

# Degradable synthetische Implantatmaterialien

## Klinische Applikationen und immunologische Aspekte

**Biodegradable synthetische Implantatmaterialien wurden in den letzten Jahren für verschiedene klinische Anwendungen etabliert. Dabei handelt es sich zum einen um vollständige Implantate wie Osteosyntheseschrauben oder Fadenanker, zum anderen werden die biodegradablen Materialien aber auch für Implantatbeschichtungen oder als Mikrosphären für die Pharmakonfreisetzung eingesetzt [9, 10, 34]. Nicht zuletzt gibt es Anwendungsbeispiele aus dem Bereich des Tissue Engineering [20].**

Dieser Review beschäftigt sich mit der Frage, ob allergische Immunreaktionen, wie sie für klassische Metallimplantate [35, 36] und organische Implantatmaterialien [6] berichtet wurden, auch für degradable synthetische Biomaterialien in der klinischen Anwendung eine Rolle spielen können.

Nach unserer intensiven Recherche wurde bisher kaum über die Allergenität degradabler Implantatmaterialien berichtet. In der aktuellen Literatur findet sich kein klinischer Fallbericht über ein allergisch bedingtes Implantatversagen der biodegradablen synthetischen Materialien. Im Fokus der Forschung stehen vielmehr lokale Phänomene mit Analysen der Abbauraten, Toxizitätsuntersuchungen und pH-Änderungen [20, 23, 32, 45]. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu sehen, dass bei den beschriebenen Abbauprozessen der biodegradablen Materialien hohe

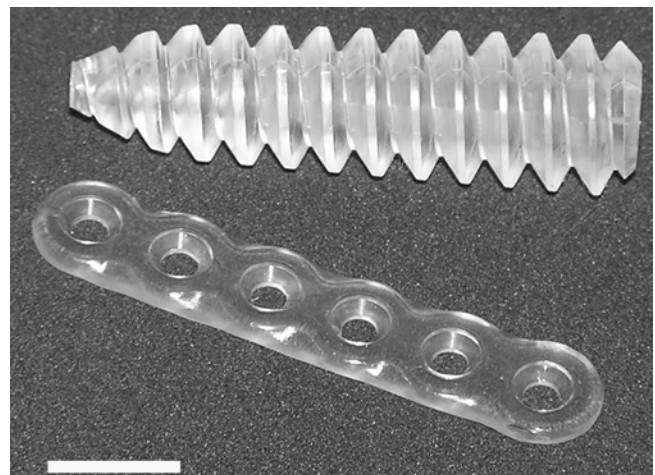
lokale Mengen an Abbauprodukten anfallen, die potenziell immunologisch-allergische Reaktionen auslösen können [16]. Analog hierzu werden für die klassischen nichtdegradablen Metallimplantate eben solche klinischen Fälle einer allergisch bedingten, aseptischen Implantatlockerung berichtet [31, 35, 36]. Bei einer wegweisenden klinischen Symptomatik mit Ekzem, Exanthenen und Pruritus konnten im periimplantären Gewebe spezifische Th1-Lymphozyten-vermittelte Entzündungsreaktionen, entsprechend der Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell, nachgewiesen werden [3]. Als Allergene kommen hier neben den Metallionen v. a. die Korrosionspartikel mit Bindung körpereigener Haptene in Betracht.

Es ergibt sich daher die Frage, was den Abbauprozess synthetischer Implantat-

materialien auszeichnet und worin die Unterschiede zu den bekannten nichtdegradablen Metallimplantaten liegen.

### Degradable Implantatmaterialien in der Orthopädie

In der heutigen orthopädischen Praxis und Forschung stehen zahlreiche, unterschiedliche degradable Implantatmaterialien und Werkstoffe zur Verfügung. Eine breite klinische Anwendung weisen beispielsweise biodegradable synthetische Polymere auf [4, 7, 8, 10]. Sie zeichnen sich durch ihre biologisch inerten Eigenschaften sowie durch ihre Biokompatibilität aus und sind als biologisch sichere Medizinprodukte in vielerlei Anwendungen etabliert [29, 32]. Im Vordergrund stehen hier Osteosynthesesysteme [28] z. B. für



**Abb. 1** ▶ Osteosynthesesplattensysteme und Kreuzbandschrauben aus biodegradablen Polymeren. Der Maßstabsbalken entspricht 10 mm



**Abb. 2** ◀ Biodegradable Metallimplantate aus Magnesiumlegierungen. **a** Eine kommerziell erhältliche Gefäßstütze der Firma Biotronik. **b** Eine für die Forschung produzierte Kortikalisschraube. Der Maßstabsbalken entspricht 1 mm

die Versorgung von Weber-B-Frakturen [29] oder Ankersysteme für Stabilisierungen in der Schulter- oder Kreuzbandchirurgie (◻ **Abb. 1**; [27]). Nicht zuletzt werden diese Materialien als Trägermaterial für die gesteuerte Freisetzung bioaktiver Substanzen eingesetzt.

Eine zweite wichtige Gruppe stellen die degradablen keramischen Werkstoffe wie Kalziumverbindungen und Bioglas dar [1, 20]. Ihre Anwendungsgebiete beschränken sich wegen der limitierten mechanischen Belastbarkeit v. a. auf Füllstoffe bei Knochen transplantation und Beschichtungsmaterial in der Prothetik. Weiterhin werden sie zur Therapie von Knochendefekten in Form von Gewebestücken, Granulat oder als injizierbare Paste eingesetzt. Hier tragen die Biogläser zur Brückenbildung zwischen den Knochenfragmenten bei und ermöglichen somit eine gute Defektheilung auch bei einem geringen transplantierten Knochenanteil. Biogläser werden weiterhin v. a. in der Zahnprothetik, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde als Mittelohrimplantate und als Trägermaterial im Tissue Engineering verwendet [12, 20]. Als Kalziumverbindungen finden zumeist Trikalziumphosphate und Hydroxylapatite eine klinische Anwendung. Hydroxylapatit wird wegen seiner osteokonduktiven Eigenschaften auch zur Beschichtung von Metallimplantaten verwendet. Dadurch soll über ein vermehrtes Knochenwachs-

tum in der Implantatumgebung eine höhere Stabilität erzielt werden [2, 5].

Seit kurzem werden als eine weitere Gruppe der biodegradablen Implantate auch korrodierende Metalle untersucht, insbesondere solche auf Eisen- und Magnesiumbasis [14, 44, 45, 45]. Während Eisen sich neben Magnesium schon als Gefäßimplantat etabliert hat [13], werden z. Z. Magnesium und seine Legierungen als temporäres Implantatmaterial im muskuloskelettalen Bereich untersucht (◻ **Abb. 2**).

Für die Beurteilung der potenziellen immunologisch-allergischen Eigenschaften dieser Materialien bzw. der jeweiligen Abbauprodukte bedarf es einer spezifischen Betrachtung der jeweiligen Charakteristiken.

Für die Synthese hochmolekularer Homopolymere werden Katalysatoren wie beispielsweise Alkoxide und Halide von Aluminium, Zinn, Magnesium oder Titan verwendet [42]. Hier besteht eine theoretische Grundlage für Fremdkörper- oder allergische Reaktionen, falls Restbestände in den Implantatmaterialien verbleiben. Darüber hinaus findet sich bei der Biodegradation dieser Materialien eine örtliche Akkumulation saurer Degradationsprodukte, die im Tiermodell zu serösen Entzündungen und Gewebeerstörungen führen können [24, 41]. Bostman et al. [6] berichteten über osteolytisch verlaufende Fremdkörperreaktionen in der knöchern-

nen Umgebung von Polyglycolidschrauben, die sich nach vollendeter Resorption in lockeres Bindegewebe umwandeln.

Das Hinzufügen basischer Salze – wie z. B. Kalziumkarbonat oder karbonathaltiges Apatit – zu degradablen Polymeren führte hier zu einer wesentlich verbesserten Biokompatibilität [30]. Ungünstig bei der Verwendung von Polymeren ist jedoch die fehlende Sichtbarkeit der Materialien in Röntgenkontrolluntersuchungen. Durch Zusatz anorganischer Füllsubstanzen, wie z. B. Zirkoniumoxid und Trikalziumphosphat, kann die Röntgengichte der Polymere verbessert werden, insbesondere letztere Substanzen können zusätzlich die Biokompatibilität der Polymere verbessern [11].

Bei der Auflösung von Kalziumphosphaten kann es zu unterschiedlichen pH-Verläufen kommen. So führt die Auflösung von  $\beta$ -Trikalziumphosphat zu einer pH-Senkung, während der Abbau von Tetraalkaliumphosphat in wässrigen Medien einen pH-Anstieg bewirkt [42].

Die direkte Anbindung von Knochen an bioaktive Gläser wird ebenfalls auf die alkalische Oberfläche der Biogläser zurückgeführt [20]. Berichte über allergische Reaktionen auf Kalziumphosphate oder bioaktive Gläser konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Magnesium und seine Legierungen korrodieren in chloridhaltigen Medien wie z. B. in physiologischen Körperflüssig-

Hier steht eine Anzeige.



keiten und setzen dabei als Hauptbestandteil Magnesium sowie die Legierungselemente als Ionen frei [45]. Die korrodierten Anteile der Magnesiumlegierungen werden dann durch Knochen ersetzt. Es konnte ebenfalls ein direkter Knochenkontakt an den korrodierenden Magnesiumlegierungen beobachtet werden [45]. Die freigesetzten Metallionen der Magnesiumlegierungen zeigten in einem epikutanen Patchtest im Tiermodell nach Magnusson-Kligman kein allergisches Potenzial [43].

### Klassische nichtdegradable Implantatmaterialien

Im Vergleich zu den synthetischen degradablen Implantatmaterialien finden sich in der Literatur einige Fallberichte zu allergischen Reaktionen auf metallische Osteosynthesematerialien und Endoprothesen [35, 36]. Der Großteil dieser klassischen Implantate in der Orthopädie besteht nach wie vor aus metallischen Verbindungen bzw. Legierungen. Wegen guter mechanischer Eigenschaften werden hier v. a. Nickel-, Kobalt, Chrom- und/oder molybdänhaltige Legierungen oder auch Titanlegierungen verwendet [37]. Alle Metalle, die in Kontakt mit biologischen Systemen stehen, unterliegen korrosiven Vorgängen [17, 38]. So sind erhöhte Serum- und Urinkonzentrationen für Bestandteile von sowohl Kobalt- und Chromverbindungen als auch für Titan beschrieben worden [22]. Bei erhöhten Serumkonzentrationen kann von einem lokalen Konzentrationsanstieg ausgegangen werden, in einer Wechselsituation findet sich entsprechend oft eine sichtbare Metallose [38].

Erhöhte Ionenkonzentrationen in der Nachbarschaft korrodierender Implantate sind seit langem aus Tierversuchen bekannt [15]. Dabei werden immer wieder die möglichen Wirkungen freigesetzter Metallionen diskutiert. Risiken, die durch Metallosen entstehen können, sind:

- aseptische Osteolysen,
- Hypersensitivitätsreaktionen,
- Toxizität,
- chronische Entzündungsreaktionen,
- Implantatschwächung oder
- Kanzerogenese.

Die Wirkung von Metallionen auf den Knochenstoffwechsel wird in In-vitro-Studien [3, 17, 36, 39, 40] über die Zytokinbildung und Antikörperproduktion ermittelt. Dabei stellt sich heraus, dass Titan, Chrom und Kobalt in nichtzytotoxischen Konzentrationen über eine verstärkte Produktion von IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF $\alpha$  negativ auf humane Osteoblasten wirken [40] und durch Osteoklastenreifung eine Knochenresorption bewirken [18]. Möglicherweise führt das hervorgerufene Zytokinmuster deshalb nach erfolgter Implantation zu einem Knochenabbau und zur Lockerung der Prothese [39]. So kann also eine als nichtallergen geltende Substanz wie Titan den Knochenstoffwechsel auch durch lokale Irritation stören.

Freigesetzte Metallpartikel werden auch für auftretende Hypersensitivitäts- und immunvermittelte Entzündungsreaktionen verantwortlich gemacht [21, 38]. Zu diesen spezifischen Entzündungsreaktionen kann es nach Phagozytose der Metallpartikel kommen, die durch ein vermehrtes Auftreten von T-Lymphozyten begleitet werden [38]. Das vermehrte Auftreten von Thymuslymphozyten Typ 1 in Implantatnähe wird durch einige Literaturangaben bestätigt [3, 38]. Die Anwesenheit von T-Lymphozyten bei gleichzeitiger Abwesenheit von B-Lymphozyten lässt eine Typ-IV-Sensitivität vermuten. Fungieren die Metallpartikel darüber hinaus als Allergen, erfolgt eine immunvermittelte Überreaktion. Diese kann entweder antikörperinduziert (Typ I nach Coombs und Gell, Sofortreaktion) oder auf zellulärer Ebene (Typ IV nach Coombs und Gell, Spätreaktion) erfolgen. Eine unmittelbar auftretende Urtikaria wird als wegweisendes Symptom einer Sofortreaktion angesehen, sie ist bisher für vereinzelte Fälle beschrieben worden [35, 36]. Die wohl bekannteste Spätreaktion in Bezug auf Metallionen ist die Nickelallergie.

### Unterschiede zwischen klassischen Metallwerkstoffen und biodegradablen Werkstoffen

Aus den genannten Erkenntnissen über Abbau- bzw. Korrosionsprozesse der unterschiedlichen Implantatmaterialien lassen sich im Wesentlichen 3 Überlegungen

zum unterschiedlich allergenen Potenzial der Implantatmaterialien formulieren:

- Erstens entstehen bei der Korrosion klassischer Metallwerkstoffe überwiegend Metallionen und -partikel, die durch Akkumulation zu Ion-Protein-Komplexen ein hohes immunogenes Potenzial aufweisen. Aus der geometrisch streng definierten Mikrostruktur des Implantats herausgelöste Ionen können zu einer Beeinträchtigung der mechanischen Eigenschaften mit einhergehender Implantatschwächung führen. Diese wiederum führt wie in einem Teufelskreis zu einer weiteren Freisetzung von Ionen. Ein allergisches Potenzial geht dabei entweder von den Ionen selbst oder von ihrem Debris, organometallischen Komplexen, anorganischen Metallsalzen oder den entsprechenden Oxiden aus. Nach der Phagozytose durch antigenpräsentierende Zellen kann es zur T-Lymphozyten-Aktivierung kommen, mit spezifischer zellvermittelter allergischer Immunantwort. Die Korrosionsprodukte sind also direkt oder indirekt immunogen. Im Vergleich dazu scheinen beispielsweise die Abbauprodukte der Biopolymeren zu groß, um diese allergenen Komplexe zu bilden. Die Phagozytose erfolgt über andere Zellen, vornehmlich Makrophagen. Zwar beinhaltet eine Reihe biodegradabler Materialien auch anorganische Zusätze und Metalle, die wesentlich geringere Konzentration dieser Stoffe könnte jedoch für die ausbleibende klinisch fassbare Symptomatik sprechen.
- Zweitens könnte der alkalische pH-Wert beim Abbau einiger biodegradabler Implantate für das Fehlen von Allergien verantwortlich sein. Bei degradablen keramischen Werkstoffen wie Kalziumphosphaten und degradablen Magnesiumlegierungen entsteht bei deren Abbauprozessen ein alkalisches Milieu in der Implantatumgebung und an deren Grenzflächen. Im Vergleich dazu verursachen die sauren pH-Werte, wie sie bei einigen Polymeren,  $\beta$ -TCP oder auch in der Umgebung langsam korrodierender Metallimplantate oder von Mo-

lybdänsalzen entstehen [19, 26, 35], eine starke Aktivierung neutrophiler Granulozyten. Es kommt hier zu einer vermehrten Produktion von Platelet Activating Factor, der einen starken inflammatorischen Stimulus darstellt und alternative Wege zur Komplementaktivierung fördert [33]. Niedrige pH-Werte fördern die Reifung dendritischer Zellen sowie die Produktion von IL-12, sodass vermutet wird, dass niedrige periimplantäre pH-Werte als chemischer Stress für die dendritischen, antikörperpräsentierenden Zellen fungiert und somit die Th1-Lymphozyten-adaptierte Immunität fördert [25].

– Drittens erscheint bei der Betrachtung des unterschiedlich allergenen Potenzials zwischen den biodegradablen Werkstoffen und den klassischen Metallimplantaten ein wesentlicher Unterschied in den physiologischen Konzentrationen der freierwerdenden Ionen zu liegen. Während bei der ersten Gruppe wie z. B. den Magnesiumlegierungen überwiegend Ionen freigesetzt werden, die für physiologische Stoffwechselprozesse notwendig sind und auch in höheren Konzentrationen physiologisch vorkommen, handelt es sich bei den Korrosionsprodukten der Nickel-Kobalt-Chrom-Verbindungen um unphysiologisch oder nur als Spurenelement vorkommende Metalle. Hier zeigen sich sogar schon bei gering erhöhter lokaler Konzentration zellschädigende, proinflammatorische Wirkungen.

## Fazit für die Praxis

In der aktuellen Literatur lassen sich keine klinischen Fallberichte zu aufgetretenen Implantatallergien nach Implantation biodegradabler synthetischer Materialien finden. Im theoretischen Vergleich zu den klassischen Metallwerkstoffen ergeben sich Unterschiede, die für eine geringere Immunogenität sprechen. Ohne Zweifel müssen jedoch insbesondere die klinisch-allergologische Diagnostik und erweiterte Untersuchungen periimplantärer Immunreaktionen mit entsprechender epidemiologischer Datenerfas-

## Zusammenfassung · Abstract

Orthopäde 2008 · 37:125–130 DOI 10.1007/s00132-008-1193-9  
© Springer Medizin Verlag 2008

F. Witte · T. Calliess · H. Windhagen

### Degradable synthetische Implantatmaterialien. Klinische Applikationen und immunologische Aspekte

#### Zusammenfassung

Biodegradable synthetische Implantatmaterialien haben sich in den letzten Jahren in verschiedenen Anwendungsbereichen etabliert. Keramische Werkstoffe wie Kalziumphosphate und Biogläser sowie Polymere kommen als degradable Implantate zum Einsatz; zusätzlich werden sie inzwischen auch als Beschichtungsmaterialien oder Mikrosphären für die Pharmakonfreisetzung eingesetzt oder sie dienen als Matrix für das Tissue Engineering. Da beim Abbau dieser Materialien große Mengen an Abbauprodukten anfallen, beschäftigt sich dieser Review mit der Frage-

stellung, ob allergische Immunreaktionen, wie sie für klassische metallische oder auch organische Implantatmaterialien berichtet wurden, auch für degradable synthetische Biomaterialien in der Klinik eine Rolle spielen. Es werden weiterhin mögliche Erklärungsansätze entwickelt, um das Fehlen klinischer Fallberichte über Allergien auf degradable Implantatmaterialien zu erklären.

#### Schlüsselwörter

Allergie · Degradabel · Implantat · Magnesium · Polymere

### Biodegradable synthetic implant materials. Clinical applications and immunological aspects

#### Abstract

In the last decade biodegradable synthetic implant materials have been established for various clinical applications. Ceramic materials such as calcium phosphate, bioglass and polymers are now routinely used as degradable implants in the clinical practice. Additionally these materials are now also used as coating materials or as microspheres for controlled drug release and belong to a series of examples for applications as scaffolds for tissue engineering. Because immense local concentrations of degradation products are produced during biodegradation, this review

deals with the question whether allergic immune reactions, which have been reported for classical metallic and organic implant materials, also play a role in the clinical routine for synthetic biodegradable materials. Furthermore, possible explanatory theories will be developed to clarify the lack of clinical reports on allergy or sensitization to biodegradable synthetic materials.

#### Keywords

Allergy · Degradable · Implant · Magnesium · Polymers



sung intensiviert werden, um in diesem Zusammenhang ein besseres Verständnis der implantatbedingten Immunreaktionen zu erhalten. Es ist daher kritisch zu prüfen, ob im Falle einer bekannten Allergie der Patient nicht besser mit biodegradablen synthetischen Biomaterialien versorgt werden sollte, wenn dies die klinische Anforderung zulässt.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. F. Witte

Labor für Biomechanik und Biomaterialien  
Orthopädische Klinik der Medizinischen  
Hochschule Hannover  
Anna-von-Borries-Str. 1–7, 30625 Hannover  
frank.witte@annastift.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Barrere F, van Blitterswijk CA, de Groot K (2006) Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine* 1: 317–332
- Barrere F, van der Valk CM, Dalmeijer RA et al. (2003) Osteogenicity of octacalcium phosphate coatings applied on porous metal implants. *J Biomed Mater Res A* 66: 779–788
- Baur W, Honle W, Willert HG et al. (2005) Pathologische Veränderungen im umgebenden Gewebe von revidierten Metall-Metall-Gleitpaarungen. *Orthopäde* 34: 225–233
- Bergsma EJ, Rozema FR, Bos RR et al. (1993) Foreign body reactions to resorbable poly(L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 51: 666–670
- Bernstein A, Nobel D, Mayr HO et al. (2007) Histological and histomorphometric investigations on bone integration of rapidly resorbable calcium phosphate ceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*: DOI: 10.1002/jbm.b.30891
- Bonnet C, Charriere G, Vaquier J et al. (1996) Bovine collagen induced systemic symptoms: antibody formation against bovine and human collagen. *J Rheumatol* 23: 545–547
- Bostman O, Viljanen J, Salminen S et al. (2000) Response of articular cartilage and subchondral bone to internal fixation devices made of poly-L-lactide: a histomorphometric and microradiographic study on rabbits. *Biomaterials* 21: 2553–2560
- Bostman O, Hirvensalo E, Vainionpää S et al. (1990) Degradable polyglycolide rods for the internal fixation of displaced bimalleolar fractures. *Int Orthop* 14: 1–8
- Bostman O, Pihlajamäki H (2000) Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials* 21: 2615–2621
- Buijs GJ, Stegenga B, Bos RR (2006) Efficacy and safety of biodegradable osteofixation devices in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. *J Dent Res* 85: 980–989
- Chang P (1981) Polymer implant materials with improved X-ray opacity and biocompatibility. *Biomaterials* 2: 151–155
- Chen QZ, Blaker JJ, Boccaccini AR (2006) Bioactive and mechanically strong bioglass-poly(D,L-lactic acid) composite coatings on surgical sutures. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 76: 354–363
- Erbel R, Bose D, Haude M et al. (2007) [Absorbable coronary stents. New promising technology]. *Herz* 32: 308–319
- Erne P, Schier M, Resink TJ (2006) The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? *Cardiovasc Intervent Radiol* 29: 11–16
- Ferguson AB jr, Laing PG, Hodges ES (1960) The ionization of metal implants in living tissues. *J Bone Joint Surg [Am]* 42-A: 77–90
- Gollwitzer H, Thomas P, Diehl P et al. (2005) Biomechanical and allergological characteristics of a biodegradable poly(D,L-lactic acid) coating for orthopaedic implants. *J Orthop Res* 23: 802–809
- Hallab N, Jacobs JJ, Black J (2000) Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leukocyte migration inhibition assays. *Biomaterials* 21: 1301–1314
- Haynes DR, Crotti TN, Zreiqat H (2004) Regulation of osteoclast activity in peri-implant tissues. *Biomaterials* 25: 4877–4885
- Helsen JA, Breme HJ (1998) Metals as biomaterials. Wiley, Chichester, GB
- Hench LL (2006) The story of bioglass. *J Mater Sci Mater Med* 17: 967–978
- Hierholzer S, Hierholzer G (1984) Metallallergie als pathogenetischer Faktor für die Knocheninfektion nach Osteosynthesen. *Unfallheilkunde* 87: 1–6
- Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM et al. (1998) Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg [Am]* 80: 1447–1458
- Kontio R, Ruuttila P, Lindroos L et al. (2005) Biodegradable polydioxanone and poly(l/d)lactide implants: an experimental study on peri-implant tissue response. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34: 766–776
- Martin C, Winet H, Bao JY (1996) Acidity near eroding polylactide-polyglycolide in vitro and in vivo in rabbit tibial bone chambers. *Biomaterials* 17: 2373–2380
- Martinez D, Vermeulen M, von Euw E et al. (2007) Extracellular acidosis triggers the maturation of human dendritic cells and the production of IL-12. *J Immunol* 179: 1950–1959
- Merritt K, Brown SA (1988) Effect of proteins on pH on fretting corrosion and metal ion release. *J Biomed Mater Res* 22: 111–120
- Mueller MB, Fredrich HH, Steinhäuser E et al. (2005) Biomechanical evaluation of different suture anchors for the stabilization of anterior labrum lesions. *Arthroscopy* 21: 611–619
- Prokop A, Helling HJ, Hahn U et al. (2005) Biodegradable implants for Pipkin fractures. *Clin Orthop*: 226–233
- Rehm KE, Helling HJ, Gatzka C (1997) Neue Entwicklungen beim Einsatz resorbierbarer Implantate. *Orthopäde* 26: 489–497
- Schiller C, Epple M (2003) Carbonated calcium phosphates are suitable pH-stabilising fillers for biodegradable polyesters. *Biomaterials* 24: 2037–2043
- Schuh A, Thomas P, Kachler W et al. (2005) Das Allergiepotezial von Implantatwerkstoffen auf Titanbasis. *Orthopäde* 34: 327–323
- Simamora P, Chern W (2006) Poly-L-lactic acid: an overview. *J Drugs Dermatol* 5: 436–440
- Sonntag J, Emeis M, Strauss E et al. (1998) In vitro activation of complement and contact system by lactic acidosis. *Mediators Inflamm* 7: 49–51
- Suganuma J, Alexander H (1993) Biological response of intramedullary bone to poly-L-lactic acid. *J Appl Biomater* 4: 13–27
- Thomas P (2003) Allergien durch Implantatwerkstoffe. *Orthopäde* 32: 60–64
- Thomas P, Summer B, Sander CA et al. (2000) Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue. *Allergy* 55: 969–972
- Thomsen M, von Strachwitz B, Mau H et al. (1995) Werkstoffübersicht in der Endoprothetik. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 133: 1–6
- Voggenreiter G, Leiting S, Brauer H et al. (2003) Immuno-inflammatory tissue reaction to stainless-steel and titanium plates used for internal fixation of long bones. *Biomaterials* 24: 247–254
- Wang JY, Wicklund BH, Gustilo RB et al. (1997) Prosthetic metals impair murine immune response and cytokine release in vivo and in vitro. *J Orthop Res* 15: 688–699
- Wang JY, Wicklund BH, Gustilo RB et al. (1997) Prosthetic metals interfere with the functions of human osteoblast cells in vitro. *Clin Orthop*: 216–226
- Winet H, Bao JY (1997) Comparative bone healing near eroding polylactide-polyglycolide implants of differing crystallinity in rabbit tibial bone chambers. *J Biomater Sci Polym Ed* 8: 517–532
- Wintermantel E, Ha S (2002) Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Witte F, Abeln I, Switzer E et al. (2007) Evaluation of the skin sensitizing potential of biodegradable magnesium alloys. *J Biomed Mater Res A*: DOI: 10.1002/jbm.a.31713
- Witte F, Feyerabend F, Maier P et al. (2007) Biodegradable magnesium-hydroxyapatite metal matrix composites. *Biomaterials* 28: 2163–2174
- Witte F, Ulrich H, Rudert M et al. (2007) Biodegradable magnesium scaffolds: Part I: appropriate inflammatory response. *J Biomed Mater Res A* 81: 748–756
- Witte F, Ulrich H, Palm C et al. (2007) Biodegradable magnesium scaffolds: Part II: peri-implant bone remodeling. *J Biomed Mater Res A* 81: 757–765