

E. Wintermantel, S.-W. Ha

# Biokompatible Werkstoffe

Implantate für Medizin und Umwelt

2., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage

Mit 229 Abbildungen



Springer

# Inhaltsverzeichnis

## I. Grundlagen

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Biokompatibilität</b> .....	<b>7</b>
2.1	Definitionen.....	7
2.2	Implantat-Gewebe-Interaktionen.....	9
<b>3.</b>	<b>Biofunktionalität</b> .....	<b>13</b>
3.1	Lastübertragung.....	13
3.2	Gelenkersatz.....	13
	Tribologie.....	14
	Reibung.....	15
	Schmierung.....	15
	Verschleiss.....	16
3.3	Transport von Flüssigkeiten.....	17
3.4	Optische und akustische Übertragung.....	18
3.5	Kontrolle der Freisetzung von Arzneistoffen.....	19
<b>4.</b>	<b>Sterilisation</b> .....	<b>21</b>
4.1	Hitzesterilisationsverfahren.....	22
	Dampfsterilisation.....	22
	Heissluftsterilisation.....	23
4.2	Kaltsterilisationsverfahren.....	23
	Cassterilisation.....	23
	Sterilisation mit ionisierender Bestrahlung.....	25
4.3	Sterilisationsverfahren mit wässrigen Lösungen.....	26
4.4	Sterilisationsprüfung.....	27
4.5	Grundbegriffe.....	27

## II. Das biologische System

<b>5.</b>	<b>Zellen.....</b>	<b>29</b>
5.1	Einleitung.....	29
5.2	Zellaufbau.....	30
	Zellmembran.....	30
	Zytoplasma.....	32
	Zellkern.....	32
	Mitochondrien.....	32
	Endoplasmatisches Retikulum.....	34
	Golgi-Apparat.....	34
	Lysosomen.....	35
	Zytoskelett.....	35
5.3	Zellteilung.....	36
5.4	Differenzierung der Zelle.....	39
5.5	Zelladhäsion und extrazelluläre Matrix.....	40
	Einleitung.....	40
	Extrazelluläre Matrixproteine und ihre Rezeptoren.....	41
	Modellsysteme für die Untersuchung von Matrixinteraktionen ..	48
	Bildung von Zellmuster durch Oberflächenfunktionalisierung ....	51
<b>6.</b>	<b>Blut.....</b>	<b>53</b>
6.1	Zusammensetzung und Funktion.....	53
6.2	Zelluläre Bestandteile des Blutes.....	54
	Erythrozyten.....	54
	Leukozyten.....	55
	Thrombozyten.....	56
6.3	Blutkreislauf.....	56
6.4	Blutstillung und Blutgerinnung.....	56
6.5	Blutkontakt und Hämokompatibilität.....	58
<b>7.</b>	<b>Gewebe.....</b>	<b>61</b>
7.1	Einleitung.....	61
	Epithelgewebe.....	61
	Binde- und Stützgewebe.....	62
	Muskelgewebe.....	64
	Das Nervengewebe.....	64
7.2	Knorpelgewebe.....	64
7.3	Knochengewebe.....	66
	Struktureller Aufbau.....	66
	Chemische Zusammensetzung.....	68
	Mechanische Eigenschaften.....	69
	Knochenzellen.....	69
	Knochenentstehung (Ossifikation).....	71
	Knochenwachstum.....	73
	Knochenbruchheilung.....	74

<b>8.</b>	<b>Immun</b>	<b>System.....</b>	<b>79</b>
8.1	Die Zellen des Immunsystems.....		79
	Granulozyten.....		81
	Monozyten und Makrophagen.....		82
	Lymphozyten.....		83
8.2	Phagozytose und Pinozytose.....		83
9.	<i>In vitro</i> -Systeme.....		87
9.1	Organkulturen.....		87
9.2	Zellkulturen.....		88
	Kulturbedingungen.....		92
<b>10.</b>	<b>Reaktionen des menschlichen Körpers auf Werkstoffe</b>		
	<b>und Bauteile.....</b>		<b>95</b>
10.1	Entzündungsreaktionen.....		95
10.2	Allergische Reaktionen.....		95
10.3	Abwehr partikulärer Substanzen, welche über die		
	Atmung in den Körper eingetragen werden.....		97
	Einleitung.....		97
	Inhalation von Flugasche.....		99
	Inhalation von industriell hergestellten Fasern.....		100
10.4	Asbestproblematik.....		102
<b>11.</b>	<b>Bestimmung der Biokompatibilität mittels <i>in vitro</i> und</b>		
	<b><i>in vivo</i> Methoden.....</b>		<b>105</b>
11.1	<i>In vitro</i> Tests.....		105
	Bestimmung der Zellzahl.....		108
	Bestimmung der Zellmorphologie.....		111
	Biomechanische Methoden.....		111
	Toxizitätstests (screening tests).....		113
	- Reaktionstests (response tests).....		116
11.2	<i>In vivo</i> -Tests.....		118
11.3	Vergleich zwischen <i>in vitro</i> - und <i>in vivo</i> -Tests.....		119
11.4	Ausblick.....		121
<b>12.</b>	<b>Tissue Engineering.....</b>		<b>123</b>
12.1	Einleitung.....		123
12.2	Grundlagen des Tissue Engineering.....		126
	Struktur und Aufbau natürlicher Gewebe.....		126
	Struktur und Aufbau künstlicher Gewebe.....		128
	Funktionale Elemente: Die Oberfläche.....		129
	Funktionale Elemente: Die Architektur.....		131
	Architektur: Das Anordnungsprinzip.....		131
	Architektur: Hierarchisierung durch Superstrukturen.....		132
12.3	Methodik.....		134

<b>13. Erweiterung der Biokompatibilität auf Ökosysteme und Werkstoffe.....</b>	<b>137</b>
13.1 Einleitung.....	137
13.2 Gesetzliche Grundlagen.....	138
13.3 Recycling- Downcycling - Upcycling.....	140
13.4 Schwerpunktprogramm Umwelt.....	141
13.5 Umweltchemie.....	142
13.6 Ökotoxikologie und geogene Referenz.....	142
13.7 Ökologie, Ökobilanzierung, Ökotoxikologie, Ökocompatibilität.....	144
13.8 Abfallverwertung.....	146
Herkömmliche Rostfeuerung.....	146
Siemens-Schwel-Brenn-Verfahren.....	151
Thermoselect-Verfahren.....	151
HSR-Verfahren (Holderbank-Schmelz-Redox-Verfahren).....	152
Abfallverwertung.....	155
13.9 Toxizitätsuntersuchungen.....	156
Einleitung.....	156
Chemische Toxizitätstests.....	157
Biologische Toxizitätstests.....	158
Toxizität von behandelten und unbehandelten Rückständen ...	162
13.10 Quantitative Toxizitätstests.....	164

### III. Das Werkstoff System

<b>14. Werkstoffe in der Medizin.....</b>	<b>167</b>
<b>15. Biokompatible Metalle.....</b>	<b>169</b>
15.1 Einleitung und geschichtlicher Rückblick.....	169
15.2 Mechanische Eigenschaften.....	171
15.3 Korrosion.....	172
Untersuchung der Korrosionsbeständigkeit von metallischen Implantatwerkstoffen.....	175
Passivierung.....	176
Korrosionsarten.....	177
Weitere Korrosionsarten.....	179
15.4 Biokompatibilität.....	179
<i>In vitro</i> - Korrosionsuntersuchungen.....	179
Korrosion und Gewebereaktion.....	181
Löslichkeit und Toxizität.....	183
15.5 Rostfreie Stähle.....	185
Korrosionsbeständigkeit.....	185
Mechanische Eigenschaften.....	187
Biokompatibilität.....	187

15.6	Kobaltlegierungen.....	188
	Korrosionsbeständigkeit.....	189
	Mechanische Eigenschaften.....	190
	Biokompatibilität.....	191
15.7	Titanlegierungen.....	192
	Korrosionsbeständigkeit.....	192
	Mechanische Eigenschaften.....	194
	Biokompatibilität.....	195
<b>16.</b>	<b>Biokompatible Polymere.....</b>	<b>197</b>
16.1	Synthetische Polymere.....	200
	Polyethylen (PE).....	200
	Polyethylenterephthalat (PET).....	203
	Polyvinylchlorid (PVC).....	205
	Polycarbonate (PC).....	207
	Polyamide (PA).....	208
	Polytetrafluorethylen (PTFE).....	211
	Polymethylmethacrylat (PMMA).....	213
	Polyurethane.....	219
	Polysiloxane.....	224
	Polyetheretherketon (PEEK).....	226
	Polysulfon (PSU).....	229
	Weitere synthetische Polymere.....	230
16.2	Natürliche Polymere.....	232
	Kollagen.....	232
	Chitin und Chitosan.....	236
	Fibrin.....	237
16.3	Biodegradable Polymere.....	238
	Polylactide und Polyglykoxide.....	242
	Polyhydroxyalkanoate (PHA).....	246
	Polycaprolacton (PCL).....	247
	Polyanhydride.....	248
	Polyorthoester.....	249
<b>17.</b>	<b>Biokompatible keramische Werkstoffe.....</b>	<b>251</b>
17.1	Aluminiumoxid.....	252
	Klinische Ergebnisse.....	252
17.2	Zirkonoxid.....	254
	Klinische Ergebnisse.....	254
17.3	Hydroxylapatit.....	256
	Einleitung.....	256
	Herstellung.....	256
	Chemische Zusammensetzung und Kristallstruktur.....	257
	Eigenschaften.....	258
	Hydroxylapatitbeschichtungen.....	261
	Plasmagespritzte HA-Beschichtungen in der Medizin.....	264
	Klinische Ergebnisse.....	264

17.4	Bioglas.....	267
	Einleitung.....	267
	Herstellung.....	267
	Chemische Zusammensetzung.....	267
	Eigenschaften.....	270
	Klinische Ergebnisse und Anwendungen.....	271
<b>18.</b>	<b>Anisotrope biokompatible Faserverbundwerkstoffe.....</b>	<b>273</b>
18.1	Einleitung.....	273
18.2	Funktionelle Einheiten eines kohlenstoffaserverstärkten Verbundwerkstoffes.....	274
	Die Faser.....	274
	Die Matrix.....	275
	"Interphasen" und "Interfaces" in Verbundwerkstoffen.....	277
	Der Faser-Matrix-Verbund.....	281
	Einfluss der Faserarchitektur.....	287
18.3	Gestricke als 3-dimensionale Verstärkungsstrukturen biokompatibler Faserverbundwerkstoffe.....	289
	Die Struktur gestrickverstärkter Verbundwerkstoffe.....	289
	Mechanische Eigenschaften.....	292
	Versagenverhalten.....	294
18.4	Ausgewählte Fertigungsverfahren für Bauteile aus biokompatiblen Faserverbundwerkstoffen.....	297
	Einleitung.....	297
	Pressverfahren für spanende und "net-shape"-Fertigung, am Beispiel einer Osteosyntheseplatte.....	301
	"Net-shape"-Pressverfahren.....	302
	Spanende Fertigung aus einem gepressten Halbzeug.....	302
	Vergleich der mechanischen Eigenschaften.....	303
	Intraoperative Adaptierbarkeit.....	305
	Diskussion.....	306
18.5	Spritzguss kurzfaserverstärkter Verbundwerkstoffe.....	307
	Faserorientierungsverteilung im spritzgegossenen Verbundwerkstoff.....	307
	Gegentaktspritzguss.....	311
18.6	Fliesspressen endlosfaserverstärkter Verbundwerkstoffe am Beispiel einer Osteosyntheseschraube.....	312
	Eigenschaften von fliessgepressten Kortikalisschrauben.....	314
	Mechanische Eigenschaften.....	315
	Diskussion.....	317
18.7	Schlussfolgerungen.....	318

<b>19. Ökocompatible Werkstoffe.....</b>	<b>321</b>
19.1 Nachwachsende Rohstoffe.....	321
19.2 Ökocompatible Polymere.....	323
Biodegradable Fasern.....	324
19.3 Degradationsverhalten von cellulosefaserverstärktem PHB/V (Biopol®).....	326
Degradationsverhalten der Faser.....	327
Degradationsverhalten des Verbundwerkstoffes.....	330
Diskussion und Anwendungen.....	332

## IV. Ausgewählte Implantate

<b>20. Hüftgelenk-Endoprothesen.....</b>	<b>335</b>
20.1 Der Hüftprothesenschaft.....	336
Design des Prothesenschaftes.....	336
20.2 Die Hüftpfanne.....	340
Design der Hüftpfanne.....	340
20.3 Die Hüftgelenkkugel.....	342
20.4 Die zementierte Prothese.....	343
20.5 Die zementlos implantierte Prothese.....	344
20.6 Entwicklung eines neuen Hüftprothesenschaftes aus einem anisotropen Werkstoff.....	344
Material.....	345
Generierung eines 3D-CAD-Modells.....	345
Entwickeln des zugehörigen Instrumentariums.....	347
20.7 Fertigung der Schafhüftprothesen.....	348
Das Spritzgusswerkzeug.....	348
Spritzgiessen von kurzfaserverstärkten Schafhüftprothesen. . . .	349
20.8 Faserorientierungsverteilung in Abhängigkeit der Fertigungsparameter.....	351
20.9 Mechanische Eigenschaften der Schafhüftprothesen. . . . .	352
Statische Prüfung.....	352
Thermische Nachbehandlung.....	355
Ermüdungsprüfung.....	355
20.10 Folgerungen aus den mechanischen Untersuchungen. . . . .	357
20.11 Relativbewegung der Schafshüftprothesenschäfte im knöchernen Lager durch Randfaserdehnung.....	358
Resultate.....	359
20.12 Diskussion.....	362



<b>21.</b>	<b>Entwicklung eines degradablen Osteo-synthesystems für die Gesichtschirurgie.....</b>	<b>363</b>
21.1	Einleitung.....	363
21.2	Prozessentwicklung.....	365
21.3	Resultate und Diskussion.....	366
	Morphologie.....	366
	Molekulargewicht.....	367
	Mechanische Eigenschaften.....	368
	Kristallinität.....	370
	pH-Profil.....	370
21.4	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	371
<b>22.</b>	<b>Implantate für den Bandscheibenersatz.....</b>	<b>373</b>
22.1	Einleitung.....	373
22.2	Die Wirbelsäule.....	374
	Anatomie der Wirbelsäule.....	374
	Die Bandscheibe.....	374
22.3	Biomechanik der Bandscheibe.....	376
	Die mechanische Funktion der Bandscheibe.....	376
	Kennwerte von lumbalen Bandscheiben.....	376
22.4	Krankhafte Bandscheibenveränderungen.....	377
	Behandlungsmöglichkeiten bei Bandscheibenschäden.....	378
	Postdiskotomiesyndrom.....	379
22.5	Implantate für den Bandscheibenersatz.....	380
	Wirbelkörperverblockende Implantate.....	380
	Implantate mit Erhaltung der Segmentbeweglichkeit.....	382
<b>23.</b>	<b>Kontrollierte therapeutische Systeme.....</b>	<b>385</b>
23.1	Einleitung.....	385
	Definitionen.....	385
	Therapeutischer Index.....	386
	Konzept.....	388
23.2	Konventionelle Arzneimittel.....	388
	Grenzen der konventionellen Darreichungsformen.....	389
23.3	Kontrollierte therapeutische Systeme.....	390
	Konzept und Definition.....	390
23.4	Anforderungen und Klassifizierung von Polymeren für kontrollierte therapeutische Systeme.....	392
23.5	Membransysteme.....	395
	Osmotische Pumpen.....	395
23.6	Matrixsysteme.....	396
23.7	Trägersysteme.....	398

23.8	Anwendungsbeispiele.....	399
	Okulares therapeutisches System.....	399
	Transdermales therapeutisches System.....	399
23.9	Ausblick.....	400
<b>24.</b>	<b>Zellträgersysteme.....</b>	<b>401</b>
24.1	Immobilisation der Zellen.....	403
24.2	Zellvermehrung auf den Trägersubstraten.....	404
24.3	Nährstoffversorgung der Zellen auf den Trägersubstraten ....	405
24.4	Schutz gegen körpereigene Immunabwehr.....	405
24.5	Zellträgersysteme.....	405
	Angiopolare Zellträger.....	406
	Resorbierbare Polymersysteme.....	410
<b>25.</b>	<b>Die Fadeninjektion.....</b>	<b>413</b>
<b>26.</b>	<b>Beispiele CT- und MRI-kompatibler chirurgischer Instrumente ..</b>	<b>417</b>
26.1	Einleitung.....	417
26.2	Notwendigkeit der intraoperativen Röntgenkontrolle .....	418
	Prä- oder postoperative artefaktfreie Beurteilung des OP-Gebietes in der Magnetresonanztomographie (MRI) .....	421
26.3	Fertigung eines MRI-kompatiblen Retraktorblattes aus kohlenstoffaserverstärkten Thermoplasten.....	424
	Einleitung.....	424
	Spritzgussgerechte Bauteilkonstruktion und Formenbau .....	425
	Struktur und Eigenschaften des Retraktorblattes.....	428
	Ausblick auf weitere Entwicklungen.....	430
26.4	MRI-kompatible Instrumente.....	431
	Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	432
	Relaxationsphänomene.....	434
	Bildgebung im MRI.....	437
	MRI-Kompatibilität.....	439
	Artefaktbildung.....	443
	Aktuelle Entwicklungen.....	443
	Potential von iMRI.....	447
<b>27.</b>	<b>Transplantate und Implantate im Mittelohrbereich.....</b>	<b>449</b>
27.1	Einleitung.....	449
27.2	Otosklerose-Chirurgie.....	450
27.3	Alloplastische Implantate zur Rekonstruktion der Schalleitungskette.....	450
	Keramische Mittelohrimplantate.....	451
	Ionomerzement.....	452
	Polyethylen, Teflon.....	452
	Gold.....	453

27.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	453
<b>28.</b>	<b>Dentalwerkstoffe und Dentalimplantate.....</b>	<b>455</b>
28.1	Einleitung.....	455
28.2	Keramische Dentalwerkstoffe.....	457
28.3	Ausgewählte Implantate und Werkstoffanwendungen. . . . .	459
	Einleitung.....	459
	Faktoren für eine erfolgreiche Osseointegration.....	460
	Erfolgs- und Misserfolgskriterien.....	462
	Klinisches Vorgehen an einem Beispiel (Bränemark).....	463
28.4	Schlussfolgerungen und Zukunftsaussichten.....	464
<b>29.</b>	<b>Kalzifizierung biologischer Herzklappenprothesen.....</b>	<b>467</b>
29.1	Grundlagen der Herzklappenprothetik.....	467
	Einführung.....	467
	Mechanische Herzklappenprothesen.....	468
	Biologische Herzklappenprothesen.....	469
29.2	Kalzifizierung biologischer Herzklappenprothesen.....	472
	Einführung.....	472
	Kalzifizierung und mechanische Belastung.....	473
	Weitere Einflussfaktoren auf die Kalzifizierung.....	473
29.3	<i>In vitro</i> Kalzifizierung biologischer Herzklappenprothesen ....	474
	Einführung.....	474
	Pulsatiles Herzklappentestgerät.....	475
	<i>In vitro</i> Kalzifizierungstest.....	476
	Korrelation von <i>in vitro</i> Kalzifizierung und mechanischer Belastung.....	477
<b>30.</b>	<b>Qualitätsmanagementsysteme, Zertifizierung und Zulassungen</b>	<b>481</b>
30.1	Anforderungen des Gesetzgebers an Medizinprodukte. . . . .	481
	Einleitung.....	481
	Richtlinien der EU und Medizinprodukte-Verordnung der Schweiz.....	482
	Medizinprodukte.....	483
	Klassifizierung.....	484
	Die grundlegenden Anforderungen.....	485
	Die Anwendung der harmonisierten CEN-Normen.....	486
30.2	Qualitäts-Managementsystem nach den Normenreihen ISO 9000 und EN 46000.....	487
	Überblick über die Anforderungen der ISO 9000 und der EN 46000.....	487
	Eigenverantwortung und Eigenkontrolle.....	492
	Aufbau eines Qualitätsmanagement-Systems.....	493

30.3	Die Zulassungsverfahren zur Inverkehrbringung von Medizinprodukten.....	493
	Verfahren der europäischen und schweizerischen Konformitätsbescheinigung.....	493
	Modulares Konzept.....	494
	Konformitätsbewertungsstellen in den EU-Mitgliedstaaten.....	495
	Konformitätsbewertungsstellen in der Schweiz.....	496
	Aufgaben einer Konformitätsbewertungsstelle.....	496
	Zertifizierungsablauf.....	497
	Literatur.....	499
	Abkürzungen.....	531
	Glossar.....	533
	Sachwortverzeichnis.....	539