case of pure magnesium, an increase in total gas quantity was observed over the entire observation period, as well as a constant amount of gas around the W4 implants, while the total gas quantity in the samples loaded with MgCPC and composite decreased. Furthermore, a strong, negative correlation between osseointegration and gas

formation was demonstrated in the experimental series. Regarding parameter degradation, it was shown that blending of pure magnesium with yttrium (W4) only had a marginally positive effect on degradation behavior. In summary, a quantitative study using micro-CT revealed different results compared to the histologic examination. Some of the investigated materials are still far from clinical application. At the same time, the use of magnesium in calcium phosphate cement appears promising and a further investigation of this material is warranted.

VII Abkürzungsverzeichnis

Das folgende Abkürzungsverzeichnis beinhaltet keine SI- Einheiten.

BCP	biphasisches Kalziumphosphat
Bit	binary digit
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium, chemisches Element
ca.	circa, lat. für ungefähr
CCD	Charged- coupled Device
Cl	Chlor, chemisches Element
CPC	Kalziumphosphat- Zement
DCPA	dicalcium phosphate anhydrous
DCPD	dicalcium phosphate dihydrate
et al.	et alii/ et aliae/ et alia, lat. für und andere
etc.	et cetera, lat. für die übrigen
F	Fluor, chemisches Element
GPa	Gigapascal
GPU	Graphic Processor Unit
H	Wasserstoff, chemisches Element
HA	Hydroxylapatit
H ₂ PO ₄ ⁻	Dihydrogenphosphat
H ₃ PO ₄	Phosphorsäure
K	Kalium, chemisches Element

LAE442	Legat aus Magnesium, Lithium, Aluminium und seltenen Erden
MCPA	monocalcium phosphate anhydrous
MCPM	monocalcium phosphate monohydrate
Mg	Magnesium, chemisches Element
MgCPC/ MagnesiumCPC	Magnesium- Kalziumphosphat Zement
MgHA	Magnesium- Hydroxylapatit
MgYREZr	Legat, vergleichbar mit WE43
MW	Mittelwert
Na	Natrium, chemisches Element
Nr.	Nummer
O	Sauerstoff, chemisches Element
o.ä.	oder Ähnliches
P	Phosphat, chemisches Element
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
pH	potentia/ pondus hydrogenii lat. für Kraft/ Gewicht des Wasserstoffes
pHA	precipitated hydroxyapatite/pHA
PDS	poly- p- dioxanone
PGA	poly- glycolic acid
PLA	poly- lactide acid
PLGA	poly- lactic- co- glycolic acid
PLLA	poly- L- lactide acid
PO ₄ ³⁻	Phosphat

$P_2O_7^{4-}$	Diphosphat
ROI	region of interest
RS66	Legat aus Magnesium, Zink, Yttrium Cerium und Zirconium
SEM	standard error of the mean
Sr	Strontium, chemisches Element
Tiff	tagged image file format
TSchG	Tierschutzgesetz
usw.	und so weiter
VEGF	vascular Endothelial Growth Factor
VOI	Volume of interest
vs.	Versus, lat. für gegenübergestellt
W4	Legat aus Magnesium und Yttrium
WE43	Legat aus Magnesium, Yttrium, Neodym, Zirconium
z.B.	zum Beispiel
ZK60	Legat, vergleichbar mit RS 66
Zn	Zink, chemisches Element
α -TCP	Alpha- Trikalziumphosphat
β -TCP	Beta- Trikalziumphosphat
μ CT/ Mikro-CT	Mikrocomputertomographie

VIII Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich der Bruchfestigkeit implantierter Schrauben aus reinem Magnesium und Magnesium mit Hydroxylapatitbeschichtung, 2, 4, 6, 8, 10 Wochen nach Implantation. Aus: (39)	9
Abbildung 2: Drei grundsätzliche Aufbauvarianten von Mikro-CT's. Modifiziert nach (63)	16
Abbildung 3: Einzelne Implantationsschritte exemplarisch für MagnesiumCPC.	25
Abbildung 4: Explantationsschritte exemplarisch für reines Magnesium.	26
Abbildung 5: Darstellung des Strahlenganges im Mikro-CT unter Verwendung der Kegelstrahlgeometrie. Modifiziert nach (74).	27
Abbildung 6: Ausrichtung der gewonnenen Schnittbilder im Programm Dataviewer anhand eines W4- Implantates aus der Gruppe nach 6 Wochen.	29
Abbildung 7: Erfassung der Gasmenge mittels Grauwert Cut-off anhand eines W4- Implantates aus der Gruppe nach 6 Wochen.	31
Abbildung 8: Bildung kreisförmiger ROI's um das Implantatmaterial (Exemplare der W4- Implantate aus der Gruppe nach 6 Wochen)	34
Abbildung 9: Implantate aus der Gruppe nach 6 Wochen Beobachtungszeit. Bild A: reines Magnesium, Bild B: W4, Bild C: MgHA, Bild D: MgCPC. Roter Stern: Implantatmaterialien, rote Fläche: Gasansammlung, grüner Pfeil: Knochenmaterial in Implantatumgebung.....	36
Abbildung 10: Parameter Gesamtgasmenge, absolut, mm ³ . Gasmenge der Gruppen W4, Komposit (MgHA), reines Magnesium (Mg) und Magnesiumzement (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.....	38
Abbildung 11: Parameter Gesamtgasmenge, absolut, mm ³ , standzeitabhängig. Gasmenge der Gruppen W4, Komposit (MgHA), reines Magnesium (Mg) und Magnesiumzement (MgCPC) über 6 Wochen mit Signifikanzen.....	39
Abbildung 12: Parameter Gesamtgasmenge, absolut, mm ³ , standzeitabhängig. Gasmenge der Gruppen W4, Komposit (MgHA), reines Magnesium (Mg) und Magnesiumzement (MgCPC) über 12 Wochen mit Signifikanzen.....	40
Abbildung 13: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.....	42
Abbildung 14: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.....	44
Abbildung 15: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.....	45
Abbildung 16: Parameter Gasmenge, in Prozent im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über den gesamten Beobachtungszeitraum mit Signifikanzen.....	46
Abbildung 17: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ , im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	47

Abbildung 18: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ , im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.....	48
Abbildung 19: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ , im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.....	49
Abbildung 20: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	50
Abbildung 21: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	51
Abbildung 22: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.....	51
Abbildung 23: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen.....	52
Abbildung 24: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	53
Abbildung 25: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	54
Abbildung 26: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.....	55
Abbildung 27: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.....	56
Abbildung 28: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	57
Abbildung 29: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen.....	58
Abbildung 30: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen.....	59
Abbildung 31: Parameter Gasmenge, absolut, mm ³ im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.....	60
Abbildung 32: Parameter Gasmenge, prozentual, im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Gasmenge der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.....	61

Abbildung 35: Gasmenge der unterschiedlichen Implantatmaterialien, aufgeteilt nach VOI (A-D) und Standzeit (6- und 12 Wochen)	64
Abbildung 34: Implantat aus der Gruppe nach 12 Wochen Beobachtungsdauer, reines Magnesium. Bild A: nativ, Bild B: mit eingezeichneter ursprünglicher Implantataußengrenze und rot eingefärbt von Degradation betroffenem Areal.	66
Abbildung 35: Parameter Degradation, absolut, mm ³ . Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC), standzeitunabhängig mit Signifikanzen.....	67
Abbildung 36: Parameter Degradation, prozentual. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC), standzeitunabhängig mit Signifikanzen.....	68
Abbildung 37: Parameter Degradation, absolut, mm ³ . Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.	70
Abbildung 38: Parameter Degradation, absolut, mm ³ . Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 Wochen mit Signifikanzen.....	71
Abbildung 39: Parameter Degradation, absolut, mm ³ . Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 12 Wochen mit Signifikanzen.....	72
Abbildung 40: Geschätzte Randmittel des Parameters Degradation, prozentual. Aufteilung nach Standzeit und Implantatmaterial.	73
Abbildung 41: Parameter Degradation, prozentual. Degradation der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.	73
Abbildung 42: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.	76
Abbildung 43: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.	77
Abbildung 44: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.	78
Abbildung 45: Parameter Osseointegration, prozentual, im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) über die gesamte Beobachtungsdauer mit Signifikanzen.	79
Abbildung 46: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 0,1 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.	82
Abbildung 47: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 0,2 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.	83
Abbildung 48: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 0,4 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.	84
Abbildung 49: Parameter Degradation, prozentual, im Abstand von 1,0 mm um das Implantat. Osseointegration der Gruppen W4, reines Magnesium (Mg) und MagnesiumCPC (MgCPC) nach 6 und 12 Wochen mit Signifikanzen.	85
Abbildung 50: Geschätzte Randmittel von Osseointegration, prozentual, aufgeteilt nach Implantatmaterial und VOI	88

Abbildung 51: Korrelation der Faktoren Knochenanteil und Gasanteil in Prozent. Gemittelt über kompletten Beobachtungszeitraum, Implantatart und Abstand vom Implantat	90
Abbildung 52: Korrelation der Faktoren Knochenanteil und Gasanteil in Prozent. Gemittelt über kompletten Beobachtungszeitraum und Implantatart, aufgeteilt nach VOI	91
Abbildung 53: Korrelation der Faktoren Knochenanteil und Gasanteil in Prozent. Gemittelt über kompletten Beobachtungszeitraum, aufgeteilt nach VOI und Implantatmaterial.....	93

IX Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale von Ganzkörper Computertomographen und Mikro-CT's im Vergleich. Modifiziert nach (66).	18
Tabelle 2: Feste Effekte der Analyse Gasmenge in Prozent, dabei kennzeichnet * abhängige Parameter (Z.B. Standzeit in Abhängigkeit von Implantatart)	62
Tabelle 3: Feste Effekte der Analyse Gasbildung in Prozent, ohne Ausreißer, dabei kennzeichnet * abhängige Parameter (Z.B. Standzeit in Abhängigkeit von Implantatart).....	65
Tabelle 4: Feste Effekte der Analyse Osseointegration in Prozent, dabei kennzeichnet * abhängige Parameter (Z.B. Standzeit in Abhängigkeit von Implantatart)	87
Tabelle 5: Ergebnisse der Analyse Osseointegration um Implantat, VOI A-D (%), Faktorkombination Implantatart in Abhängigkeit (*) von Abstand	89
Tabelle 6: Ergebnisse der Untersuchung: Korrelation Knochenanteil%/Gasanteil% aufgeteilt nach VOI.....	91
Tabelle 7: Ergebnisse der Untersuchung: Korrelation Knochenanteil%/Gasanteil% aufgeteilt nach VOI und Implantatmaterial.....	92
Tabelle 8: Übersicht Versuchstiere.....	129
Tabelle 9: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gesamtgasmenge, absolut.....	130
Tabelle 10: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 1.....	130
Tabelle 11: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, Prozent, VOI 1	130
Tabelle 12: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 2.....	131
Tabelle 13: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge VOI 2, Prozent	131
Tabelle 14: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 3.....	131
Tabelle 15: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge VOI 3, Prozent	132
Tabelle 16: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 4.....	132
Tabelle 17: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge VOI 4, Prozent	132

Tabelle 18: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, Prozent, ringförmige VOI's, VOI A-D.....	133
Tabelle 19: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Degradation, absolut, standzeitunabhängig.....	134
Tabelle 20: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Degradation, prozentual, standzeitunabhängig.....	134
Tabelle 21: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 1.....	134
Tabelle 22: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 1.....	135
Tabelle 23: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 2.....	135
Tabelle 24: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 2.....	135
Tabelle 25: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 3.....	136
Tabelle 26: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 3.....	136
Tabelle 27: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 4.....	136
Tabelle 28: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 4.....	137
Tabelle 29: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, VOI A-D, Prozent.....	138

X Literaturverzeichnis

1. **Meisinger C, Wildner M, Stieber J, Heier M, Sangha O, Döring A.** Epidemiologie der Extremitätenfrakturen. *Orthopade*. 2002, Bd. 31, 1, S. 92-99.
2. **Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn.** *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik), Diagnosen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*. 2012.
3. **Niethard FU, Pfeil J.** Duale Reihe Orthopädie. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005, S. 76.
4. **Frost HM.** Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod*. 1994, Bd. 64, 3.
5. **Zhang E, Xu L, Yu G, Pan F, Yang K.** In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy. *J Biomed Mater Res A*. September 2009, Bd. 90, 3.
6. **Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, Diekmann J, Noll Y, Kreimeyer U.** Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online*. August 2013, Bd. 12, 1.
7. **Nagels J, Stokdijk M, Rozing PM.** Stress shielding and bone resorption in shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. Januar-Februar 2003, Bd. 12, 1, S. 35-39.
8. **Sebecić B, Japjec M, Dojcinović B, Zgaljardić I, Staresinić M.** Aggressive granulomatosis after cementless total hip arthroplasty as a result of inflammatory reaction to metal debris: case report. *Acta Clin Croat*. Dezember 2013, Bd. 52, 4, S. 492-496.
9. **Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ.** Metal Sensitivity in Patients with Orthopedic Implants. *J Clin Rheumatol*. 2001, Bd. 83, 3, S. 428-436.
10. **Rokkanen PU, Böstman O, Hirvensalo E, Mäkelä EA, Partio EK, Pätäilä H, Vainionpää SI, Vihtonen K, Törmälä P.** Bioabsorbable fixation in orthopaedic surgery and traumatology. *Biomaterials*. Dezember 2000, Bd. 21, 24, S. 2607-2613.
11. **Böstman O, Pihlajamäki H.** Routine Implant Removal after Fracture Surgery: A Potentially Reducible Consumer of Hospital Resources in Trauma Units. *J Trauma*. November 1996, Bd. 41, 5, S. 846-849.
12. **47. AO-Symposium „Die Entfernung von Osteosynthesematerial“.** **M, Eppel.** 2008. S. 1.
13. **LE, Claes.** Mechanical characterization of biodegradable implants. *Clin Mater*. 1992, Bd. 10, 1-2, S. 41-46.
14. **Ferretti C.** A prospective trial of poly-L-lactic/polyglycolic acid co-polymer plates and screws for internal fixation of mandibular fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg*. März 2008, Bd. 37, 3, S. 242-248.

15. **Hochuli-Vieira E, Cabrini-Gabrielli ME, Pereira-Filho VA, Gabrielli MFR, Padilha JG.** Rigid internal fixation with titanium versus bioresorbable miniplates in the repair of mandibular fractures in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* März 2005, Bd. 34, 2, S. 167-173.
16. **Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT.** Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. *J Polym Sci B Polym Phys.* Juni 2011, Bd. 49, 12, S. 832-864.
17. **Witte F.** The history of biodegradable magnesium implants: A review. *Acta Biomater.* Mai 2010, Bd. 6, 5, S. 1680–1692.
18. **Staiger MP, Pietak AM, Huadmaj J, Dias G.** Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review. *Biomaterials.* März 2006, Bd. 27, 9, S. 1728-1734.
19. **Schulman J, Meyer-Lindenberg A, Goblet F, Bormann D, Stiller W, Seifert H.** Phantomuntersuchungen an einem hochauflösenden CT zur Ex-vivo-Darstellung von degradierbaren Magnesiumimplantaten und simulierten periimplantären Knochenschichten in Kaninchentibiae. *RöFo.* 2012, Bd. 184, 5, S. 455–460.
20. **Vormann J.** Magnesium: nutrition and metabolism. *Mol Aspects Med.* 2003, Bd. 24, 1-3, S. 27-37.
21. **Rude RK.** Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *J Bone Miner Res.* April 1998, Bd. 13, 4, S. 749-758.
22. **Li Z, Gu X, Lou S, Zheng Y.** The development of binary Mg-Ca alloys for use as biodegradable materials within bone. *Biomaterials.* 2008, Bd. 29, 10, S. 1329-1344.
23. **Pietak A, Mahoney P, Dias GJ, Staiger MP.** Bone-like matrix formation on magnesium and magnesium alloys. *J Mater Sci.* 2008, Bd. 19, 1, S. 407-415.
24. **Bobby-Kannan M, Singh-Raman RK, Witte F, Blawert C, Dietzel W.** Influence of circumferential notch and fatigue crack on the mechanical integrity of biodegradable magnesium-based alloy in simulated body fluid. *J Biomed Mater Res.* Februar 2011, Bd. 96, 2, S. 303-309.
25. **Witte F, Hort N, Vogt C, Cohen S, Kainer KU, Willumeit R, Feyerabend F.** Degradable biomaterials based on magnesium corrosion. *Curr Opin Solid State Mater Sci.* 2008, Bd. 12, 5-6, S. 63-72.
26. **Dorozhkin SV.** Calciumorthophosphate coatings on magnesium and its biodegradable alloys. *Acta Biomater.* 2014, Bd. 10, 7, S. 2919–2934.
27. **Krause A, von der Höh N, Bormann D, Krause C, Bach FW, Windhagen H, Meyer-Lindenberg A.** Degradation behaviour and mechanical properties of magnesium implants in rabbit tibiae. *J Mater Sci.* 2010, S. 624-632.
28. **Witte F, Kaese V, Haferkamp H, Switzer E, Meyer-Lindenberg A, Wirth CJ, Windhagen H.** In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials.* 2005, Bd. 26, 17, S. 3557–3563.

29. **Zberg B, Uggowitzer PJ, Löffler JF.** MgZnCa glasses without clinically observable hydrogen evolution for biodegradable implants. *NatnMater.* September 2009, Bd. 8, 11, S. 887-891.
30. **He W, Zhang E, Yang K.** Effect of Y on the bio-corrosion behavior of extruded Mg-Zn-Mn alloy in Hank's solution. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2010, Bd. 30, 1, S. 167-174.
31. **Bohe K, Willbold E, Morgenthal I, Andersen O, Studnitzky T, Nellesen J, Tillmann W, Vogt C.** In vitro and in vivo evaluation of biodegradable, open-porous scaffolds made of sintered magnesium W4 short fibres. *Acta Biomater.* November 2013, Bd. 9, 10, S. 8611-8623.
32. **Thormann U, Alt V, Heimann L, Gasquerre C, Heiss C, Szalay G, Franke J, Schnettler R, Lips K.** The Biocompatibility of Degradable Magnesium Interference Screws: An Experimental Study with Sheep. *Biomed Res Int.* 2015.
33. **Tillmann K.** [Hrsg.] Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. *Oberflächenmodifikation der Magnesiumlegierung WE43 durch Aluminium- und Zinkbeschichtung und thermische Behandlung.* Erlangen : s.n., 2014.
34. **Castellani C, Lindtner RA, Hausbrandt P, Tschegg E, Stanzl- Tschegg SE, Zanoni G, Beck S, Weinberg AM.** Bone-implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta Biomater.* 2011, Bd. 7, 1, S. 432-440.
35. **Witte F, Fischer J, Nellesen J, Vogt C, Vogt J, Donath T, Beckmann F.** In vivo corrosion and corrosion protection of magnesium alloy LAE442. *Acta Biomater.* Mai 2010, Bd. 6, 5, S. 1792-1799.
36. **Willbold E, Kalla K, Bartsch I, Bohe K, Brauneis M, Remennik S, Shechtman D, Nellesen J, Tillmann W, Vogt C, Witte F.** Biocompatibility of rapidly solidified magnesium alloy RS66 as a temporary biodegradable metal. *Acta Biomater.* November 2013, Bd. 9, 10.
37. **Sartori M, Giavaresi G, Tschon M, Martini L, Dolcini L, Fiorini M, Pressato D, Fini M.** Long-term in vivo experimental investigations on magnesium doped hydroxyapatite bone substitutes. *J Mater Sci.* Juni 2014, Bd. 25, 6, S. 1495-1504.
38. **Ambard AJ, Mueninghoff L.** Calcium Phosphate Cement: Review of Mechanical and Biological Properties. *J Prosthodont.* 2006, Bd. 15, 5, S. 321-328.
39. **Kim SM, Jo JH, Lee SM, Kang MH, Kim HE, Estrin Y, Lee JH, Lee JW, Koh YH.** Hydroxyapatite-coated magnesium implants with improved in vitro and in vivo biocorrosion, biocompatibility, and bone response. *J Biomed Mater Res A.* Februar 2014, Bd. 102, 2, S. 429-441.
40. **Heinemann S, Rössler S, Lemm M, Ruhnnow M, Nies B.** Properties of injectable ready-to-use calcium phosphate cement based on water-immiscible liquid. *Acta Biomater.* April 2013, Bd. 9, 4, S. 6199-6207.
41. **Statistisches Bundesamt Wiesbaden, Gruppe ID, Pressestelle, Gruppe VIA,** "Demografische Modellrechnung". *Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.* Berlin : s.n., 18. November 2009.

42. **Nowossadeck, E.** *GBE kompakt - Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes.* s.l. : Robert Koch Institut, 2012.
43. **Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T.** *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit und Krankheit im Alter.* Berlin : Robert Koch-Institut, 2009. ISBN.: 978-3-89606-196-6.
44. **Dorozhkin SV.** Calcium Orthophosphates as Bioceramics: State of the Art. *J Funct Biomater.* Dezember 2010, Bd. 1, 1, S. 22-107.
45. **Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P.** *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie.* Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2014. 978-3-13-130817-7.
46. **Cabrejos- Azama J, Alkhraisat MH, Rueda C, Torres J, Blanco L, Lopez- Cabarcos E.** Magnesium substitution in brushite cements for enhanced bone tissue regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* Oktober 2014, Bd. 43, S. 403-410.
47. **LeGeros RZ, Chohayeb A und Shulman A.** A new calcium phosphate setting cement. *J Dent Res.* 1982, Bd. 62, 672.
48. **Brown WE, Chow LC.** A new calcium phosphate water setting cement. *J Am Ceram Soc.* 1986.
49. **Dorozhkin SV.** Self-Setting Calcium Orthophosphate Formulations. *J Funct Biomater.* Dezember 2013, Bd. 4, 4, S. 209-311.
50. **Burguera EF, Xu HHK, Weir MD.** Injectable and Rapid-Setting Calcium Phosphate Bone Cement with Dicalcium Phosphate Dihydrate. *J Biomed Mater Res B.* April 2006, Bd. 77, 1, S. 126-134.
51. **Ginebra MP, Espanol M, Montufar EB, Perez RA, Mestres G.** New processing approaches in calcium phosphate cements and their applications in regenerative medicine. *Acta Biomater.* August 2010, Bd. 6, 8, S. 2863-2867.
52. **Rabiee SM.** Development of hydroxyapatite bone cement for controlled drug release via tetracycline hydrochloride. *Bull Mater Sci.* 2013, Bd. 36, 1, S. 171-174.
53. **Hofmann MP, Mohammed AR, Perrie Y, Gbureck U, Barralet JE.** High- strength resorbable brushite bone cement with controlled drug-releasing capabilities. *Acta Biomater.* 2009, Bd. 5, 1, S. 43-49.
54. **Panzavolta S, Torricelli P, Bracci B, Fini M, Bigi A.** Alendronate and pamidronate calcium phosphate bone cements, setting properties and in vitro response of osteoblast and osteoclast cells. *J Inorg Biochem.* Januar 2009, Bd. 103, 1, S. 101-106.
55. **De la Riva B, Sánchez E, Hernández A, Reyes R, Tamimi F, López-Cabarcos E, Delgado A, Évora C.** Local controlled release of VEGF and PDGF from a combined brushite–chitosan system enhances bone regeneration. *J Control Release.* April 2010, Bd. 143, 1, S. 45-52.

56. **Li DX, Fan HS, Zhu XD, Tan YF, Xiao WQ, Lu J, Xiao YM, Chen JY, Zhang XD.** Controllable release of salmon-calcitonin in injectable calcium phosphate cement modified by chitosan oligosaccharide and collagen polypeptide. *J Mater Sci Mater Med*. November 2007, Bd. 18, 11, S. 2225-2231.
57. **Maenz S, Kunisch E, Mühlstädt M, Böhm A, Kopsch V, Bossert J, Kinne RW, Jandt KD.** Enhanced mechanical properties of a novel, injectable, fiber-reinforced brushite cement. *J Mech Behav Biomed Mater*. November 2014, Bd. 39, S. 328-338.
58. **Sun H, Wu C, Dai K, Chang J, Tang T.** Proliferation and osteoblastic differentiation of human bone marrow-derived stromal cells on akermanite-bioactive ceramics. *Biomaterials*. November 2006, Bd. 27, 33, S. 5651-5657.
59. **Witte F, Feyerabend F, Maier P, Fischer J, Störmer M, Blawert C, Dietzel W, Hort N.** Biodegradable magnesium–hydroxyapatite metal matrix composites. *Biomaterials*. April 2007, Bd. 28, 13, S. 2163-2174.
60. **Wei J, Jia J, Wu F, Wei S, Zhou H, Zhang H, Shin JW, Liu C.** Hierarchically microporous/macroporous scaffold of magnesium-calcium phosphate for bone tissue regeneration. *Biomaterials*. 2010, Bd. 31, 6, S. 1260-1269.
61. **Yu Y, Wang J, Liu C, Zhang B, Chen H, Guo H, Zhong G, Qu W, Jiang S, Huang H.** Evaluation of inherent toxicology and biocompatibility of magnesium phosphate bone cement. *Colloids Surf B Biointerfaces*. April 2010, Bd. 76, 2, S. 496-504.
62. **Langheinrich AC, Bohle RM, Breithecker A, Lommel D, Rau WS.** Mikro-Computertomographie von Blutgefäßen parenchymatöser Organe und von Lungenalveolen. *RöFo*. 2004, Bd. 9, S. 1219-1225.
63. **Ritmann EL.** Micro-computed Tomography - Current status and development. *Annu Rev Biomed Eng*. 2004, Bd. 6, S. 185-208.
64. **Skyscan.** *Skyscan 1173 User Guide*.
65. **Kapadia RD, Stroup GB, Badger AM, Koller B, Levin JM, Coatney RW, Dodds RA, Liang X, Lark MW, Gowen M.** Applications of micro-CT and MR microscopy to study pre-clinical models of osteoporosis and osteoarthritis. *Technol Health Care*. 1998, Bd. 5, 6.
66. **Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender W.** Mikro-Ct Technologie und Applikationen zur Erfassung von Knochenarchitektur. *Radiologe*. 1999, Bd. 39, 3, S. 203-212.
67. **Kampschulte M, et al.** Nano-Computed Tomography: Technique and Applications. *Rofo*. 2016, Bd. 188, 2.
68. **Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, Jesion G, Kleerekoper M.** The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res*. Februar 1989, Bd. 4, 1, S. 3-11.

69. **Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW.** Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1984, Bd. 1, 6, S. 612-619.
70. **Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR.** Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* Dezember 1987, Bd. 2, 6, S. 595-610.
71. **Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR, Parfitt MA.** Standardized Nomenclature, Symbols, and Units for Bone Histomorphometry: A 2012 Update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* Januar 2013, Bd. 28, 1, S. 2-17.
72. **Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R.** *J Bone Miner Res.* Juli 2010, Bd. 25, 7, S. 1468-1486.
73. **Skyscan N.V., Aartselaar, Belgium.** Structural parameters measured by the Skyscan CT-analyser software.
74. **Bruker MikroCT.** *User Guide-SkyScan 1173, Version 1.1.*
75. **Ratna-Sunil B, Sampath-Kumar TS, Chakkingal U, Nandakumar V, Doble M.** Nano-hydroxyapatite reinforced AZ31 magnesium alloy by friction stir processing: a solid state processing for biodegradable metal matrix composites. *J Mater Sci Mater Med.* April 2014, Bd. 25, 4, S. 975-988.
76. **Kanter B, Vikamn A, Brückner T, Schamel M, Gbureck U, Ignatius A.** Bone regeneration capacity of magnesium phosphate cements in a large animal model. *Acta Biomater.* 2018, Bd. 69, 15, S. 352-361.
77. **Charyeva O, Thormann U, Lips KS, Heimann L, Sommer U, Szalay G, Alt V, Hort N, Schnettler R, Rauschmann M, Schmidt S.** Histological Comparison of New Biodegradable Magnesium based Implants for Maxillofacial Applications. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015, Bd. 14, 3, S. 637-645.
78. **Frost HM.** The Biology of Fracture Healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1989, Bd. 248, S. 283-293.
79. **Oonishi H, Hench LL, Wilson J, Sugihara F, Tsuji E, Kushitani S, Iwaki H.** Comparative bone growth behavior in granules of bioceramic materials of various sizes. *J Biomed Mater Res A.* Januar 1999, Bd. 44, 1, S. 31-43.
80. **von der Höh N.** *Einfluss der Oberflächenbearbeitung von resorbierbaren Knochenimplantaten aus Magnesium-Calcium-Legierungen auf das Degradationsverhalten im Kaninchenmodell, Dissertation.* Hannover : s.n., 2008.
81. **Thomann M, Krause C, Angrisani N, Bormann D, Hassel T, Windhagen H, Meyer-Lindenberg A.** Influence of a magnesium-fluoride coating of magnesium-based implants (MgCa0.8) on degradation in a rabbit model. *J Biomed Mater Res.* Juni 2010, Bd. 93, 4, S. 1609-1619.

82. **LL, Hench.** Bioceramics. *J Am Ceram Soc.* Juli 1998, Bd. 81, 7, S. 1705-1728.

83. **LeGeros RZ, Chohayeb A und Shulman A.** Apatitic calcium phosphates: Possible dental restorative materials. *J Dent Res.* 1982, Bd. 61, 343.

XI Anhang

Tabelle 8: Übersicht Versuchstiere

Tiernummer	Implantatgruppe	Standzeit	Gruppennummer
0	W4	6 Wochen	1
1	W4	6 Wochen	1
2	W4	6 Wochen	1
4	W4	12 Wochen	2
5	W4	12 Wochen	2
6	W4	12 Wochen	2
7	W4	12 Wochen	2
8	MgHA	6 Wochen	3
9	MgHA	6 Wochen	3
10	MgHA	6 Wochen	3
11	MgHA	6 Wochen	3
12	MgHA	12 Wochen	4
13	MgHA	12 Wochen	4
14	MgHA	12 Wochen	4
15	MgHA	12 Wochen	4
16	Mg	6 Wochen	5
17	Mg	6 Wochen	5
18	Mg	6 Wochen	5
19	Mg	6 Wochen	5
21	Mg	12 Wochen	6
22	Mg	12 Wochen	6
23	Mg	12 Wochen	6
24	MgCPC	6 Wochen	7
25	MgCPC	6 Wochen	7
26	MgCPC	6 Wochen	7
27	MgCPC	6 Wochen	7
28	MgCPC	12 Wochen	8
29	MgCPC	12 Wochen	8
30	MgCPC	12 Wochen	8
31	MgCPC	12 Wochen	8
32	MgCPC	12 Wochen	8

Tabelle 9: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gesamtgasmenge, absolut.

		Gesamtgasmenge, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	1 W4, 6 Wochen	343,074	79,939	138,458	218,232	319,001	491,990	3
	2 W4, 12 Wochen	264,530	20,580	41,161	237,268	265,362	291,792	4
	3 MgHA, 6 Wochen	107,685	19,701	39,401	78,450	120,107	136,921	4
	4 MgHA, 12 Wochen	17,741	9,778	19,555	0,997	16,194	34,485	4
	5 Mg, 6 Wochen	597,078	195,341	390,683	301,834	504,796	892,323	4
	6 Mg, 12 Wochen	856,179	150,556	260,770	604,284	839,253	1124,999	3
	7 MgCPC, 6 Wochen	45,094	14,489	28,977	22,982	50,337	67,206	4
	8 MgCPC, 12 Wochen	10,752	2,405	5,378	8,421	8,967	12,717	5

Tabelle 10: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 1

		Gasmenge VOI 1, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	0,831	0,279	0,484	0,273	1,098	1,124	3
	W4, 12 Wochen	0,506	0,189	0,379	0,182	0,523	0,830	4
	Mg, 6 Wochen	0,880	0,254	0,509	0,459	0,841	1,300	4
	Mg, 12 Wochen	1,902	0,208	0,360	1,502	2,001	2,201	3
	MgCPC, 6 Wochen	0,247	0,094	0,188	0,102	0,265	0,391	4
	MgCPC, 12 Wochen	0,286	0,105	0,234	0,154	0,160	0,327	5

Tabelle 11: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, Prozent, VOI 1

		Gasmenge VOI 1, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	15,214	5,137	8,897	4,944	20,114	20,584	3
	W4, 12 Wochen	9,177	3,423	6,846	3,329	9,471	15,025	4
	Mg, 6 Wochen	15,056	4,149	8,297	8,346	14,202	21,767	4
	Mg, 12 Wochen	33,515	4,160	7,205	25,487	35,636	39,421	3
	MgCPC, 6 Wochen	3,631	1,343	2,687	1,557	4,048	5,705	4
	MgCPC, 12 Wochen	4,698	1,786	3,994	2,362	2,834	5,097	5

Tabelle 12: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 2

		Gasmenge VOI 2, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	2,332	0,802	1,389	0,730	3,056	3,210	3
	W4, 12 Wochen	1,597	0,487	0,974	0,809	1,671	2,385	4
	Mg, 6 Wochen	2,209	0,598	1,196	1,202	2,108	3,216	4
	Mg, 12 Wochen	4,645	0,292	0,506	4,061	4,928	4,947	3
	MgCPC, 6 Wochen	1,131	0,433	0,865	0,525	1,135	1,737	4
	MgCPC, 12 Wochen	0,933	0,305	0,682	0,584	0,663	0,988	5

Tabelle 13: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge VOI 2, Prozent

		Gasmenge VOI 2, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	21,179	7,308	12,658	6,585	27,763	29,187	3
	W4, 12 Wochen	14,424	4,380	8,760	7,336	15,084	21,512	4
	Mg, 6 Wochen	19,065	4,940	9,880	10,840	18,004	27,290	4
	Mg, 12 Wochen	41,072	3,155	5,464	34,764	44,114	44,339	3
	MgCPC, 6 Wochen	8,634	3,138	6,276	4,171	9,073	13,098	4
	MgCPC, 12 Wochen	7,904	2,665	5,958	4,505	6,218	7,995	5

Tabelle 14: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 3

		Gasmenge VOI 3, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	4,981	1,769	3,064	1,448	6,585	6,911	3
	W4, 12 Wochen	3,740	0,911	1,822	2,449	4,031	5,032	4
	Mg, 6 Wochen	4,635	1,167	2,334	2,621	4,532	6,648	4
	Mg, 12 Wochen	9,447	0,640	1,109	8,170	10,010	10,162	3
	MgCPC, 6 Wochen	2,969	1,081	2,163	1,507	3,006	4,430	4
	MgCPC, 12 Wochen	1,922	0,706	1,578	1,154	1,519	1,750	5

Tabelle 15: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge VOI 3, Prozent

		Gasmenge VOI 3, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	22,147	7,884	13,655	6,403	29,274	30,764	3
	W4, 12 Wochen	16,566	4,019	8,038	10,871	17,842	22,261	4
	Mg, 6 Wochen	19,904	4,835	9,670	11,585	19,296	28,223	4
	Mg, 12 Wochen	41,386	3,305	5,724	34,811	44,094	45,254	3
	MgCPC, 6 Wochen	11,539	3,971	7,941	6,097	12,251	16,981	4
	MgCPC, 12 Wochen	8,244	3,094	6,919	4,539	7,134	7,186	5

Tabelle 16: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, absolut, VOI 4

		Gasmenge VOI 4, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	9,974	3,003	5,201	4,258	11,238	14,427	3
	W4, 12 Wochen	9,753	1,454	2,907	7,796	9,357	11,710	4
	Mg, 6 Wochen	10,435	2,833	5,666	6,194	9,210	14,676	4
	Mg, 12 Wochen	18,499	3,279	5,679	12,146	20,268	23,082	3
	MgCPC, 6 Wochen	6,460	1,834	3,668	4,314	8,080	8,606	4
	MgCPC, 12 Wochen	3,466	1,638	3,662	1,586	2,172	3,088	5

Tabelle 17: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge VOI 4, Prozent

		Gasmenge VOI 4, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	16,057	4,847	8,395	6,832	18,089	23,249	3
	W4, 12 Wochen	15,664	2,319	4,637	12,548	15,010	18,780	4
	Mg, 6 Wochen	16,509	4,385	8,771	9,935	14,665	23,082	4
	Mg, 12 Wochen	29,957	5,523	9,566	19,260	32,919	37,692	3
	MgCPC, 6 Wochen	9,629	2,724	5,449	6,554	11,783	12,705	4
	MgCPC, 12 Wochen	5,541	2,650	5,925	2,351	3,755	4,746	5

Tabelle 18: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Gasmenge, Prozent, ringförmige VOI's, VOI A-D

		Gasmenge VOI A, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	15,214	5,137	8,897	4,944	20,114	20,584	3
	W4, 12 Wochen	9,177	3,423	6,846	3,329	9,471	15,025	4
	Mg, 6 Wochen	15,056	4,149	8,297	8,346	14,202	21,767	4
	Mg, 12 Wochen	33,515	4,160	7,205	25,487	35,636	39,421	3
	MgCPC, 6 Wochen	3,631	1,343	2,687	1,557	4,048	5,705	4
	MgCPC, 12 Wochen	4,698	1,786	3,994	2,362	2,834	5,097	5
		Gasmenge VOI B, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	27,053	9,448	16,365	8,207	35,286	37,666	3
	W4, 12 Wochen	19,617	5,442	10,883	11,289	20,640	27,945	4
	Mg, 6 Wochen	23,141	5,814	11,629	13,297	21,927	32,985	4
	Mg, 12 Wochen	48,714	2,444	4,232	44,217	49,305	52,619	3
	MgCPC, 6 Wochen	14,058	5,094	10,189	7,026	14,594	21,090	4
	MgCPC, 12 Wochen	11,302	3,587	8,020	6,849	9,752	11,133	5
		Gasmenge VOI C, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	23,075	8,436	14,611	6,228	30,722	32,276	3
	W4, 12 Wochen	24,036	7,323	14,646	13,703	22,983	34,369	4
	Mg, 6 Wochen	28,067	10,796	21,592	12,298	21,329	43,835	4
	Mg, 12 Wochen	57,470	18,199	31,522	34,858	44,075	93,477	3
	MgCPC, 6 Wochen	15,015	4,436	8,872	9,026	15,562	21,005	4
	MgCPC, 12 Wochen	17,355	7,190	16,077	9,246	12,852	16,309	5
		Gasmenge VOI D, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	10,704	1,868	3,236	7,076	11,741	13,294	3
	W4, 12 Wochen	14,649	1,937	3,875	12,404	13,550	16,895	4
	Mg, 6 Wochen	14,180	5,067	10,134	8,115	10,529	20,246	4
	Mg, 12 Wochen	21,817	5,936	10,282	10,041	26,392	29,016	3
	MgCPC, 6 Wochen	8,384	2,693	5,386	4,137	9,354	12,630	4
	MgCPC, 12 Wochen	3,427	2,090	4,673	0,895	1,557	2,861	5

Tabelle 19: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Degradation, absolut, standzeitunabhängig

		Degradation, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	3,516	0,258	0,447	3,059	3,538	3,952	3
	W4, 12 Wochen	4,795	1,481	2,961	2,398	4,168	7,191	4
	Mg, 6 Wochen	7,756	1,475	2,950	5,413	8,224	10,100	4
	Mg, 12 Wochen	7,090	1,558	2,699	4,235	7,436	9,599	3
	MgCPC, 6 Wochen	22,950	0,476	0,952	22,139	23,026	23,761	4
	MgCPC, 12 Wochen	19,389	0,584	1,306	18,283	19,163	20,062	5

Tabelle 20: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Degradation, prozentual, standzeitunabhängig

		Degradation, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	5,167	0,376	0,651	4,500	5,200	5,800	3
	W4, 12 Wochen	7,025	2,185	4,371	3,500	6,050	10,550	4
	Mg, 6 Wochen	11,575	2,309	4,618	7,850	12,500	15,300	4
	Mg, 12 Wochen	12,033	2,666	4,618	7,200	12,500	16,400	3
	MgCPC, 6 Wochen	32,625	1,318	2,636	30,550	33,000	34,700	4
	MgCPC, 12 Wochen	31,660	2,737	6,119	26,500	31,400	34,200	5

Tabelle 21: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 1

		Osseointegration VOI 1, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	0,998	0,278	0,482	0,639	0,810	1,546	3
	W4, 12 Wochen	1,490	0,318	0,637	0,941	1,531	2,038	4
	Mg, 6 Wochen	1,111	0,396	0,793	0,517	1,142	1,705	4
	Mg, 12 Wochen	0,374	0,167	0,289	0,062	0,427	0,632	3
	MgCPC, 6 Wochen	2,951	0,309	0,618	2,461	2,817	3,441	4
	MgCPC, 12 Wochen	2,936	0,285	0,636	2,445	3,268	3,292	5

Tabelle 22: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 1

		Osseointegration VOI 1, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	18,197	5,003	8,665	11,709	14,845	28,037	3
	W4, 12 Wochen	27,181	5,884	11,768	17,048	27,879	37,314	4
	Mg, 6 Wochen	19,728	7,303	14,606	8,485	19,985	30,971	4
	Mg, 12 Wochen	6,555	2,972	5,148	1,095	7,248	11,322	3
	MgCPC, 6 Wochen	44,843	5,617	11,233	36,183	42,957	53,503	4
	MgCPC, 12 Wochen	47,064	3,162	7,071	41,406	48,909	51,053	5

Tabelle 23: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 2

		Osseointegration VOI 2, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	2,054	0,657	1,138	1,314	1,483	3,365	3
	W4, 12 Wochen	3,194	0,781	1,562	1,925	2,873	4,464	4
	Mg, 6 Wochen	2,832	0,896	1,791	1,440	2,864	4,224	4
	Mg, 12 Wochen	0,840	0,298	0,517	0,264	0,993	1,263	3
	MgCPC, 6 Wochen	5,324	0,715	1,431	4,253	4,983	6,395	4
	MgCPC, 12 Wochen	5,490	0,593	1,326	4,691	5,814	6,586	5

Tabelle 24: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 2

		Osseointegration VOI 2, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	18,587	5,891	10,203	11,952	13,473	30,336	3
	W4, 12 Wochen	28,978	7,166	14,333	17,356	25,977	40,600	4
	Mg, 6 Wochen	25,099	8,214	16,429	12,106	25,178	38,091	4
	Mg, 12 Wochen	7,408	2,657	4,603	2,357	8,504	11,364	3
	MgCPC, 6 Wochen	42,061	6,411	12,822	32,448	38,303	51,675	4
	MgCPC, 12 Wochen	45,424	3,868	8,649	40,515	44,999	53,384	5

Tabelle 25: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 3

		Osseointegration VOI 3, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	4,316	1,317	2,281	2,836	3,170	6,943	3
	W4, 12 Wochen	6,774	1,670	3,340	4,942	5,395	8,606	4
	Mg, 6 Wochen	6,127	1,886	3,773	3,295	6,156	8,959	4
	Mg, 12 Wochen	2,197	0,231	0,400	1,876	2,071	2,645	3
	MgCPC, 6 Wochen	9,321	0,772	1,544	8,254	9,880	10,388	4
	MgCPC, 12 Wochen	8,107	0,977	2,184	7,085	8,265	10,059	5

Tabelle 26: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 3

		Osseointegration VOI 3, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	19,139	5,795	10,037	12,624	14,095	30,698	3
	W4, 12 Wochen	32,160	7,190	14,381	22,163	28,006	42,157	4
	Mg, 6 Wochen	27,337	7,966	15,933	15,094	26,698	39,580	4
	Mg, 12 Wochen	10,642	1,232	2,133	8,265	11,271	12,389	3
	MgCPC, 6 Wochen	40,743	6,086	12,172	31,870	38,250	49,616	4
	MgCPC, 12 Wochen	45,205	4,586	10,255	41,069	43,292	54,844	5

Tabelle 27: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, absolut, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 4

		Osseointegration VOI 4, absolut						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	17,834	2,140	3,707	14,117	17,853	21,531	3
	W4, 12 Wochen	24,280	3,240	6,480	19,337	22,867	29,222	4
	Mg, 6 Wochen	19,662	3,845	7,690	14,322	17,915	25,003	4
	Mg, 12 Wochen	14,829	1,719	2,978	11,611	15,388	17,487	3
	MgCPC, 6 Wochen	29,768	3,181	6,363	25,458	30,412	34,078	4
	MgCPC, 12 Wochen	28,809	3,330	7,446	25,084	31,518	34,913	5

Tabelle 28: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, prozentual, unter Berücksichtigung verschiedener Abstände zum Implantat, standzeitunabhängig, VOI 4

		Osseointegration VOI 4, Prozent						Anzahl
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	28,678	3,407	5,900	22,749	28,737	34,549	3
	W4, 12 Wochen	39,040	5,280	10,560	31,010	36,687	47,071	4
	Mg, 6 Wochen	31,313	6,240	12,480	22,539	28,440	40,086	4
	Mg, 12 Wochen	23,921	2,736	4,739	18,961	24,401	28,402	3
	MgCPC, 6 Wochen	44,453	4,034	8,068	38,929	46,454	49,977	4
	MgCPC, 12 Wochen	45,180	4,790	10,711	37,221	50,806	53,682	5

Tabelle 29: Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes, Standardabweichung, Perzentil 25 und 75, Median und Probenanzahl aller untersuchten Implantatgruppen für den Parameter Osseointegration, VOI A-D, Prozent

		Osseointegration VOI A, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	18,197	5,003	8,665	11,709	14,845	28,037	3
	W4, 12 Wochen	27,181	5,884	11,768	17,048	27,879	37,314	4
	Mg, 6 Wochen	19,728	7,303	14,606	8,485	19,985	30,971	4
	Mg, 12 Wochen	6,555	2,972	5,148	1,095	7,248	11,322	3
	MgCPC, 6 Wochen	44,843	5,617	11,233	36,183	42,957	53,503	4
	MgCPC, 12 Wochen	47,064	3,162	7,071	41,406	48,909	51,053	5
		Osseointegration VOI B, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	18,972	7,042	12,197	9,101	15,209	32,607	3
	W4, 12 Wochen	30,749	9,041	18,081	17,663	25,296	43,835	4
	Mg, 6 Wochen	30,471	9,097	18,194	15,836	30,398	45,107	4
	Mg, 12 Wochen	8,271	2,371	4,107	3,622	9,784	11,407	3
	MgCPC, 6 Wochen	39,021	7,411	14,822	28,368	34,861	49,673	4
	MgCPC, 12 Wochen	43,685	4,836	10,813	39,586	40,748	52,922	5
		Osseointegration VOI C, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	19,668	5,704	9,879	13,268	14,690	31,046	3
	W4, 12 Wochen	34,581	7,961	15,922	24,754	28,845	44,409	4
	Mg, 6 Wochen	30,357	7,181	14,362	19,702	28,230	41,013	4
	Mg, 12 Wochen	14,157	0,134	0,232	14,013	14,033	14,424	3
	MgCPC, 6 Wochen	38,776	5,537	11,074	31,248	38,531	46,305	4
	MgCPC, 12 Wochen	44,767	6,210	13,887	39,716	42,199	55,958	5
		Osseointegration VOI D, Prozent						
		Mittelwert	Standardfehler des Mittelwertes	Standardabweichung	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Anzahl
Implantatgruppen	W4, 6 Wochen	31,247	5,649	9,784	19,952	36,743	37,048	3
	W4, 12 Wochen	42,932	5,326	10,652	33,807	42,859	52,057	4
	Mg, 6 Wochen	33,116	5,737	11,474	25,855	29,491	40,377	4
	Mg, 12 Wochen	31,258	5,428	9,402	21,428	32,185	40,163	3
	MgCPC, 6 Wochen	47,257	5,608	11,216	40,103	45,526	54,410	4
	MgCPC, 12 Wochen	45,155	5,233	11,702	34,821	52,906	53,346	5

XII Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

XIII Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen mich bei denen zu bedanken, die die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht und mich auf meinem Weg begleitet und unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Univ.- Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. Dr. h.c. R. Schnettler für die Überlassung des spannenden Forschungsthemas und das damit entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Weiterer Dank gilt Frau Univ.- Prof. Dr. G. A. Krombach für Ihre Unterstützung durch personelle und materielle Ressourcen im Labor für Experimentelle Radiologie.

Als nächste möchte ich mich bei Herrn PD Dr. U. Thormann für die gute Betreuung, Beratung und Unterstützung, Bestärkung, sowie ausdauernde Korrektur meiner Arbeit bedanken.

Großer Dank gilt auch Herrn Dr. M. Kampschulte für seine Betreuung, Ratschläge und Unterstützung, Einarbeitung in das Thema Mikro-CT, Knüpfen von Kontakten und ebenfalls Korrektur dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau G. Martels für die Ausgiebige und herzliche Unterstützung bei der Arbeit im Mikro-CT Labor bedanken.

Herrn Dr. J. Herrmann möchte ich vielfach für die Beratung, sowie Unterstützung bei Konzeption, Durchführung und Auswertung der Statistik danken.

Besonderer Dank gilt den Frauen und Männern der Instandsetzung der 8./FJgRgt 2 unter StFw R. Reinhuber, März 2014- Juni 2016, ohne Eure Unterstützung und Freundschaft wäre diese Arbeit womöglich nie fertig geworden und ich nicht da, wo ich jetzt bin.

Ich möchte mich außerdem bei meiner Familie und meinen Freunden für den Beistand und Aufmunterung während der Jahre des Studiums und der Zeit der Entstehung dieser Arbeit danken.

Abschließend möchte ich mich ganz besonders bei meiner Freundin für den Rückhalt und die Unterstützung, besonders auch in schlechten Zeiten, bedanken!

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**