

# Entwicklung biokeramischer Beschichtungen für Hüft-Endoprothesen

Von Robert B. Heimann

TEIL 1

Bei dem folgenden Artikel handelt es sich um den gleichlautenden Vortrag zum Festkolloquium anlässlich der Verabschiedung von Herrn Prof. Dr. H. Hermann Otto in den Ruhestand am 26. Januar 2004.

Vor mehr als vierzig Jahren wurde durch den britischen Orthopäden Charnley (CHARNLEY 1961) der totale Ersatz erkrankter Hüftgelenke durch geeignete Endoprothesen in die Chirurgie eingeführt. Diese Operation hat sich heute zu einer äußerst erfolgreichen Routinemethode mit guten Heilchancen (über 90%) und ausgezeichneter Langzeitprognose (mehr als 15 Jahre) entwickelt. Gegenwärtig werden weltweit jährlich über eine Million Hüftprothesen (BARDEN 1998) solchen Patienten implantiert, die sich nur unter großen Schmerzen, wenn überhaupt, bewegen können. Davon entfallen rund 100 000 auf Deutschland (WILLMANN 1998). Durch ein künstliches Hüftgelenk wird besonders bei älteren Patienten die schmerzfreie Beweglichkeit wiederhergestellt und damit eine enorme Verbesserung der Lebensqualität erzielt. Jedoch wird durch die ständige Verbesserung der Langzeitbeständigkeit der Prothesen heute zunehmend auch jüngeren, bewegungsaktiven Patienten geholfen, bei denen jedoch die Lebenserwartung des Patienten die der Prothese derzeit noch sehr deutlich übersteigt.

Charnley verwendete zur Lastaufnahme und Fixierung des Prothesenschafts im intermedullären Kanal des proximalen Teils des Femurs einen Polymerwerkstoff, Poly(methylmethacrylat, PMMA). Dieser an sich biotolerante (s. u.) Kunststoff („Plexiglas“) zeigt jedoch Alterungs- und Korrosionserscheinungen und wird dadurch spröde, was oft zu einer Lockerung des Implantats führt. Zusätzlich können mobile Polymerpartikel, die durch das lymphatische System ausgeschwemmt und im Körper verbreitet werden, zytotoxische Reaktionen („Partikelkrankheit“) (ELKE 2002) auslösen, die sich durch die Bildung von Riesenzellen und Granulomen sowie einer Proliferation von Makrophagen kundtun. Daneben können hohe bei der Polymerisation des MMA-Monomers auftretende Temperaturen zum Zelltod (ERIKSSON, ALBREKTSSON 1983) und etwa verbleibende Monomerspuren zu neurotoxischen Reaktionen führen. Diese negativen Effekte waren historisch gesehen der Hauptgrund für die Entwicklung zementloser, mit biokompativer Keramik beschichteter Endoprothesen, die wegen ihrer längeren *In-vivo*-Lebensdauer im Gegensatz zu den zementierten Prothesen auch jüngeren Patienten implantiert werden können. Daher steigt das Interesse an unzementierten Prothesen insbesondere in Europa ständig, zumal in jüngster Zeit dramatische Korrosionserscheinungen und frühzeitige Lockerung von PMMA-zementierten Titan-Hüftprothesen klinisch bekannt wurden (WILLERT 2000, BALZLI 2000).

Die Herstellung von Implantatoberflächen, die aktiv in den Prozess der Knochenremodellierung eingreifen, wird heute als synergetische Aktivität interdisziplinärer Forschung und Entwicklung verstanden, wobei eine enge Zusammenarbeit von Materialwissenschaftlern, Biochemikern, Ingenieuren, Biophysikern und Orthopäden existiert.

## Das System Hüftendoprothese

Eine Hüftendoprothese besteht aus einem metallischen Schaft, zum Beispiel aus chirurgischem austenitischen Stahl (vorwiegend Typ 316L), einer CoCrMo-Gusslegierung („Vitallium“), oder einer komplexen geschmiedeten Titanlegierung, Ti6Al4V<sup>1</sup>. Letztere ist zwar deutlich teurer, hat aber günstige Eigenschaften im Hinblick auf den Vergleich mit Stahl und CoCrMo nur halb so großen Elastizitätsmodul und höhere Dauerschwingfestigkeit von Titan. Damit nähert sich der E-Modul des Implantatmaterials dem des kortikalen Knochens stärker an und verringert so genanntes „stress shielding“. Dieser Effekt bewirkt, dass wegen des hohen Elastizitätsgradienten zwischen Metall und Knochen die Lasteinleitung in den Knochen zugunsten des metallischen Implantats erfolgt, was zu atrophischen Erscheinungen führen kann.

In zementfreien Prothesen wird der Schaft mit einer porösen biokompatiblen (s. u.) Kalziumphosphatschicht versehen, in die infolge ihrer chemischen Ähnlichkeit zum Knochenmaterial bevorzugt Knochenzellen einwachsen und so das Implantat fest im lebenden Knochen fixieren sollen (DE GROOT ET AL. 1987). Der beschichtete Schaft trägt an seinem oberen Ende einen Kugelpfopf aus harter, verschleißfester, chemisch stabiler und bioinert (s. u.) Keramik, die den zerstörten Gelenkkopf des Oberschenkelknochens ersetzt. Als keramisches Material hat sich dicht gesintertes Aluminiumoxid (WILLMANN 2000) bewährt. Die Kugel rotiert in einer in den Beckenknochen eingelassene Acetabularpfanne aus Metall, die mit ultrahochmolekularem Polyethylen (PE-UHMW) oder auch Aluminiumoxid ausgekleidet ist. Die Kombination Keramik/Polymer muss sehr gute Gleiteigenschaften haben, da die im natürlichen Gelenk vorhandene synoviale Schmierflüssigkeit auf der Basis von Hyaluronsäure fehlt. Gegenwärtig wird versucht, durch Aufbringen eines dünnen diamantähnlichen Kohlenstofffilms (DLC) mit CVD- oder PVD-Methoden auf den keramischen Kugelpfopf den Reibungskoeffizienten zu erniedrigen und damit den Materialabtrag über die Lebensdauer des Implantats weiter zu minimieren (AFFATATO, FRIGO 2000).

## Biokompatibilität

Der Begriff „Biokompatibilität“ bezeichnet weder ein Einzelereignis, eine spezifische Materialeigenschaft noch ein individuelles Phänomen. Vielmehr bezieht er sich auf eine Kollektion von Prozessen, die unterschiedliche, aber unabhängige Wechselwirkungs-Mechanismen zwischen (Bio-)Materialien und dem lebenden Gewebe beinhalten (WILLIAMS 1990). Biokompatibilität bezieht sich ferner auf die Fähigkeit eines Materials, im lebenden Organismus eine Funktion zu erfüllen und geeignete (erwünschte) Reaktionen auf molekularer und zellulärer Ebene auszulösen.

<sup>1</sup> Wegen der im Verlauf von abrasiven Mikrobewegungen des Implantats freigesetzten vermutlich zytotoxischen Vanadiumionen (PERREN ET AL. 1986) wird Vanadium neuerdings durch Niobium oder Tantal ersetzt, z.B. Ti6Al7Nb oder Ti6Al1NbTa (WINTERMANTEL, HA 1996).

Nach ihrer Wechselwirkung mit lebendem Gewebe können Biomaterialien in drei Grundkategorien eingeteilt werden: bioinert, biotolerant und biokonduktiv (HENCH, ETHRIDGE 1982).

*Bioinerte Materialien* wie Aluminiumoxid, Zirkoniumoxid und Kohlenstoff (Diamant, Graphit) oder Metalle wie cp-Titan, Ti6Al4V oder Tantal reagieren mit lebendem Knochen durch *Kontaktosteogenese*, die durch eine direkte, rein mechanische, formschlüssige Grenzfläche zwischen Biomaterial und Knochen charakterisiert ist. Es erfolgt im Allgemeinen keine Bildung von Bindegewebe, d.h. das Knochengewebe entsteht in unmittelbarer Umgebung des Implantats und wächst in Richtung der Implantatoberfläche („bony on-growth“). Es werden keine toxischen Substanzen freigesetzt; allerdings bestehen auch keine positiven Wechselwirkungen mit dem Gewebe. Die Grenzfläche ist lediglich in der Lage, Druckkräfte zu übertragen.

*Biotolerante Materialien* wie Knochenzement (PMMA), rostfreie (austenitische) Stähle, Kobalt-Chrom-Legierungen und selbst Holz (BEDNAR ET AL. 1980) werden vom lebenden Gewebe akzeptiert und bilden eine Grenzfläche, die durch die Bildung einer raumfüllenden fibrösen Bindegewebskapsel (KLEIN ET AL. 1991) gekennzeichnet ist, die zu einer *Distanzosteogenese* führt. Innerhalb dieser Bindegewebskapsel ist das Implantat etwas beweglich, sodass Mikrobewegungen während der Einheilphase zu einer Implantatlockerung führen können.

*Biokonduktive Materialien*, zum Beispiel Kalziumphosphate (Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat) und Biogläser (HENCH, WILSON 1990) zeigen eine positive Wechselwirkung mit dem lebenden Gewebe. Sie tragen vermutlich zu einer Zelldifferenzierung bei, die die Osteointegration fördert. Osteokonduktion, d.h. durch chemische, z.B. erhöhte Aktivität des Serumenzyms Alkalische Phosphatase (ALP) (TSUKAMOTO ET AL. 1992) oder die Gegenwart von Knochenwachstumsfaktoren (bone morphogenetic proteins, BMPs) und physikalische Faktoren, z.B. geeignete Oberflächenrauheit und Porosität (HENCH, ETHRIDGE 1982) stimuliertes gerichtetes Wachstum („bony ingrowth“) von Osteonen führt zur Ausbildung einer (stoffschlüssigen) *Verbundosteogenese* (OSBORN 1989). Eine solche Grenzfläche kann sowohl Druck- als auch (in begrenztem Maße) Zug- und Scherkräfte übertragen. Die Knochenneubildung beginnt an der z.B. mit Hydroxylapatit beschichteten Implantatoberfläche und ist zum Empfängergerewebe gerichtet. Daneben zeigten histomorphometrische Studien in Tiermodellen, dass eine Hydroxylapatit-Schicht eine exzeptionelle Spaltüberbrückungsleistung durch Ausbildung von zwei aufeinander zuwachsenden Ossifizierungsfronten bewirkt, deren eine vom umgebenden Knochen in Richtung des Implantats, die andere von der Implantatbeschichtung in Richtung des Knochens wächst (SOBAL-LE 1993). ▶



**SunChemical**  
Osterode Druckfarben GmbH

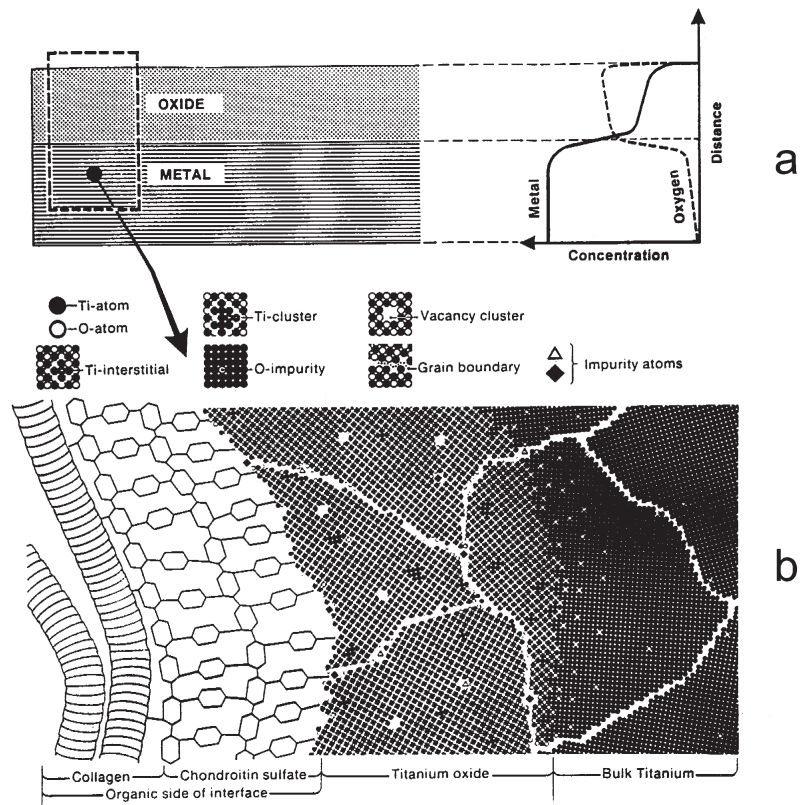
Druckfarben für unsere  
bunte Welt!

## Wechselwirkungen von biokonduktiven Oberflächen mit Gewebe

Die komplexen dynamischen Prozesse, die an der Grenzfläche anorganisches Implantat/lebendes Gewebe auftreten und letztlich zur Knochenneubildung führen, werden seit längerer Zeit intensiv diskutiert (DAVIES 1991, CAMERON 1994, SCHNETTLER, MARKGRAF 1997, WALENKAMP 1998). Die physikalisch-chemischen und zellulären Vorgänge, die die Transformation einer biokonduktiven keramischen Oberfläche in belastbaren Knochen bestimmen, können in vier Phasen eingeteilt werden (DACULSI, BOULER 1997).

- (i) Zunächst erfolgt eine teilweise Auflösung der Kalziumphosphat-Schicht, die unmittelbar an der Grenzfläche zum Gewebe die Konzentration von Kalzium- und Phosphat-Ionen drastisch erhöht (BEIGHT ET AL. 1989, LEGEROS ET AL. 1991).
- (ii) Der nächste Schritt besteht in der Neubildung von Apatit-Mikrokristallen durch biomimetische Mechanismen (HEIMANN, GRAßMANN 2000, GÖTZE ET AL. 2001), die aus dem umgebenden Biofluid biologische Ionen wie  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , und  $\text{Na}^+$  einbauen. Solche epitaktischen und/oder heteroepitaktischen Ausfällungen wurden von Weng et al. (WENG ET AL. 1997) als „knochenähnlicher“ Apatit bezeichnet. Strukturell handelt es sich um einen kalziumverarmten Defektapatit mit einem Ca/P-Verhältnis von etwa 1,4, der mit zunehmender Implantationszeit aus der Körperlösung weitere Kalziumionen einbaut und damit das Ca/P-Verhältnis in Richtung eines stöchiometrischen Hydroxylapatits ( $\text{Ca/P}=1,67$ ) verschiebt (HEIMANN, GRAßMANN 2000) (über die Rolle von Posner-Clustern siehe unten).
- (iii) Adsorption von nichtkollagenen Proteinen an den Apatit-Mikrokristallen  
Solche Proteine sind z.B. Proteoglycane, die über Chondroitinsulfat-Brücken (Bild 1) an die oberflächenständigen OH-Ionen der Apatitstruktur angekoppelt sind, hochsilylierte Glycoproteine (Sialoproteine, BSP), Osteonectin (SPARC-Protein) und Osteocalcin (WILLIAMS 1990, SODEK et al. 1991). Obwohl nichtkollagene Proteine nur etwa 5 Masse-% der organischen Knochenmatrix bilden, spielen sie bei der Mineralisation eine wesentliche Rolle.
- (iv) Einbau der Mikrokristalle in die Kollagenmatrix des neugebildeten Knochens  
Kollagen I wird entlang der Hauptspannungsrichtungen im proximalen Femurende abgelagert (Bild 2) und bildet das Kristallisationszentrum für die Knochenbälkchen, die zu etwa 70% aus Knochenapatit und 30% aus Kollagen-Tripelhelices bestehen.

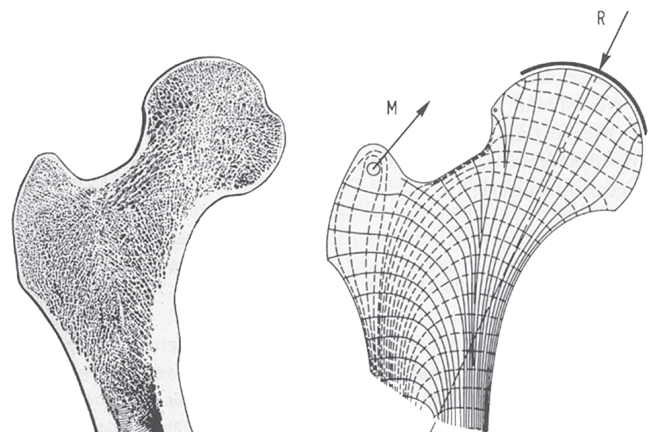
Auf der zellulären Ebene kann die Einheilung des Implantats als eine Abfolge von Thrombusbildung nach etwa 2 Tagen, Gewebe-Reorganisation nach etwa 6 Tagen, gefolgt von Zelldifferenzierung und Knochenremodellierung (GROSS ET AL. 1990, GROSS ET AL. 1991) beschrieben werden. Die ersten Zellen, die die biokonduktive Keramikoberfläche besiedeln, sind Makrophagen. Lose Hydroxylapatit-Partikel bis zu einem Durchmesser von etwa 50  $\mu\text{m}$  können phagozytiert und interzellulär aufgelöst werden (VAN BLITTERSWIJK ET AL. 1986). Nach dem Verschwinden der Makrophagen beginnen die unterschiedlichen Stufen der primären Knochenmineralisation zunächst mit der Proliferation von Knochenzellen und dem Auftreten von Matrixvesikeln,



**Bild 1: Modell der Bindung von Knochenzellen an ein Ti-Implantat**

(a) Konzentrationsgradient von Sauerstoff an der Grenzfläche Oxid-Titanmetall, (b) Kollagen-Tripelhelices wachsen auf eine Proteinschicht (Chondroitinsulfat) auf, die an der Titanoxid-Schicht adsorbiert wird (KASEMO 1983).

gefolgt von der Synthese der extrazellulären Matrix (ECM), bestehend aus Kollagen und Glycosaminoglykanen (GROSS ET AL. 1991). Danach tritt die phenotypische Expression der zunächst undifferenzierten Zellen in Richtung der Bildung von Knochenzellen ein (OHGUSHI ET AL. 1992).



**Bild 2: Schnitt durch den proximalen Teil eines menschlichen Femurs (links) und Hauptspannungslinien (rechts), die durch die Lage der Knochenbälkchen (Trabeculae) gegeben sind** M = Zugspannung durch Muskelwirkung am Trochanter major, R = resultierende Druckspannung (aus WINTERMANTEL, HA 1996).

Die Grenzflächenreaktionen der neugebildeten Osteoblasten sind abhängig von der Struktur der Kalziumphosphat-Schicht, insbesondere der Kristallstruktur (DACULSI ET AL. 1989), dem Kristallinitätsgrad (DE BRULIN ET AL. 1992), der Oberflächenrauheit und der Zusammensetzung (DE BRULIN ET AL. 1992).

## Biokonduktive Oberflächenbeschichtungen mit Hydroxylapatit (HAp)

Zur Erzeugung dünner und dicker HAp-Schichten können sehr unterschiedliche Verfahren angewendet werden (HEIMANN ET AL. 1997). Dünne Schichten (< 5µm) werden aufgebracht unter anderem durch Ionenstrahlverfahren (ion beam dynamic mixing, IBDM), Sputtern, biomimetische Abscheidung aus Lösungen, Elektrophorese, Tauchbeschichtung aus Suspensionen, hydrothermale Verfahren, und Sol-Gel-Synthese. Für dicke Schichten (> 50µm) eignen sich Pulversintern, adhäsives Anhaften von Pulvern an Implantatoberflächen und vor allem thermische, im wesentlichen Plasmaspritzverfahren.

Die Beschichtung durch atmosphärisches oder Niederdruckplasmaspritzen von Schäften von Hüftendoprothesen aus Ti6Al4V mit Hydroxylapatit (HAp) wird seit 1986 klinisch mit gutem Erfolg eingesetzt (DE GROOT ET AL. 1990). Inzwischen liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die belegen, dass die Verwendung von biokonduktivem Hydroxylapatit zu einer deutlichen Zunahme neugebildeter Knochensubstanz im Vergleich mit unbeschichteten Implantaten führt (z.B. NIKI ET AL. 1990, CAULIER ET AL. 1995). Diese positiven Resultate gestatten es, optimistische Aussagen über die Langzeitstabilität dicker (>150 µm) HAp-Schichten im menschlichen Körper zu machen (WINTERMANTEL, HA 1996), wobei jedoch noch ungeklärt ist, welche Eigenschaften eine optimale Beschichtung haben sollte in Bezug auf Dicke, Oberflächenrauheit, Porosität, Kristallinität und Phasenbestand. Es ist sicherlich so, dass die Biokompatibilität/Biokonduktivität einer Oberfläche im Kontakt mit lebendem Gewebe nur ein wichtiger Parameter ist, der die Funktionalität des Gesamtsystems kontrolliert. Andere Parametereinflüsse beziehen sich auf die mikrostrukturelle Ausbildung solcher Oberflächen, insbesondere deren Rauheit, die ganz entscheidend die Verankerung von Osteoblasten beeinflusst (MÜLLER-MAI ET AL. 2000). Andererseits ist die Resorptionsresistenz von Hydroxylapatit stark abhängig vom Grad seiner Kristallinität: je höher der Anteil gut kristallisierter Phasen, desto geringer die *In-vivo*-Löslichkeit (DE GROOT ET AL. 1990). Ähnliches gilt für die Porosität der Schichten: Dichte HAp-Schichten scheinen sich bioinert zu verhalten und zeigen nur sehr geringe Auflösung nach bis zu 11 Jahren Implantation (DE GROOT 1991).

Durch eine Beschichtung kann die Heilung des Knochendefekts in der Anfangsphase des Einwachsens nach der Operation erheblich beschleunigt werden. Der klinische Einsatz von HAp-Beschichtungen im Bereich der lasttragenden Dental- und orthopädischen Implantate ist hauptsächlich auf folgende Vorteile zurückzuführen (KAY 1990, WILLMANN 1999):

- keine Bildung einer fibrillären Bindegewebskapsel,
- rasches Anwachsen (Apposition) von Knochengewebe,
- Ausbildung einer innigen Bindung zwischen Implantat und Gewebe mit hoher Festigkeit,
- kürzere Heilungsphase als bei Implantaten mit metallischer Oberfläche und
- reduzierte bis verhinderte Freisetzung von Metallionen.

Aufgrund des biologischen Abbaus der Schicht bzw. der partiellen Auflösung des HAp sind jedoch die Vorteile der Verwendung von solchen Implantaten mit *dünner HAp-Schicht* auf einen Zeitraum von wenigen Wochen bis Monaten beschränkt (DE GROOT 1991). Dynamische Belastungen und Mikrobewegungen des Implantats während dieses Zeitraums beschleunigen zusätzlich den Abbau der HAp-Schicht durch stress-induzierte Erhöhung der Löslichkeit (SØBALLE, PILLIAR 1995). Daher müssen Möglichkeiten zur Reduzierung des Anteils der amorphen Phase gefunden werden, die hohe

Löslichkeit unter biologischen Bedingungen zeigen. Versuche zur Erhöhung der Kristallinität der Schicht gehen auf eine thermische Behandlung, d.h. Tempern von plasmagespritzten HAp-Schichten, zurück (FILIAGGI ET AL. 1989). Dadurch wird aber jedoch auch eine weitere Zersetzung des HAp zu Tetracalciumphosphat gefördert (BROSSA ET AL. 1994). Das erklärt sich durch die katalytische Wirkung der substrateigenen Elemente Titan, Aluminium und Vanadium bei der Zersetzung von HAp (WENG ET AL. 1995). Es ist anzunehmen, dass sich diese induzierte Zersetzung von der Grenzfläche Substrat/Schicht bis zur Schichtoberfläche unter signifikanter Verschlechterung der biologischen Resistenz der Schicht fortsetzt.

Wintermantel (WINTERMANTEL, HA 1996) hat deshalb das Anforderungsprofil an biokonduktive Hydroxylapatitschichten für den klinischen Einsatz definiert (Tabelle 1). Jedoch ist bis heute unklar, welche Schichtdicken tatsächlich in der klinischen Praxis angestrebt werden sollen. Dünne, nur einige Mikrometer betragende Schichten haben nur eine begrenzte Kapazität der aktiven Stimulierung des Knochenwachstums. Jedoch zeigen sie gute Haftfestigkeiten auf dem Implantatmaterial und möglicherweise gewisse Selbstreparaturfunktionen im Kontakt mit Körperflüssigkeit. Dicke Schichten (< 200µm) mit deutlich geringerer Haftfestigkeit besitzen die Fähigkeit, das Knochenzellwachstum zu stimulieren und durch Verbundosteogenese die Bildung einer fibrösen Bindegewebskapsel zu verhindern (DE GROOT ET AL. 1987).

Eigenschaft	Anforderung	Begründung
Schichtdicke	50 µm 200 µm	Resorption Langzeitbeständigkeit
Porosität/Rauheit	> 75 µm	Optimales Zelleinwachsen
HA-Gehalt	> 95%	Chemische Stabilität
Kristallinität	> 90%	Resorptionsresistenz
Haftfestigkeit	> 35 MPa	Verhinderung des Abplatzens

**Tabelle 1: Anforderungsprofil an Hydroxylapatitschichten (WINTERMANTEL, HA 1996)**

Prof. Dr. Robert B. Heimann  
Lehrstuhl für Technische Mineralogie  
Technische Universität Bergakademie Freiberg  
Brennhausgasse 14  
09596 Freiberg  
E-Mail: heimann@mineral.tu-freiberg.de