



..... Testing • Research • Consulting

BERICHT  
REPORT  
2016



	Einleitung	3
Allgemein	Erweiterung der Laborräumlichkeiten in der RMS Foundation	4
	Sekretär der Europäischen Gesellschaft für Biomaterialien	5
	Organisation und Durchführung der Veranstaltung [INSIGHT]	6
	Unterricht «Orthopädische Implantate» an der Berner Fachhochschule	7
Werkstoffe / Oberflächen	Beschaffung und Inbetriebnahme eines XRF-Handspektrometers	8
	Rauheitsmessgerät: Evaluation und Beschaffung	9
	Geringer Verschleiss bei Reibpaarungen von PEEK gegen Polyethylen	10
	Partikel- und Ionenfreisetzung bei Hüftsimulatorstudien	11
	Dokumentation eines Hüftimplantats nach Kobaltvergiftung	12
Bio- & Strukturmechanik	Akkreditierung der Finite-Elemente-Analysen	13
	Tests mit einem neuen Implant zur intraligamentären Stabilisierung	14
	Bausteine für das «Additive Manufacturing» von synthetischem Knochenersatz	15
Skelettersatzmaterialien	Pulver-Röntgendiffraktion: Eine neue Dienstleistung der RMS Foundation	16
	Genauere Messung von Kalzium- und Phosphorkonzentrationen mit ICP-MS	17
	Wasserstoff-substituiertes $\beta$ -Trikalziumphosphat	18
	Optimiertes Design für Knochenersatzmaterialien	19
	Knochenbildung in keramischen Mikroporen	20
Chemie & Biologie	COST TD1305 «PROMEDA»: Reduktion von implantat-assoziierten Infektionen	21
	Analyse der Aufbereitung von wiederverwendbaren Medizinprodukten	22
	Herstellung von elektrogewebenen PLLA-Stapelfasern	23
Anhang	Publikationen	24
	Publikationen aus externen Projekten (EFO) mit RMS-Unterstützung	25
	Abstracts / Kurzfassungen, präsentiert als Vortrag (V) oder Poster (P)	26
	Eingeladene Vorträge (ohne Kurzfassung)	28
	Eingeladene Vorträge (mit Kurzfassung)	28
	Seminarvorträge in der RMS	29
	Lehrtätigkeiten	30
	Patente	31
	Personal	32

	Introduction	3
General	Extension of the laboratory premises in the RMS Foundation	4
	Secretary of the European Society for Biomaterials	5
	Organization and implementation of the [INSIGHT] event	6
	Lessons in «Orthopaedic Implants» at Bern University of Applied Sciences	7
Materials / Surfaces	Acquisition and operation of a handheld XRF spectrometer	8
	Evaluation and acquisition of a roughness measuring device	9
	Low wear of PEEK vs. polyethylene articulations	10
	Particle and ion release in hip simulator studies	11
	Documentation of a hip implant after cobalt toxication	12
Bio- & Structural Mechanics	Accreditation of Finite Element Analyses	13
	Tests with a new implant for intraligamentary stabilization	14
	Bricks for additive manufacturing of synthetic bone substitutes	15
Skeletal Substitutes	X-ray powder diffraction: a new service at RMS Foundation	16
	Precise measurement of calcium and phosphorus concentrations by ICP-MS	17
	Hydrogen-substituted $\beta$ -tricalcium phosphate	18
	Optimized design for bone graft substitutes	19
	Bone formation in ceramic micropores	20
Chemistry & Biology	COST TD1305 «iPROMEDA»: Reduction of implant associated infections	21
	Testing the reprocessing of reusable medical products	22
	Fabrication of PLLA staple electrospun fibres	23
Appendix	Publications	24
	Publications on external projects (EFO) with RMS grant	25
	Abstracts presented as lecture (V) or poster (P)	26
	Invited talks (without abstracts)	28
	Invited talks (with abstract)	28
	Seminary talks at the RMS	29
	Teaching activities	30
	Patents	31
	Personnel	32



Mit unserem Report 2016 möchten wir Sie, liebe Leserinnen und Leser, wie bereits üblich über ausgewählte Tätigkeiten und Projekte sowie Publikations-, Vortrags-, Patent- und Schulungsaktivitäten der Jahre 2014 und 2015 in der RMS informieren. Der Bericht soll Ihnen einen möglichst breiten Einblick in unser Wirken vermitteln und vielleicht die eine oder andere Diskussion mit uns anregen.

Unsere Arbeiten in Dienstleistung und Forschung basieren auf der Zertifizierung nach ISO 9001 und der Akkreditierung nach ISO/IEC 17025 (Typ C). Seit der Reakkreditierung im Jahr 2015 beinhaltet letztere neu auch die Pulverröntgendiffraktionsanalyse (XRD) und als erstes und einziges Labor in der Schweiz die Finite-Elemente-Analyse (FEA). All dies soll unsere Bemühungen unterstreichen und dokumentieren, jederzeit auf einem qualitativ hohen Niveau Prüfungen und Analysen normgerecht durchzuführen.

Neben den in diesem Bericht vorliegenden Beispielen von Forschungsprojekten fanden, wie im Anhang zu lesen, eine ganze Reihe von Publikationen und Vorträgen den Weg in die Öffentlichkeit. Forschung wird nur in ganz wenigen Fällen ohne Partnerschaften mit Interessierten und «Gleichgesinnten» aus andern Institutionen betrieben. Unsere Beteiligungen an einem EU-COST Projekt, an SNF- oder KTI-Projekten sowie einer ganzen Anzahl von bilateralen Projekten zeugen davon. Wir sind für diese Zusammenarbeiten und kritischen Diskussionen sehr dankbar. Fragen und Kommentare, auch diejenigen von Kunden, lösen immer wieder andere Denkansätze aus und dienen so unserer stetigen Weiterentwicklung. Im vergangenen Jahr konnte die RMS ihr 30-jähriges Bestehen feiern. Wir sind nicht nur auf die Vergangenheit stolz, sondern auch überzeugt, das Rüstzeug für eine erfolgreiche Zukunft zu haben. Dies auch dank Ihrem Vertrauen und der Zusammenarbeit mit Ihnen als unser Kunde oder Forschungspartner. Auch

die Begleitung durch den Wissenschaftlichen Rat und unseren Stiftungsrat sowie die Unterstützung durch die Stifterfamilien Mathys und Marzo sind sehr wichtig. Dafür möchte ich mich im Namen aller Mitarbeitenden ganz herzlich bedanken.

Dear reader, with this report 2016 we would like to inform you about selected actions and projects undertaken at RMS in the years 2014 and 2015, in addition to the output of publications, presentations, patents and teaching activities. We hope this report will give you an overview of our operations and encourage you to enter into discussion with us based on your needs and interests.

Our accredited service and research work is certified according to ISO 9001 and ISO/IEC 17025 (type C). Since the latest reaccreditation in 2015 this now includes powder x-ray diffraction (XRD) analysis, and finite element analysis (FEA) – for FEA we are the first and so-far only accredited laboratory in Switzerland. This showcases our efforts and determination to perform examinations and analysis to a qualitatively high level standard.

Besides the examples of research projects given in this report we also have a high output of publications, and have engaged the public with presented talks. The majority of our research is performed with like-minded partners from other institutes, such as our participation in EU-COST, SNF, CTI, and a number of bilateral projects. We are grateful for these collaborations and the discussions that arise from them. Questions and comments from research partners and customers continuously provide new ways of thinking and help guide our future development.

Last year RMS celebrated its 30<sup>th</sup> anniversary. We are proud of our past and are looking forward to a successful future. A key part of this has been the confidence and cooperation of you as a customer or research partner. Also of importance is the support from the scientific board and the board of trustees, as well as from the founding Mathys and Marzo families. I would like to thank for all kind of supports in the name of all our employees.



Beat Gasser

## Erweiterung der Laborräumlichkeiten in der RMS Foundation Extension of the laboratory premises in the RMS Foundation

Die RMS soll gemäss ihrer Strategie Dienstleistungen und Forschung auf einem qualitativ hohen Niveau erbringen. Dies erfordert Gerätschaften, welche mit der technologischen Weiterentwicklung der Messtechniken Schritt halten können. Zudem stellen die Geräte eine wichtige Basis zur Erfüllung der Qualitätsanforderungen an ein akkreditiertes Dienstleistungslabor nach ISO/IEC 17025 (Typ C), wie die RMS eines ist, dar.

Die kontinuierliche Erneuerung und Erweiterung des Geräteparks bedeutet unweigerlich ein grösserer Platzbedarf, der irgendwann mit dem bestehenden Raumangebot in Konflikt kommt. So geschehen mit den 2014 entwickelten Ideen, das Angebot der RMS mit der Röntgendiffraktionsanalyse (XRD) zu ergänzen. Es wurde entschieden, das Archiv in einen Teil des ehemaligen Schutzraumes auszulagern und den Raum umzubauen. Gleichzeitig sollte das Rasterelektronenmikroskop (REM) in den Eingangsbereich der Schutzräume verlegt werden, damit Störungen oder Vibrationen, wie sie am alten Standort bei grossen Vergrösserungen auftraten, weiter reduziert oder eliminiert werden konnten. Ein beträchtlicher Aufwand, musste doch in bis zu 80 cm dicken Mauern ein Fenster und ein neuer Zugang ausgebrochen werden. Zudem mussten ein laborgerechter Boden verlegt und die Wände frisch gestrichen werden. Ein Labor einzurichten bedeutet aber auch, eine Infrastruktur mit Wasser- und Gasversorgung, Elektro- und Informatikinstallationen sowie Raumklimatisierung und Kühleinrichtungen für einen Teil der Analysegeräte zu installieren.

Im Vergleich zur Entscheidungsfindung und Detailplanung beanspruchten die eigentlichen Bauarbeiten mit etwa drei Monaten relativ wenig Zeit. Nach Fertigstellung sind in diesen Laborräumlichkeiten mit der Neubeschaffung der XRD, der Ersatzbeschaffung der Röntgenfluoreszenzanalyse XRF und der Umplatzierung des REM drei Grossgeräte der RMS untergebracht.

According to its strategy the RMS foundation has to provide testing services and research activities at a qualitatively high level. This creates a demand for testing equip-

ment that is able to follow the technological advancement of measuring techniques. Furthermore the devices represent an important aspect for the RMS foundation to fulfill in the quality requirements of an accredited service laboratory according to ISO 17025 (type C).

Continuous renewal and enlargement of the testing equipment inevitably produces conflict over the available space. This happened in 2014, when RMS developed plans to comple-



ment its offered services with X-ray diffraction (XRD) analysis. It was decided to remove the archive in the one part of the former shelter and to reconstruct this room. At this time it was also planned to relocate the scanning electron microscope (SEM) to the entrance area of the air-raid shelter to reduce or eliminate interference at higher magnifications caused by vibrations at the original location. This was a considerable effort as it was necessary to knock a new door-way and window through the 80 cm thick concrete walls. Additionally, a floor suitable for a laboratory had to be installed and the walls painted. Furthermore, setting up a laboratory also requires an infrastructure with water and gas supply, electrical and IT-installations, as well as room air conditioning and cooling units for some of the analytical instruments.

Compared to the decision making and detailed planning, the actual construction work required a relatively short time period of about 3 months. After completion of the work 3 large instruments were placed in the new space: the new XRD, the replacement for the x-ray fluorescence (XRF) analysis, and the relocated SEM.

C. Wälti  
B. Lüthi-Studer  
G. Bigolin  
F. Bigolin  
P. Bucher  
S. Krukli  
B. Gasser

Abbildung:  
Blick ins neue Labor mit XRD-  
und XRF-Geräten (links und  
Mitte).

Figure:  
A view into the new laboratory  
with XRD and XRF instruments  
(left and middle).

## Sekretär der Europäischen Gesellschaft für Biomaterialien Secretary of the European Society for Biomaterials

M. Bohner  
C. Delfini

Die Definition eines Biomaterials hat sich über die Jahre geändert. Meistens wird ein Biomaterial beschrieben als «eine Substanz, die dazu entwickelt wurde, eine Form einzunehmen, welche, entweder allein oder als Bestandteil eines komplexen Systems, verwendet wird, um den Verlauf eines therapeutischen oder diagnostischen Verfahrens in der Human- oder Tiermedizin durch die Kontrolle von Interaktionen mit Komponenten von lebenden Systemen zu steuern». Daher gelten beispielsweise Implantate im Bereich Orthopädie und Osteosynthese als «Biomaterialien». Die Europäische Gesellschaft für Biomaterialien (engl.: European Society for Biomaterials; ESB) wurde 1976 gegründet und ist in Strassburg (Frankreich) ansässig. Ihr Ziel ist

digitalisieren. Diese Aufgabe konnte dank der Hilfe einer Praktikantin erledigt werden. Die Amtszeit eines Vorstandsmitglieds dauert vier Jahre und kann im Falle einer Wiederwahl einmal für weitere vier Jahre verlängert werden.

The definition of a biomaterial has evolved over the years, but it is often defined as «a substance that has been engineered to take a form which, alone or as part of a complex system, is used to direct, by control of interactions with components of living systems, the course of any therapeutic or diagnostic procedure, in human or veterinary medicine». In other words, orthopedic and osteosynthesis implants are «biomaterials».

The European Society for Biomaterials (ESB) was founded in 1976 and is based in Strasbourg (France). It aims to encourage, foster, promote and develop research, progress and information concerning the science of biomaterials. The ESB has two main activities: it organizes an annual congress which is generally attended by 1000 – 1200 scientists over 4 days, and it recognizes the most significant European scientists in biomaterials science. RMS Foundation has been an active member of this association for decades, for example through the presentation of oral communications and posters at the annual congress.

One of RMS employees, Dr Marc Bohner, has been acting as «secretary» in the council of ESB for the past three years. Beside typical secretarial tasks, one particular activity of Dr Bohner has been to digitize the ESB archives. This work was done with the help of an intern. The term of a council member lasts four years, and if elected, can be renewed once.



Abbildung:

ESB-Vorstand: A. Pandit (Irland), J. Amédée (Frankreich), P. Dubruel (Belgien), M. Bohner (Schweiz), M. Santin (Grossbritannien, Präsident), A. Pego (Portugal), P. Habibovic (Niederlande), C. Rodriguez-Cabello (Spanien), A. Boccaccini (Deutschland).

Figure:

ESB council: A. Pandit (Ireland), J. Amédée (France), P. Dubruel (Belgium), M. Bohner (Switzerland), M. Santin (UK, president), A. Pego (Portugal), P. Habibovic (The Netherlands), C. Rodriguez-Cabello (Spain), A. Boccaccini (Germany).

die Förderung und Unterstützung von Forschung, Fortschritt und Information in Bezug auf Biomaterialwissenschaften. Die ESB hat zwei Hauptaktivitäten: sie organisiert einen jährlichen viertägigen Kongress, welcher gewöhnlich von 1000 – 1200 Wissenschaftlern besucht wird, und sie ehrt die bedeutendsten europäischen Wissenschaftler im Gebiet der Biomaterialien. Die RMS ist seit Jahrzehnten Mitglied dieser Gesellschaft und ist unter anderem durch die Präsentation von Vorträgen und Postern am jährlichen Kongress aktiv.

Ein Mitarbeiter der RMS, Dr. Marc Bohner, ist seit drei Jahren aktiv als Sekretär im Vorstand dieser Gesellschaft tätig. Nebst alltäglichen Sekretariatsarbeiten hatte Dr. Bohner die spezielle Aufgabe, die Archive der ESB zu di-

## Organisation und Durchführung der Veranstaltung [INSIGHT]

### Organization and implementation of the [INSIGHT] event

Der Medical Cluster organisiert unter der Bezeichnung [INSIGHT] zusammen mit beteiligten Unternehmen regelmässig Firmenbesuchstage mit Vortragsprogrammen. Am 25. Juni 2014 fand in der RMS Foundation ein solcher halbtägiger Anlass statt. Eingeladen waren bestehende und potenzielle Kunden. Das Ziel bestand darin, einen Einblick in die Tätigkeiten und Möglichkeiten zu geben. Den Herstellern von Implantaten und Medizintechnikprodukten sollte aufgezeigt werden, wie sie von den Dienstleistungen der RMS profitieren können.

Die Resonanz auf die Ausschreibung war sehr erfreulich und der Anlass konnte mit mehr als 50 Teilnehmenden aus 40 verschiedenen Firmen durchgeführt werden. Nach einer kurzen Firmenpräsentation durch den Geschäftsführer wurde im ersten Vortrag ein Schwerpunkt auf Oberflächen sowie die Methoden der Untersuchung von Sauberkeit und Topographie gelegt. Im zweiten Vortrag wurde das Thema Schadensanalyse behandelt und aufgezeigt, was eine erfolgreiche Untersuchung eines Schadenfalls beinhaltet. Anschliessend wurde aus dem Gebiet der Biomechanik das Prinzip der optischen Deformationsmessung erläutert und die Vorteile anhand von praktischen Beispielen aufgezeigt. Für den Rundgang durch die Labors wurden drei Gruppen gebildet und an sieben Stationen individuell mit den Geräten und Messprinzipien der Materialprüfung vertraut gemacht.

Im zweiten Vortragsteil folgten Präsentationen zu Verschleiss, Tribologie und Partikelanalysen sowie zu der Registrierung von Knochenersatzprodukten. Im letzten Vortrag wurde dann das Thema Wiederaufbereitung von Medizinprodukten behandelt. Der Anlass endete mit angeregten Diskussionen bei einem Stehimbiss und war für alle Beteiligten ein Erfolg.

The Medical Cluster – together with its member firms - organizes regular company visits with integrated lecture programs under the brand name [INSIGHT]. One such event took place over half a day on the 25<sup>th</sup> June 2014 at the RMS Foundation. Existing and potential

customers were invited, with the aim of providing an insight into the activities and facilities at RMS.

The response to the invitation was very positive and the event was attended by more than 50 participants from 40 different companies. After a short company presentation by the managing director the initial lecture session began. The first lecture focused on surfaces, and methods for examining the cleanliness and topography. In the second lecture the subject of failure analysis was covered, and it was shown what is involved in the successful investigation of a case. Subsequently the principles of optical deformation measurement were explained with regard to biomechanics, and the benefits were demonstrated with practical examples.

Following this a tour of the laboratories was undertaken, with the attendees split into groups that were each shown the equipment and principles associated with materials testing at seven different stations.

In the second lecture session the presentations focused on wear, tribology and particle analysis, and the registration of bone substitute products. In the final presentation the subject of reprocessing medical products was addressed. The event then ended in the early afternoon with lively discussions at the lunch buffet, and was considered a success for everyone involved.

L. Eschbach  
B. Gasser  
R. Heuberger  
C. May  
N. Döbelin  
R. Luginbühl

Abbildung:  
Einladungsflyer der  
Veranstaltung [INSIGHT].

Figure:  
Invitation to the event  
[INSIGHT].





## Unterricht «Orthopädische Implantate» an der Berner Fachhochschule Lessons in «Orthopaedic Implants» at Bern University of Applied Sciences

B. Gasser  
L. Eschbach

Die RMS engagiert sich in der Aus- und Weiterbildung von Studierenden unterschiedlicher Fachrichtungen an Hochschulen und Universitäten. Eine solche Lehraktivität stellt das Thema «Orthopädische Implantate» dar, welches an der Berner Fachhochschule in Biel im Bachelor-Studiengang «Mikro- und Medizintechnik» sowie in Bern im Nachdiplomstudium «Medizintechnik» unterrichtet wird.

Das Ziel ist, den Studierenden Implantate der Unfall- und Gelenkersatzchirurgie als ausgewähltes Fachgebiet der Medizintechnik aus Sicht des Ingenieurs näher zu bringen. Die Studierenden sollen dabei ein Basisverständnis für Ingenieur Tätigkeiten im Fachgebiet entwickeln und einschlägige Begriffe, die gebräuchlichsten Arten von Implantaten, die



Abbildung:  
Beispiel einer Hüftgelenksprothese mit Pfanne im Beckenknochen, Hüftkopf und Schaft im Oberschenkelknochen.

Figure:  
Example of a hip joint prosthesis with cup in the pelvis, hip head and shaft in the femur.

unterschiedlichen funktionalen Anforderungen sowie die Bedeutung von Normvorgaben kennen lernen. Die Erläuterung aktueller technischer Probleme vermittelt einen Einblick in den Optimierungsbedarf und die Entwicklungstendenzen in der Knochenchirurgie.

Der Lehrinhalt umfasst Module wie die wichtigsten Grundlagen über die Anatomie des Bewegungsapparates, das Knochengewebe und die Frakturheilung. Zudem wird eine Übersicht über Designmerkmale, Funktionsprinzipien, Werkstoffe, Oberflächen, Verfahren zur Testung und Anwendung von Implantaten gegeben. Spezifischer behandelt werden Implantate für die Osteosynthese, die

Wirbelsäule und den Zahnersatz. Ein weiterer Fokus liegt auf den Gelenkersatzimplantaten für die Hüfte und das Knie, wo insbesondere die Verschleissproblematik und die spezifischen Eigenschaften von Artikulationspaarungen aus unterschiedlichen Werkstoffen wie Polymeren, Keramiken oder Metallen besprochen werden. Die Diskussionen über ausgewählte Fallbeispiele bereiten die Studierenden auch auf einen Dialog mit einem orthopädischen Chirurgen vor.

RMS is engaged in the education and advanced training of students from various disciplines at different universities. Such a teaching activity is the topic «orthopaedic implants», which is taught at the University of Applied Sciences in Biel in the Bachelor program «Micro and Medical Technology» and in Berne in the course for further education entitled «Medical Technology».

The goal of the courses is to make students familiar with implants used in trauma surgery and joint replacement as a selected example of medical technology focusing on an engineer's view. The students should develop a basic understanding for engineering activities in this specific field and learn appropriate terminology, common types of implants, the different functional requirements as well as the significance of guidelines in standards. The explanation of actual technical problems conveys an overview of the needs for optimization and development tendencies in bone surgery.

The teaching content includes modules on the essential fundamentals of the anatomy of the musculoskeletal system, bony tissue and fracture healing. Furthermore, there is an overview on design features, functional principles, materials, surfaces, and the methods for testing and verification of implants and their application. There is a more detailed presentation of implants used in osteosynthesis, spine and dental replacement. Another focus is directed towards joint replacement prostheses for the hip and knee, with particular consideration of wear problems and the specific properties of articulation pairings made of polymers, ceramics or metals. Additionally, the discussion of selected clinical cases prepares the students for a dialogue with an orthopaedic surgeon.

## Beschaffung und Inbetriebnahme eines XRF-Handspektrometers

### Acquisition and operation of a handheld XRF spectrometer

Vermehrte Anfragen bezüglich einer schnellen und zerstörungsfreien Bestimmung der chemischen Zusammensetzung von beliebigen metallischen Teilen haben die RMS Foundation bewogen, ein portables XRF-Handspektrometer anzuschaffen.

Beim Handspektrometer Bruker S1 Titan LE handelt es sich um einen mobilen Analysator auf Grundlage der energiedispersiven Röntgenfluoreszenzspektroskopie (ED-XRF). Dieses Gerät wird insbesondere für die Identifikation von Metalllegierungen eingesetzt (PMI, Positive Material Identification).

Als Anregungsquelle dient eine 4W Rhodiumröhre (15 – 50 kV, 5 – 100  $\mu$ A) mit einer Messfläche von  $\varnothing$  5 mm. Die Detektion der Röntgenquanten aus der Probe erfolgt über einen Silikondriftdetektor (Fast SDD) mit einer Auflösung von < 145 eV. Alle Elemente von Magnesium bis Uran können analysiert werden. Die Integration von Akku und Datenspeicher ermöglicht Analysen an grossen Bauteilen oder Anlagen vor Ort.

304SS				
42 Match 9.6 01-04 22:38				
Time 2.0				
El	Min	%	Max	+/-
Fe	66.35	71.80	74.00	0.37
Cr	18.00	18.05	20.00	0.16
Ni	8.00	8.36	10.50	0.16
Mn	0.00	1.22	2.00	0.09
Cu	0.00	0.17	0.50	0.03
Mo	0.00	0.13	0.50	0.01

Die Gerätekalibrierung erfolgt basierend auf empirischen Standards. Für Sonderwerkstoffe stehen standardlose Messprogramme als

Fundamentalparameterkalibration zur Verfügung. Die Gerätevalidierung beinhaltet die Wiederholbarkeit respektive Wiederholpräzision und die Vergleichbarkeit respektive Vergleichspräzision. Da mit dem Handspektrometer auch die leichten Elemente ab Magnesium gemessen werden können, wurden bei der Methodvalidierung als geeignete und zertifizierte Referenzmaterialien einerseits eine hochlegierte Stahlprobe für die schweren Elemente und andererseits eine Aluminiumlegierung für die leichten Elemente verwendet.

Since a simple non-destructive determination of the chemical composition of metallic parts has become more frequently requested, the RMS foundation has purchased a handheld XRF spectrometer.

The handheld Bruker S1 Titan LE spectrometer is a mobile analyser based on energy dispersive X-ray fluorescence (ED-XRF). This device is especially used for the identification of metal alloys (PMI, positive material identification).

The excitation source is a 4W rhodium tube (15 – 50 kV, 5 – 100  $\mu$ A) with a spot size of 5 mm. The X-ray quanta from the sample are detected by a silicon drift detector (fast SDD) with a resolution of < 145 eV. All elements of the periodic table from magnesium to uranium can be analysed. The integration of battery power and data storage allows measurements on large parts or facilities on site.

The calibration of the instrument is made with empirical standards. For special materials without such standards, the measurement program allows a calibration of the fundamental parameters. The validation of the instrument comprises repeatability, respectively repetition precision and comparability, respectively comparison precision. As the handheld spectrometer also allows the measurement of light elements from magnesium onwards, certified reference samples – such as high alloyed steel for the heavy elements and an aluminum alloy for the light elements – could be used for the method validation.

F. Bigolin  
L. Radicic  
I. Delfini  
Y. Brandt



Abbildungen:  
Oben und unten  
rechts: ED-XRF  
Handheld Bruker S1  
Titan LE.

Links: Analysenergebnis einer hochlegierten Stahlprobe.

Figures:  
Top and bottom right:  
ED-XRF handheld S1 Titan LE  
spectrometer.  
Left: Result of the analysis of a  
high alloy steel sample.



## Rauheitsmessgerät: Evaluation und Beschaffung

### Evaluation and acquisition of a roughness measuring device

R. Heuberger  
T. Imwinkelried  
O. Loeffel  
S. Röthlisberger  
D. Streit



Abbildungen:

Oben links: Rauheitsmessgerät S neox von Sensofar.

Unten rechts: Topographie eines zerkratzten Polymerimplantats (Explantat mit Drittkörperverschleiss).

Figures:

Top left: Roughness measurement device S neox from Sensofar.

Bottom right: Topography of a scratched (third-body wear) polymer implant after explantation.

Die Rauheit von Gleitflächen, beispielsweise in künstlichen Gelenken, beeinflusst wesentlich den erzeugten Abrieb. Bei Dental- und Orthopädieimplantaten ist die Mikrostruktur entscheidend für das Anwachsverhalten und somit für die Verankerung im Knochen.

Verschiedene Geräte für die Messung der Oberflächenstruktur und Rauheit von Produkten aller Art wurden evaluiert. Dabei bot das beschaffte S neox von Sensofar (Spanien) das beste Preis-/Leistungsverhältnis. Das vielseitige Kombigerät ermöglicht Interferometrie (Phasenverschiebungs- und Weisslichtinterferometrie), Konfokalmikroskopie und Fokusvariation. Mit der Interferometrie können in Kombination mit dem Piezoantrieb für die Höhenverstellung und einem aktiven Schwingungsdämpfungstisch Höhenauflösungen im Subnanometerbereich erzielt werden. Mit der Konfokalmikroskopie können selbst sehr raue Proben analysiert werden und mittels der Fokusvariation kann schnell und einfach die Form einer Probe analysiert werden, so z. B. die Gewindeform eines Dentalimplantats. Dank der einen Meter hohen Säule für den Messkopf können auch sehr hohe Proben untersucht werden.

Das S neox wurde Ende Juni 2015 in Betrieb genommen und wird für verschiedene Kundenaufträge und Forschungsprojekte eingesetzt. Beispielsweise wurde ein künstliches Gelenk untersucht, welches *in vivo* durch Drittkörperverschleiss beschädigt worden war. Dabei waren Metallpartikel in die Keramik-Kunststoff-Artikulation gekommen. Diese zerkratzten das weichere Polyethylen und führten zu Ablagerungen auf der Keramikoberfläche. Mittels Weisslichtinterferometrie konnten die Veränderungen auf der Oberfläche aufgezeigt und vermessen werden.

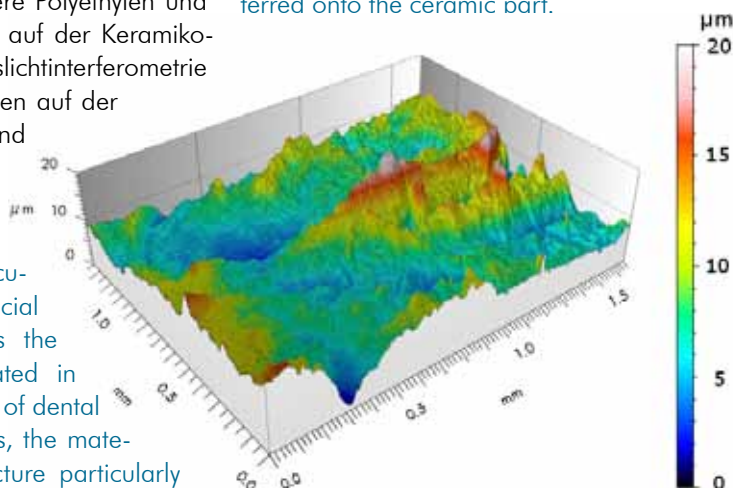
The roughness of articulating surfaces of artificial joints strongly influences the wear, which is generated in these devices. In the case of dental and orthopaedic implants, the material and its surface structure particularly

determine bone ongrowth and therefore its fixation to bone.

Several roughness measurement devices were evaluated. A high depth-resolution was required to be able to precisely measure the roughness of highly polished samples (e.g., femoral condyles with roughness values Ra of approximately 5 nm). On the other hand, the device should also allow the analysis of very rough samples, like grit blasted hip stems.

Hereby, the S neox from Sensofar (Spain) offered the best price-performance ratio. It allows measurements in different modes: interferometry (both phase shift and white light interferometry), confocal microscopy and focus variation. With interferometry – combined with a piezo drive and an active vibration control – depth-resolutions in the sub-nanometer range are possible. Rough samples can be investigated using confocal microscopy and the shape of a sample can quickly be assessed with focus variation. Very large samples can be analysed too, thanks to a one meter high column for the sensor head.

The S neox was installed at the end of June 2015 and has already been used for various projects, both for testing and research. For example an artificial ceramic-on-polymer joint was investigated, which was heavily damaged *in vivo* by third-body wear caused by metallic particles, which entered into the articulation. The surfaces were documented using white light interferometry. It was shown that the softer polymer part was heavily scratched while there was material transferred onto the ceramic part.



## Geringer Verschleiss bei Reibpaarungen von PEEK gegen Polyethylen

### Low wear of PEEK vs. polyethylene articulations

**P**oly-Ether-Ether-Keton (PEEK) ist ein wichtiges Material in der Medizintechnik und wird bereits heute für wenig belastete Artikulationen verwendet, z. B. für Fingerprothesen. Unter anderem ist PEEK einfacher bearbeitbar als beispielsweise die extrem zähen Kobaltlegierungen, welche in Knieprothesen üblicherweise verwendet werden.

Um abzuklären, wie sich PEEK unter physiologischer Belastung gegenüber Polyethylen verhält, wurden Pin-on-Disc-Verschleisstests mit Standard-Polyethylen (UHMWPE) und vernetztem Polyethylen (XLPE: Vitamys<sup>®</sup>, beide Materialien von Mathys AG Bettlach) als Artikulationspartner durchgeführt. Die Versuche fanden in einer serumbasierten Testflüssigkeit bei 37 °C statt. Die Bewegung war entweder unidirektional (gerade) oder multidirektional (rechteckig), um die Situation in einem Knie- resp. Hüftgelenk zu simulieren.

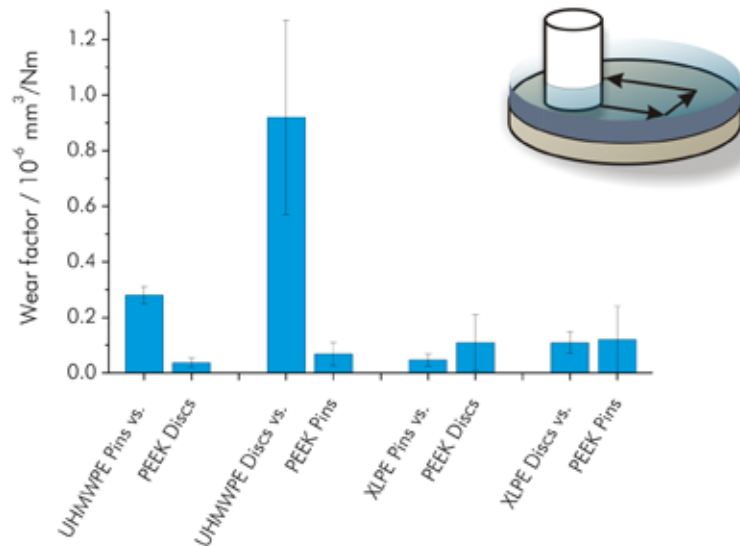
Auf den Proben gab es nach der Testung nur wenige Kratzer. Die gravimetrisch bestimmte Abriebmenge der Pins und Scheiben aus PEEK war vergleichbar mit derjenigen der Proben aus XLPE. Am meisten Abrieb fand bei den UHMWPE-Proben statt. Die Menge war aber immer noch tiefer als bei konventionellen Metall-gegen-Polyethylen-Paarungen. Der Verschleiss der Scheiben aus Polyethylen (gegen PEEK-Pins) war bei der multidirektionalen Bewegung jeweils höher als derjenige der Pins (gegen PEEK-Scheiben). Ausserdem war bei den UHMWPE-Proben der Verschleiss bei der multidirektionalen Bewegung höher als bei der unidirektionalen.

Aus diesen Resultaten kann gefolgert werden, dass PEEK gegen Polyethylen-Paarungen aus tribologischer Sicht sinnvoll sind, da der Verschleiss tiefer war als bei den entsprechenden Metall gegen Polyethylen-Paarungen. Insbesondere zeigte die Paarung PEEK gegen XLPE extrem wenig Abrieb (nahe an der Detektionsgrenze).

**P**olyether ether ketone (PEEK) is an important material for medical devices and is even used for articulations in finger prostheses. Importantly PEEK can be machined much more easily than the extremely tough cobalt alloys

which are currently used in knee joint prostheses.

The aim of this work was to investigate the potential of PEEK as an articulation partner in physiologically loaded joints. Therefore, pin-on-disc wear tests were performed using pins and discs made of PEEK, standard polyethylene (UHMWPE) and crosslinked polyethylene (XLPE: Vitamys<sup>®</sup>, both materials from Mathys Ltd. Bettlach). The tests were performed in a serum-based test liquid at 37 °C. The applied motion was either unidirectional or multidirectional (rectangular path shape) simulating the conditions in a knee or a hip joint respectively.



The samples showed only a few scratches after the wear tests. The gravimetric wear of the pins and discs made of PEEK was comparable with that from the parts made of XLPE. The highest wear was obtained with the parts made of UHMWPE. However, all wear rates were lower than in conventional metal vs. polyethylene pairings. The discs made of polyethylene were more worn than the corresponding pins under multidirectional loading. Additionally, the parts made of UHMWPE showed higher wear under multidirectional motion compared to the unidirectional one.

Based on these results it can be concluded that PEEK vs. polyethylene articulations are tribologically superior to the conventional metal vs. polyethylene pairings. Especially the pairing of PEEK vs. XLPE showed very low wear rates close to the detection limit.

R. Heuberger  
J. Krieg  
C. Stöck  
L. Eschbach

Abbildung:  
Normierter Abrieb der Pins und Scheiben bei multidirektionaler Bewegung (Rechteckbewegung) in simulierter Synovialflüssigkeit.

Figure:  
Wear factor of the pins and discs subjected to multidirectional motion in simulated synovial fluid.

## Partikel- und Ionenfreisetzung bei Hüftsimulatorstudien

### Particle and ion release in hip simulator studies

H. Zohdi  
R. Heuberger  
T. Imwinkelried  
O. Loeffel  
B. Andreatta

Bei jeder Bewegung werden aus künstlichen Gelenken Partikel und Ionen freigesetzt. Diese Abriebpartikel können durch Knochenrückbildung und Entzündungsreaktionen zu einer Prothesenlockerung führen. Zudem können höhere Konzentrationen an Metallionen aus den Prothesen zu starken Immun- und toxischen Reaktionen führen.

Es wurden Abriebpartikel und Ionen untersucht, welche im Hüftsimulator bei Verschleisstestungen (gemäss ISO 14242-1/-2) erzeugt wurden. Dazu wurden die Testflüssigkeiten von diversen Studien mit Metall- oder Keramikköpfen und verschiedenen Polyethylen-Schalen verglichen. Nach der Isolation

Der Ionengehalt erhöhte sich im Verlaufe eines Abriebversuchs geringfügig.

In dieser Studie konnten die Protokolle für die Partikel- und Ionenanalytik optimiert werden. Obwohl der Hüftsimulator die Bedingungen im menschlichen Körper stark vereinfacht reproduziert, können die gewonnenen Erkenntnisse bei der Entwicklung von Prothesen hilfreich sein.

A high number of particles and ions are released from artificial joints during movement. Through bone resorption and local inflammation, these particles may induce implant loosening. Furthermore, a high concentration of metal ions from the implants will lead to immune reactions and intoxication.

The aim of this study was to investigate the generated wear particles and ion release of metal-on-polymer and ceramic-on-polymer articulations. Therefore existing test liquids from several hip simulator studies (according ISO 14242-1/-2) with different material combinations were analysed. After the isolation of the particles, their size distribution was determined by laser diffraction (LD) and their morphology and size after a filtration with scanning electron microscopy (SEM). The metal ion concentration of the test liquids was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

Most of the particles in the hip simulator test liquids were rounded, but fibrils were also observed. Particles analysed by SEM were generally larger as compared to LD measurements because the smallest particles ( $< 0.1 \mu\text{m}$ ) were not retained during filtration. The size of the wear particles slightly decreased as a function of test duration. This was the case for both standard and cross-linked polyethylene independent of a previous artificial aging. The metal content of the test liquid was increased marginally during the simulator test.

As major outputs of this work, the protocols for particle and ion analysis were optimised. Although the hip simulator studies do not mimic the *in vivo* conditions very well, these results can be useful in the refinement of prostheses development.

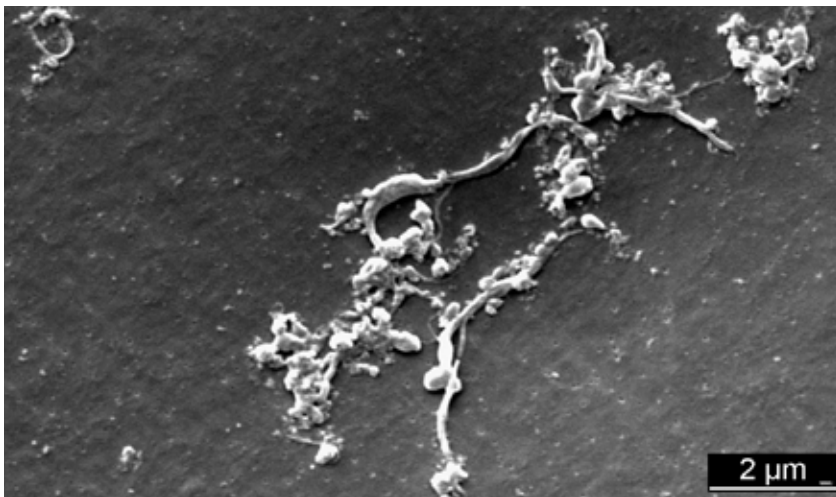


Abbildung:  
REM-Aufnahme der Abriebpartikel von einer künstlichen Hüftpfanne aus Standardpolyethylen, erzeugt zwischen 4.5 und 5 Millionen Zyklen der Hüftsimulatorstudie.

Figure:  
SEM image of wear particles from a standard polyethylene liner generated between 4.5 and 5 million cycles of a hip simulator test.

der Abriebpartikel wurde deren Grössenverteilung mit Laserdiffraction (LD) und zusätzlich die Morphologie und Grösse nach einer Filtration mit dem Rasterelektronenmikroskop (REM) bestimmt. Der Ionengehalt der Testflüssigkeiten wurde mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) analysiert.

Die meisten Abriebpartikel waren rundlich, aber es gab auch fibrilläre Strukturen. Die mit dem REM vermessenen Partikel waren jeweils grösser als bei den LD-Messungen, da beim Filtrieren die kleinsten Partikel ( $< 0.1 \mu\text{m}$ ) nicht zurückgehalten wurden. Generell wurden zu Beginn der Hüftsimulatorstudien grössere Partikel erzeugt als am Ende der Studien. Dies gilt für Standardpolyethylen und vernetztes Polyethylen unabhängig von einer vorgängigen künstlichen Alte-

## Dokumentation eines Hüftimplantats nach Kobaltvergiftung

### Documentation of a hip implant after cobalt toxication

In diesem Projekt wurde eine Dokumentation und Analyse von post mortem explantierten Hüftgelenkskomponenten durchgeführt.

Einer Patientin wurde im Jahr 2001 eine totale Hüftprothese mit Hüftkopf und Inlay aus Keramik implantiert. Im Jahr 2006 wurde eine Fraktur des Inlays mit radiologischer Lockerung der Hüftpfanne diagnostiziert. Es folgte ein Prothesenwechsel mit Ersatz durch eine Titanpfanne mit Polyethylen (PE)-Inlay und einen Kopf aus Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung. Im Januar 2015 verstarb die Patientin nach akuten neurologischen Problemen.

Unsere Untersuchung an den Explantaten umfasste eine Fotodokumentation, mikroskopische Charakterisierung und die Identifikation von Partikeln im PE-Inlay mittels energie-dispersiver Röntgenspektroskopie (EDX).

Die Resultate zeigten, dass das PE-Inlay auf der Innenseite mit eingedrückten Splittern aus Aluminiumoxidkeramik belegt war. Diese stammen vom gebrochenen Inlay, konnten bei der Revisionsoperation nicht vollständig entfernt werden und gelangten so zwischen Pfanne und Kugel. Die harten Keramikpartikel in der Gelenkartikulation haben über die Jahre zu einem massiven Abrieb des metallischen Kopfs geführt. Makroskopisch sichtbar ist eine linsenförmige Abflachung der Kugel mit einem linearen Abtrag von mehreren Millimetern. Zudem wurden am Prothesenhals Abriebspuren von weiteren Kontakten («Impingement») gefunden, die möglicherweise zum Bruch der Keramikpfanne geführt hatten.

Diese Studie verdeutlicht die Wichtigkeit der Entfernung von harten Partikeln vor dem Einsetzen einer Paarung mit Metallkomponenten und sollte Ärzte für die Möglichkeit von Kobaltvergiftungen bei Patienten mit revidierten Hüftgelenksprothesen nach Keramikbruch sensibilisieren.

In this project the documentation and analysis of post mortem explanted hip components was performed.

A female patient was implanted with a total hip prosthesis consisting of a ceramic head and inlay in 2001. In 2006, a fracture of the

ceramic inlay and loosening of the acetabular cup were diagnosed by radiology. Subsequently, the artificial joint was revised and replaced by a titanium cup with polyethylene (PE) inlay and a head made of cobalt-chromium-molybdenum alloy. In January 2015, the patient died after acute neurologic problems.

Our study of the explants included photo documentation, microscopic characterization and identification of particles in the PE-inlay by energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX).

The results showed that the PE-inlay was covered with embedded splinters of alumina ceramic on the inner side. These originated from the broken ceramic inlay, but were not completely removed in the revision surgery, so came to be between the socket and ball.



The hard, sharp ceramic particles in the joint articulation triggered a massive abrasion of the revision head of cobalt alloy over the following years. Macroscopically visible is a lenticular flattening of the metal head with a linear abrasion of several millimeters. In addition, the prosthesis neck shows signs of further contacts («impingement»), which had possibly led to the fracture of the ceramic inlay.

This study illustrates the importance of the removal of hard particles before insertion of a pairing with metal components. Physicians should be aware of a possible cobalt toxication in patients with revised hip replacements after a ceramic fracture.

L. Eschbach  
M. Gergs  
A. Lau  
R. Heuberger

Abbildung:  
Abgeriebener Kopf (Kobaltlegierung) der explantierten Totalhüftprothese; der rote Bereich zeigt die ursprüngliche Grösse der Kugel.

Figure:  
Abraded head (cobalt alloy) of the explanted total hip prosthesis; the red area shows the initial size of the ball.

## Akkreditierung der Finite-Elemente-Analysen Accreditation of Finite Element Analyses

C. May  
A. Butscher

Die RMS führt in ihren Forschungs- und Dienstleistungsprojekten eine Vielzahl von computerbasierten Analysen mit der Methode der Finiten Elemente (FE) durch. Insbesondere werden damit mechanische Spannungen und Dehnungen in orthopädischen Implantaten berechnet, unter anderem zur Bestimmung von Worst-Case-Grössen und -Designs, die daraufhin einer mechanischen Prüfung unterzogen werden müssen.

Um die Rückverfolgbarkeit und Reproduzierbarkeit solcher FE-Untersuchungen sicherzustellen und Qualitätsstandards garantieren zu können, wurde diese Dienstleistung einer Überprüfung durch die Akkreditierungsstelle unterzogen. Zur Erlangung dieser Akkreditierung wurden zahlreiche interne Messungen

Die RMS Foundation ist nach dem positiven Bescheid der Akkreditierungsstelle die erste Institution in der Schweiz, die berechtigt ist, derartige Analysen als akkreditierte Dienstleistung nach ISO/IEC 17025 anzubieten.

The RMS Foundation conducts a number of research and service projects involving computer based analyses by means of the Finite Element (FE) method. It is commonly applied to the calculation of stresses and strains in orthopedic implants to determine the worst case sizes or designs which subsequently have to undergo mechanical testing.

In order to ensure the traceability and reproducibility of such FE investigations and to guarantee quality standards, this method has been subjected to examination by the accreditation agency. Several internal measurements have been performed to gain the status of an accredited service, including comparison of the FE results to independent measurement methods such as digital image correlation and displacement transducers. Thereby, deviations due to

the numerical procedure or modelling simplifications, which inevitably appear in these analyses, can be better quantified.

Moreover, work flows have been systematized and results of such calculations have been compared in international round robin experiments. In these numerical experiments, typical designs of the femoral condyle of a total knee prosthesis have been investigated in a well-defined load case. The resulting mechanical stresses as obtained and submitted by participants were subsequently compared.

After approval by the accreditation authorities, the RMS Foundation is now the first institution in Switzerland to obtain the right to offer FE analyses as an accredited service according to ISO/IEC 17025.

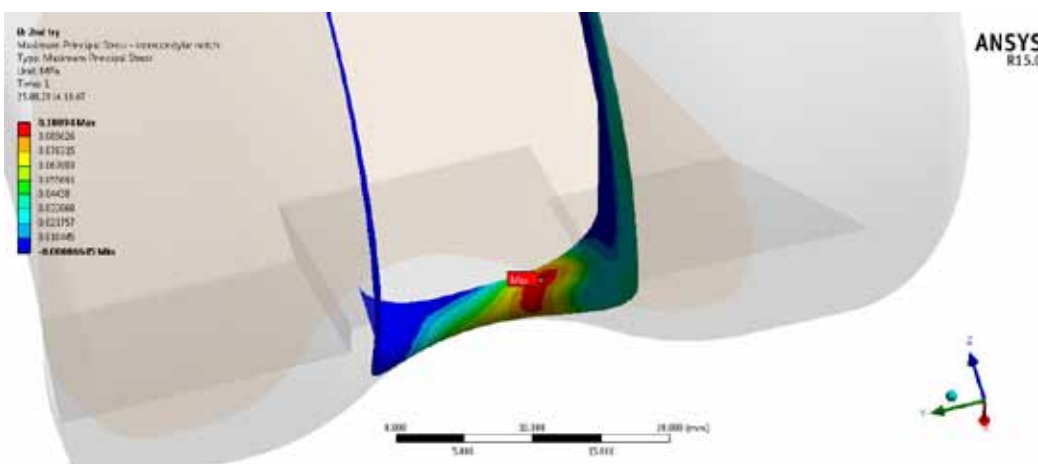


Abbildung:  
Mechanische Spannungen an einer Kniekondyle, wie sie in einer Finite-Elemente-Simulation zu Interlabor-Vergleichszwecken berechnet wurden.

Figure:  
Mechanical stresses at a femoral condyle as determined in a Finite Element analysis for interlaboratory comparison purposes.

durchgeführt, in denen FE-Ergebnisse mit verschiedenen unabhängigen Messmethoden (z. B. digitale Bildkorrelation und Wegsensorik) verglichen wurden. Somit können Abweichungen durch Numerik oder Modellierungsvereinfachungen, wie sie bei diesen Untersuchungen zwangsläufig auftreten, besser quantifiziert werden.

Ferner wurden Arbeitsabläufe systematisiert und Berechnungsergebnisse in Ringversuchen im internationalen Rahmen verglichen. In diesen Ringversuchen wurden typische Designs der femoralen Kondyle einer Knieprothese in einem definierten Lastfall untersucht. Die daraus resultierenden mechanischen Spannungen, wie sie die Teilnehmer ermittelten, wurden daraufhin miteinander verglichen.

## Tests mit einem neuen Implantat zur intraligamentären Stabilisierung Tests with a new implant for intraligamentary stabilization

Im Rahmen eines von der Kommission für Technologie und Innovation (KTI) geförderten Projektes arbeitete die RMS an der Entwicklung einer neuen Generation eines Implantats zur Dynamischen Intraligamentären Stabilisierung (DIS) mit. Die Kollaboration bestand aus einem Industrie- und mehreren Hochschulpartnern sowie der RMS. DIS ist eine neue Behandlungsoption bei Ruptur des vorderen Kreuzbandes, die ein Zusammenwachsen der Enden erlaubt, wenn die Behandlung innerhalb der ersten drei Wochen erfolgt. Das aktuell unter dem Namen Ligamys® auf dem Markt verfügbare DIS-Implantat koppelt einen Polyethylen-Faden an ein metallisches Federsystem, das die Ruptur so stabilisiert, dass eine Heilung ermöglicht wird. Ziel dieses Projektes war eine Verkleinerung des Implantats der ersten Generation, um dem Bedarf nach Implantation bei immer jüngeren Patienten gerecht zu werden. Weitere untergeordnete Ziele waren Röntgentransparenz und ein möglichst physiologisches Verhalten des Systems.

Hierfür wurden diverse Polymermaterialien getestet und hinsichtlich ihrer Eignung als Federersatz überprüft. Konzepte mit Elastomerfedern sollten dabei eine progressive Federkennlinie ermöglichen, die näher am Verhalten des natürlichen Kreuzbandes liegt als eine metallische Feder. Ferner wurden diverse röntgentransparente Federhülsen aus kohlefaserverstärktem Kunststoff (PEEK) getestet und hinsichtlich Primärstabilität sowie ihres Eindreh- und Ausdrehverhaltens in Knochenmaterial untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Polymerfedern aufgrund ihres Kriechverhaltens und PEEK-Hülsen wegen ihrer reduzierten Festigkeit dem bisherigen System unterlegen sind. Parallel zum Entwicklungsstrang mit neuartigen Polymeren als Fadenmaterialien wurde auch an einem konventionellen metallischen Implantat gearbeitet, das verkleinerte Abmessungen aufweist.

Die finale Umsetzung der in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse obliegt nun dem Industriepartner.

Within the framework of a project funded by the Commission for Technology and Innovation (CTI), the RMS Foundation worked on the development of a new generation of an implant for Dynamic Intraligamentary Stabilization (DIS). The collaboration consisted of an industrial and several academic partners along with the RMS Foundation. DIS represents a new treatment option for anterior cruciate ligament rupture, enabling self-healing, provided the treatment takes place within three weeks. The currently available DIS implant is being sold on the market under the brand name Ligamys® and couples a polyethylene braid to a metallic spring system, stabilizing the rupture and thus enabling self-healing. The aim of this project was a diminution of the first generation implant to address the growing need for implantation in younger patients. Moreover, secondary project goals were x-ray transparency and a system behavior resembling the natural ligament.

Several polymer candidate materials have been tested with respect to their suitability as spring replacements. Elastomeric spring concepts should allow a progressive spring characteristic which closer resembles the behavior of the natural anterior cruciate ligament than a metallic spring does. Moreover, several x-ray transparent bushes made of carbon fiber reinforced polymer (PEEK) have been tested with regard to primary stability and their screw-in and screw-out behavior in bone material. Polymer spring materials however suffered from their creep behavior and PEEK bushes from their reduced mechanical strength, giving advantage to the conventional implant. In parallel to the efforts to switch to new polymer based braid materials, the project also advanced the minimization of the dimensions of a conventional metallic implant.

The findings resulting from these research and testing activities shall now be implemented by the industrial partner.

C. May  
G. Bigolin  
C. Wälti  
R. Gilgen  
A. Lau  
A. Butscher  
P. Muggli

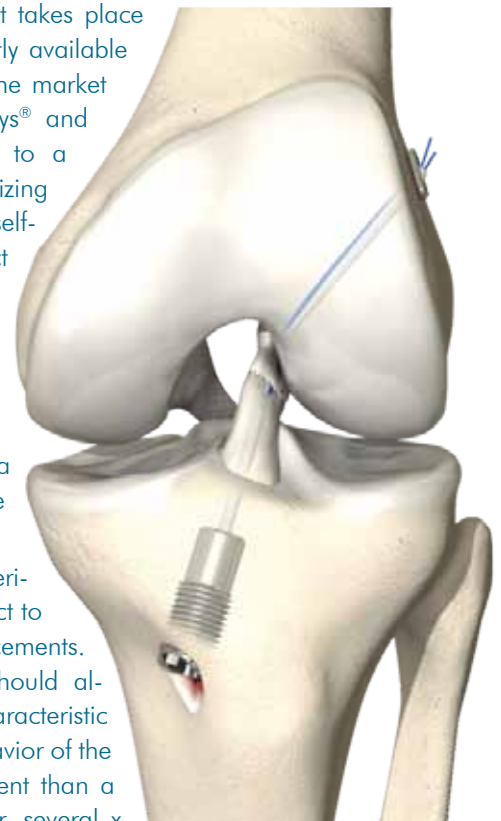


Abbildung:  
Illustration des Prinzips der  
Dynamischen Intraligamentären  
Stabilisierung  
(Ligamys® von Mathys AG  
Bettlach).

Figure:  
Illustration of the principle  
of Dynamic Intraligamentary  
Stabilization (Ligamys® from  
Mathys Ltd Bettlach).



## Bausteine für das «Additive Manufacturing» von synthetischem Knochenersatz Bricks for additive manufacturing of synthetic bone substitutes

A. Butscher  
N. Döbelin  
P. Michel  
M. Bohner

Skeletale Beschwerden gehören zu den grossen Herausforderungen der Gesundheitsfürsorge unserer alternden Gesellschaft. In den letzten Jahren hat sich ein Trend von der Rekonstruktion zur Regeneration des Knochens abgezeichnet. Dabei haben Kalziumphosphate als synthetischer Knochenersatz eine grosse Akzeptanz erhalten. Bis anhin waren jedoch Anwendungen durch die klassischen Fertigungsprozesse limitiert.

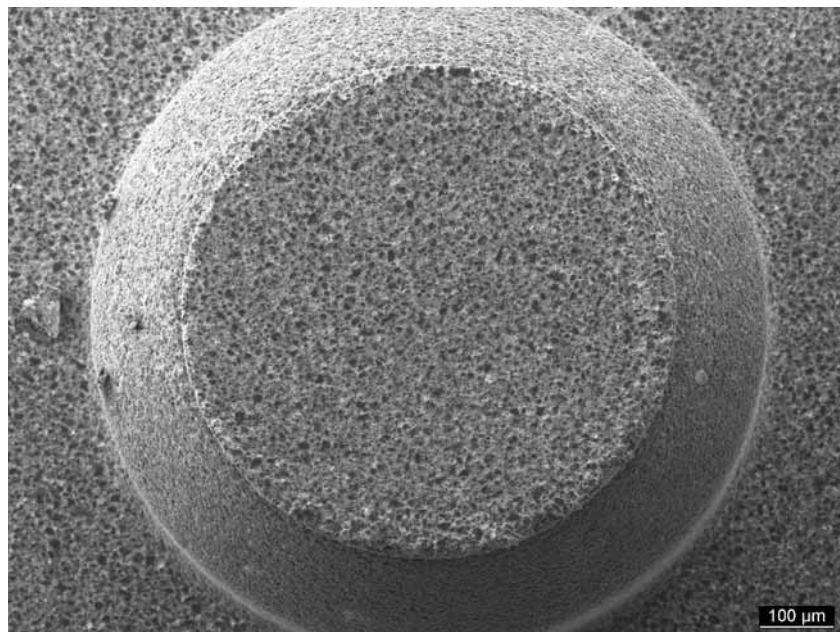


Abbildung:  
Rasterelektronenmikroskopaufnahme eines Ausschnitts eines aus Kalziumphosphat aufgebauten Spritzgussbausteins.

Figure:  
Scanning electron microscope image of a part of a calcium phosphate based injection molded brick.

Das «additive manufacturing» eröffnet hierbei neue Ansätze. Additiv gefertigte Knochenersatzstrukturen weisen immer noch geometrische Freiheiten in eingeschränkter Masse auf. Dies manifestiert sich durch die typischerweise eher kleinen und einfachen Strukturen. Neben geometrischen Einschränkungen liegen auch noch grössere Herausforderungen in der mechanischen Optimierung additiv gefertigter Strukturen. Bei der Knochenheilung spielt gerade die Strukturmechanik zwischen Knochenersatz und trabekulärem Netzwerk des Knochens eine zentrale Rolle.

Daher wird in diesem Projekt ein bausteinbasierter Ansatz erarbeitet, der im Gegensatz zum herkömmlichen 3D-Druck nicht auf die Geometrie, sondern auf die gezielte Steuerung der mechanischen Eigenschaften eines Knochenersatzes fokussiert. Dabei liegt zunächst die Herstellung und Geometrie kleiner Bausteine im Vordergrund. Ein möglicher Ansatz zur Realisierung kleiner keramischer Bau-

steine liegt im keramischen Spritzguss. Dabei ermöglichen die Sinterbrücken zwischen den Pulverpartikeln den Zusammenhalt des Bausteins. Diese Bausteine werden in einem späteren Schritt entsprechend den Anforderungen des Knochendefekts assembliert und damit zu einer zusammenhängenden Struktur integriert. Der Zusammenhang zwischen dem Bausteindesign und den mechanischen Eigenschaften der zusammengesetzten Struktur wird anschliessend systematisch erforscht.

Skeletal disorders present a major challenge for the health care system of our aging society. A trend has been observed in recent years with the focus for treatment shifting from reconstruction to regeneration of the bone. The use of calcium phosphate (CaP) materials as a synthetic bone substitute is well established in this area. However, the application of CaPs is limited by the current state of manufacturing processes.

Additive manufacturing presents new approaches. However, additively manufactured bone substitutes still have geometric freedom at a limited range, and the produced structures tend to be small and simple. In addition to the geometric constraints, there are even greater challenges with the mechanical optimization of the additively manufactured structures. This is of particular importance because the healing of the bone fracture is controlled to a large extent by the mechanical interplay between the bone substitute material and the trabecular bone network.

In this project, a brick-based approach is developed. The mechanical properties were the main focus, as opposed to the geometric focus of conventional three-dimensional printing. As a first step, the geometry and fabrication of the bricks were investigated. Ceramic injection molding was determined as a potential fabrication method, with sintered bridges providing the structural integrity. In the next step, these bricks will be assembled into an interconnected structure with the geometric layout determined by the requirements of the bone defect. The interplay between the brick design and the mechanical properties of the assembled structure will be systematically investigated subsequently.

## Pulver-Röntgendiffraktion: Eine neue Dienstleistung der RMS Foundation

### X-ray powder diffraction: a new service at RMS Foundation

Synthetische Knochenersatzmaterialien werden heutzutage meist aus Kalziumphosphat-Keramiken (CaP) hergestellt, da diese dem natürlichen Knochenmineral chemisch sehr ähnlich sind. Aus der Vielzahl kristalliner CaP-Phasen sind jedoch nur wenige zur direkten Implantation geeignet. Einige Phasen führen zu starken Änderungen des pH-Wertes oder lösen sich schneller auf als neuer Knochen gebildet werden kann.

Für die Hersteller synthetischer Knochenersatzprodukte ist es deshalb wichtig, CaP-Phasen eindeutig identifizieren und quantifizieren zu können. Chemische Analysen sind dazu aufgrund der chemischen Ähnlichkeit der Phasen ungeeignet. Die Methode der Pulver-Röntgenbeugung (X-Ray Powder Diffraction, XRD) hingegen identifiziert kristalline Phasen anhand der geometrischen Anordnung der Atome in der Kristallstruktur. Selbst chemisch identische Phasen lassen sich somit identifizieren und präzise quantifizieren. Deshalb zählt XRD zu den Standard-Methoden in der Forschung, Entwicklung und Produktion keramischer Werkstoffe.

Mit der Akkreditierung der RMS Foundation nach ISO 17025 Typ C im Jahre 2013 wurde entschieden, XRD als neue akkreditierte Dienstleistung anzubieten. Nach ausgiebiger Evaluation wurde mit dem Bruker D8 Advance ein modulares Gerät mit 30-fachem Probenwechsler, energiedispersivem Linear-detektor sowie zwei unterschiedlichen Proben-bühnen bestellt.

Seit der Installation im Dezember 2014 wurden drei Dienstleistungen mit Hilfe von Referenzmischungen validiert. Diese umfassen die Phasenreinheit von  $\beta$ -TCP (ASTM F 1088, angelehnt an ISO 13175-3 und ISO 13779-3) und CDHA-Knochenersatzmaterialien (eigenes Verfahren) sowie die Bestimmung des Ca:P-Verhältnisses (angelehnt an ISO 13175-3 und ISO 13779-3). Seit Juni 2015 stehen diese Dienstleistungen Kunden der RMS zur Verfügung.

Nowadays most synthetic bone graft substitute materials are composed of calcium phosphate (CaP) ceramics due to their chemical similarity to bone mineral. However, only a few of the numerous CaP phases are suitable for direct implantation. Others result in strong local pH changes or dissolve faster than new bone forms.

Unambiguous identification and quantification of CaP phases is thus of the utmost importance for producers of synthetic bone graft substitute materials. Chemical analysis techniques are of limited value due to the minute differences in chemical compositions among CaP phases. X-ray powder diffraction (XRD), on the other hand, is sensitive to the geometric arrangement of atoms in the crystal structure. It thus allows identification and precise quantification of even chemically identical crystalline phases (polymorphs). XRD is a standard technique in the research, development, and production of ceramic materials.

After being accredited according to ISO 17025 Type C in 2013 it was decided to offer powder XRD as a new accredited service at RMS Foundation. It was decided to acquire the modular Bruker D8 Advance with a 30-position sample changer, energy dispersive linear detector, and two sample stages for reflective and capillary configurations.

Since the installation in December 2014, three procedures have been validated using reference mixtures: The phase purity of  $\beta$ -TCP (according to ASTM F 1088, based on ISO 13175-3 and ISO 13779-3) and CDHA bone graft substitutes (own method), and quantification of the molar Ca:P ratio of CaP phase mixtures (based on ISO 13175-3 and ISO 13779-3). All three services were made available to RMS' customers in June 2015.

N. Döbelin  
J. Glatthard  
P. Michel



Abbildungen:  
Bruker D8 Advance der RMS Foundation mit einem Diffraktogramm einer Probe, welche die drei Phasen  $\beta$ -TCP (blau), Hydroxylapatit (rot) und CaO (grün) enthält.

Figures:  
RMS Foundation's Bruker D8 Advance with a diffraction pattern of a sample containing  $\beta$ -TCP (blue), hydroxyapatite (red) and CaO (green).

## Genauere Messung von Kalzium- und Phosphorkonzentrationen mit ICP-MS Precise measurement of calcium and phosphorus concentrations by ICP-MS

C. Stähli  
D. Pasche  
M. Bohner  
B. Andreatta

Röntgendiffraktion (XRD) ermöglicht eine genaue Untersuchung der kristallinen Phasen von Knochenersatzmaterialien aus Kalziumphosphat (CaP), liefert aber keine direkten Ergebnisse der chemischen Zusammensetzung. Mit induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) kann eine Vielzahl von chemischen Elementen quantifiziert werden. Hierfür werden CaP-Proben in Säuren aufgelöst, in das Gerät eingeführt und analysiert. Dabei können Verunreinigungen (z. B. Magnesium) und Spuren von Schwermetallen quantifiziert werden (erforderlich nach ISO 13175-3). Ausserdem kann die Freisetzung von Ionen während der

schiedenen Phasen, wurden die Messungen des Ca/P-Verhältnisses per ICP-MS verglichen mit der Phasenquantifizierung mittels XRD. Die beiden Verfahren zeigten eine hohe Übereinstimmung (Differenz < 4 %), wobei jedoch die ICP-MS-Werte systematisch tiefer als die XRD-Werte lagen. Diese systematische Abweichung wird zurzeit untersucht, mit dem Ziel, die neue ICP-MS-Kalibriermethode vollumfänglich zu validieren.

X-ray diffraction (XRD) is a powerful tool to examine crystalline phases of calcium phosphate (CaP) bone substitutes, but provides no direct information on the chemical composition. In contrast, inductively coupled plasma-mass spectroscopy (ICP-MS) allows the quantification of a large number of chemical elements. For this method, CaPs are dissolved in acidic solutions which are then introduced and analyzed in the instrument. Thereby, we can quantify contaminants (e.g. magnesium) or screen for traces of heavy metals (required according to ISO 13175-3). Furthermore, ion release during CaP dissolution can be examined, which is of interest for regulatory purposes (ISO 10993-14).

ICP-MS measurements are calibrated with certified reference solutions and exhibit a suitable precision in most cases. However, due to fluctuations of the calibration over time, the precision is not sufficient for an accurate characterization of CaPs. Therefore, a calibration method was developed where calcium and phosphorus values are continuously corrected based on repeatedly measured reference solutions. This strategy significantly improved the measurement stability. In a series of chemically pure CaP materials made up of different phases, the Ca/P ratios measured by ICP-MS were compared to those determined from phase quantification by XRD. The two techniques showed a good agreement (difference < 4 %), although ICP-MS values were systematically lower than XRD values. Ongoing work is investigating the origin of this systematic difference and aims to provide a full validation of the new ICP-MS calibration method.

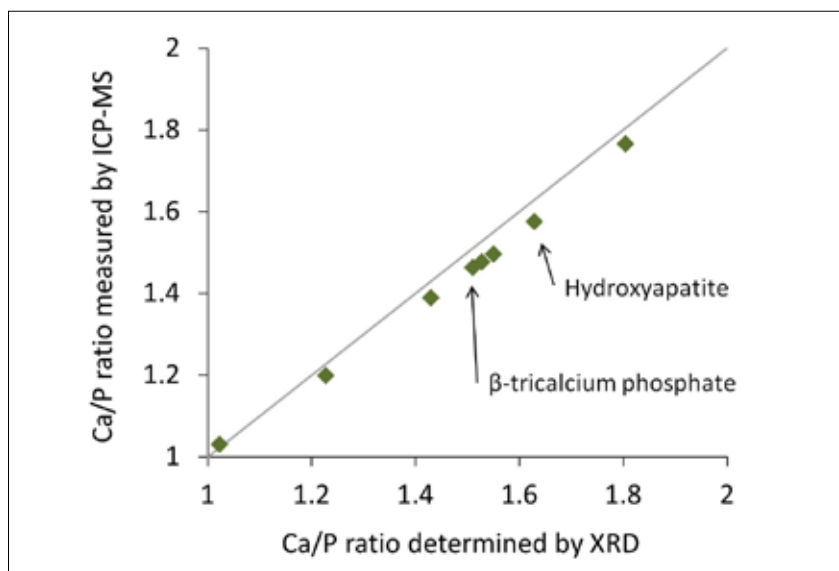


Abbildung:  
Korrelation zwischen den durch ICP-MS und XRD gemessenen molaren Ca/P-Verhältnissen in einer Reihe von CaP-Materialien bestehend aus verschiedenen Phasen, inklusive  $\beta$ -Trikalziumphosphat und Hydroxyapatit (Messvariationen waren kleiner als 1.5 %).

Figure:  
Correlation between the Ca/P molar ratios measured by ICP-MS and XRD in a series of CaP materials made up of different phases including  $\beta$ -tricalcium phosphate and hydroxyapatite (measurement variations were below 1.5 %).

Auflösung von CaP-Materialien untersucht werden, was aus regulatorischen Gründen (ISO 10993-14) relevant ist.

ICP-MS-Messungen werden mit zertifizierten Referenzlösungen kalibriert und weisen eine in den meisten Fällen ausreichende Genauigkeit auf. Wegen einer gewissen Instabilität der Kalibrierung ist die Genauigkeit jedoch ungenügend für eine präzise Charakterisierung von CaP-Materialien. Deshalb wurde eine Kalibriermethode entwickelt, bei welcher Kalzium- und Phosphor-Werte anhand von verschiedenen, wiederholt gemessenen Referenzlösungen laufend korrigiert werden. Dieses Verfahren verbesserte die Messstabilität deutlich. In einer Reihe von chemisch reinen CaP-Materialien, bestehend aus ver-

## Wasserstoff-substituiertes $\beta$ -Trikalziumphosphat Hydrogen-substituted $\beta$ -tricalcium phosphate

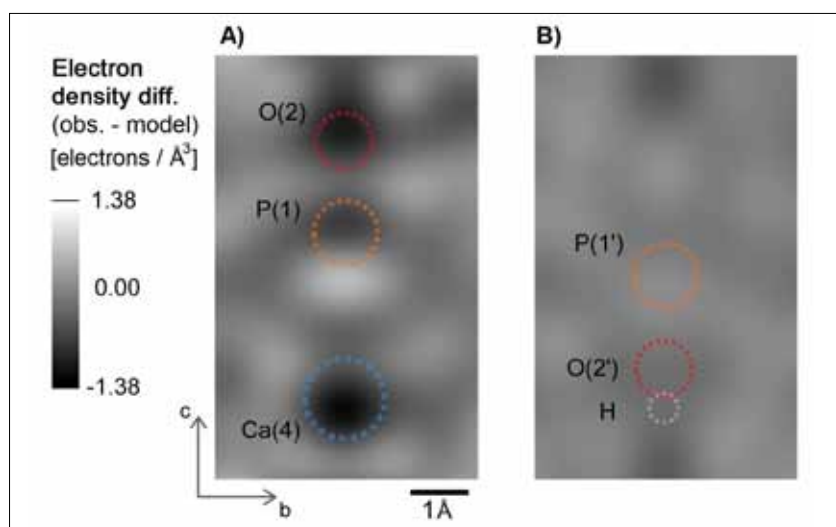
$\beta$ -Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP) wird als Knochenersatzmaterial nach der Implantation langsam abgebaut und durch natürlichen Knochen ersetzt. Die meisten klinisch verwendeten Kalziumphosphate werden durch Sintern bei hoher Temperatur ( $> 1000\text{ }^\circ\text{C}$ ) hergestellt. Nasschemische Synthesemethoden hingegen ermöglichen es, vielfältige Geometrien im Mikro- oder Nanometerbereich zu erzeugen. Deshalb beschäftigt sich die RMS mit der Ausfällung von  $\beta$ -TCP aus Ethylenglykol-Lösungen. Damit können flache, mikrometrische Plättchen hergestellt werden, die in Keramik-Polymer-Kompositen für Knochenersatzmaterialien mit hoher Zähigkeit Verwendung finden könnten.

Wir entdeckten, dass die Kristallstruktur der Plättchen schlecht mit der normalen  $\beta$ -TCP-Struktur übereinstimmt. Da die Kristallstruktur wichtige Eigenschaften, wie z. B. die biologische Abbaurate, beeinflusst, wurde diese Besonderheit genauer untersucht. Mit Röntgendiffraktionsanalyse wurden die Atompositionen (erkennbar durch die Elektronendichte) räumlich dargestellt, um ein mit der beobachteten Struktur möglichst gut übereinstimmendes Kristallmodell zu finden. Zwischen der Plättchenstruktur und dem normalen  $\beta$ -TCP-Kristallmodell wurden grosse Elektronendichtedifferenzen beobachtet, die auf teilweise leere kristallographische Sauerstoff- und Kalziumpositionen (O(2) und Ca(4)) hinwiesen (Abb. A). Entsprechend wurde ein neues Modell erstellt, bei dem unter anderem Ca-Atome durch Wasserstoff (H) ersetzt wurden (Abb. B). Dieses Modell stimmte viel besser mit der Plättchenstruktur überein und wies nur kleinste Elektronendichtedifferenzen auf. Deshalb können wir daraus schliessen, dass die Plättchen aus einer bisher unbekanntem, wasserstoffhaltigen  $\beta$ -TCP-Struktur bestehen. Ein zukünftiges Ziel ist es, zu untersuchen, ob diese Struktur schneller resorbiert wird als das bekannte, bei hoher Temperatur hergestellte  $\beta$ -TCP.

$\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) is a bone graft substitute material that is slowly resorbed and replaced by natural bone after implantation. While most clinically used cal-

cium phosphates are manufactured by sintering at high temperature ( $> 1000^\circ\text{C}$ ), synthesis through wet-chemical methods provides nano-scaled and versatile geometries. RMS focuses on the precipitation of  $\beta$ -TCP from ethylene glycol solutions. This method yields flat sub-micrometric platelets which may be used in ceramic-polymer composites for bone substitutes with improved toughness.

We discovered that the crystal structure of the platelets differed from the normal  $\beta$ -TCP structure. Since the crystal structure will affect important properties such as the bioresorbability, this particularity was examined in detail. Based on x-ray diffraction analysis, atom positions (revealed through spatial electron densities) were visualized in order to find a crystal model which best describes the observed



structure. Large electron density differences were observed between the platelet structure and the normal  $\beta$ -TCP crystal model, which indicated partly empty oxygen and calcium (O(2) and Ca(4)) crystallographic positions (Fig. A). Therefore, a new model was established where, amongst others, Ca atoms were substituted with hydrogen (H) (Fig. B). This model agreed much better with the platelet structure and led to only marginal electron density differences. These findings imply that the platelets are composed of a previously unknown, hydrogen-containing  $\beta$ -TCP structure. Future studies will examine whether this structure is more resorbable than the clinically known  $\beta$ -TCP produced at high temperature.

C. Stähli  
N. Döbelin  
M. Böhner  
L. Galea  
J. Thüning

Abbildung:  
Die Elektronendichtedifferenz zwischen der in den Plättchen beobachteten Struktur und (A) dem normalen  $\beta$ -TCP-Kristallmodell respektive (B) einem Modell, bei dem Kalzium (Ca) teilweise durch Wasserstoff (H) ersetzt wurde (P: Phosphor).

Figure:  
Electron density difference between the structure observed in the platelets and (A) the normal  $\beta$ -TCP crystal model, or (B) a model, where calcium (Ca) was partly substituted with hydrogen (H) (P: phosphorus).

## Optimiertes Design für Knochenersatzmaterialien

### Optimized design for bone graft substitutes

M. Bohner  
N. Döbelin  
L. Galea  
P. Michel

in collaboration with  
G. Baroud, Biomechanics  
Laboratory, Dépt. de génie  
mécanique, Université de  
Sherbrooke, Canada

Durch Krankheiten und Unfälle verursachte Knochendefekte können mit  $\beta$ -Trikalziumphosphat ( $\beta$ -TCP)-Blöcken und -Granulaten gefüllt werden. Nach der Implantation wird  $\beta$ -TCP degradiert und neuer Knochen gebildet, wobei die Heilung relativ langsam erfolgt. Eine Vielzahl von Forschungsgruppen haben versucht, die Heilungsrate zu beschleunigen, um grössere Knochendefekte behandeln zu können, zum Beispiel indem die Morphologie der  $\beta$ -TCP-Granulate oder -Blöcke variiert wurde. Es ist jedoch immer noch unklar, wie die  $\beta$ -TCP-Knochenersatzmaterialien strukturiert werden sollten.

2005 schlugen die RMS und die Gruppe von Prof. Baroud an der Universität de Sherbrooke (Canada) einen neuen Ansatz vor, um wesentliche Designparameter zu identifizieren. Die beiden Gruppen beschlossen, lokale Veränderungen während des Einwachsens

zehn Jahren Arbeit sind nun neue Methoden entwickelt, welche auch die Detektion von 2D-Histologieschnitten in 3D-Mikrocomputertomografie-Bildern ermöglichen. Auch wurden neue Einblicke in den Knochenheilungsprozess gewonnen. Beispielsweise wurde die besondere Bedeutung von 1 bis 10  $\mu$ m grossen Poren aufgezeigt. Es wird vermutet, dass diese Studie zur Konzeption von  $\beta$ -TCP-Materialien mit verbessertem Heilungspotenzial beitragen kann.

Bone defects resulting from diseases or accidents can be filled with  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) granules and blocks. Once implanted,  $\beta$ -TCP is degraded and replaced by new bone. However healing is relatively slow. Numerous research groups have tried to speed up the healing rate in order to address bigger bone defects, for example by changing the morphology of the  $\beta$ -TCP granules or blocks. However, it is still not clear how  $\beta$ -TCP bone graft substitutes should be structured.

In 2005, RMS and the team of Prof Baroud at the Université de Sherbrooke (Canada) proposed a new approach to identify key design parameters for  $\beta$ -TCP. The two teams decided to observe local changes that occurred during bone ingrowth. To achieve this goal, 3D images of the  $\beta$ -TCP cylinders were made prior to and at various points of time after implantation using micro-computing tomography (mCT). Then, the images were aligned and superimposed to retrieve relevant information such as the location of resorption or bone formation.

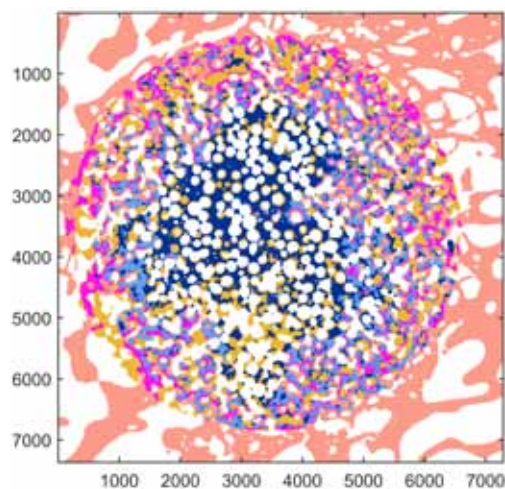
It has been the aim of the collaboration to produce the tools necessary for image alignment, data extraction and analysis. After more than 10 years of effort, new tools have been developed which allow the detection of 2D histological sections in 3D mCT. Also, new insights of the bone healing process have been gathered. For example, the importance of 1-10  $\mu$ m large pores has been demonstrated. Once completed, the study should facilitate the design of  $\beta$ -TCP materials with improved healing potential.

#### Abbildung:

Darstellung des Abgleiches von 3D-Bildern zylindrischer  $\beta$ -TCP Knochenersatzmaterialien (Durchmesser: 8 mm) vor und 6 Wochen nach Implantation. Massstab: 1000 = 1.25 mm. Dunkelblau: knochenfreies  $\beta$ -TCP; hellblau: mit Knochen gefülltes  $\beta$ -TCP; Pink: Zonen, wo  $\beta$ -TCP durch Knochen ersetzt wurde; Gelb: Zonen, wo  $\beta$ -TCP resorbiert, aber nicht durch Knochen ersetzt wurde; Rosa: Knochen; Weiss: Markregion.

#### Figure:

Image showing the result of the comparison between 3D images of cylindrical  $\beta$ -TCP bone substitutes (diameter: 8 mm) made prior to and 6 weeks after implantation. Scale: 1000 = 1.25 mm. Dark blue:  $\beta$ -TCP free of bone; light blue: zones where  $\beta$ -TCP was filled with bone; pink: zones where  $\beta$ -TCP was replaced by bone; yellow: zones where  $\beta$ -TCP was resorbed and not replaced by bone; rose: bone; white: marrow space.



des Knochens zu verfolgen. Zu diesem Zweck wurden 3D-Bilder von  $\beta$ -TCP-Zylindern vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Implantation mittels Mikrocomputertomografie generiert. Danach wurden die Bilder ausgerichtet und überlagert, um relevante Informationen zu extrahieren, wie zum Beispiel die Lokalisierung von Resorption und Knochenbildung.

Ziel der Zusammenarbeit war es, Methoden für die Bildausrichtung, die Datenextraktion und -analyse zu entwickeln. Nach mehr als

## Knochenbildung in keramischen Mikroporen

### Bone formation in ceramic micropores

Bei einem der häufigsten klinischen Eingriffe in der Knochenchirurgie wird Knochen vom Beckenkamm des Patienten entnommen und in den zu behandelnden Knochendefekt eingesetzt. Trotz klinischem Erfolg bringt dieses Verfahren beträchtliche Nachteile mit sich, wie ein erhöhtes Infektionsrisiko und das Auftreten von Schmerzen noch Jahre nach dem Eingriff.

Bei Verwendung synthetischer Kalziumphosphatmaterialien als Knochenersatzsubstanz ist die Struktur dieser Materialien von zentraler Bedeutung, insbesondere um ein schnelles Einwachsen des Knochens zu gewährleisten. Zahlreiche Studien zeigten auf, dass ideale Knochenersatzmaterialien porös sein müssen und untereinander verbundene Poren mit einem Verbindungsdurchmesser von mindestens 100 µm aufweisen sollten. Dieses Paradigma wurde in den letzten 10 Jahren von mehreren Forschungsgruppen angefochten, welche eine Knochenbildung in Poren kleiner als 100 µm für möglich halten.

In Studien an Schafen wurde der Zusammenhang zwischen der Struktur von  $\beta$ -Trikalziumphosphat-( $\beta$ -TCP)-Zylindern und der biologischen Reaktion untersucht. Daten dieser Studien sollten zeigen, ob und wann Knochen in Poren kleiner als 100 µm gebildet wird.

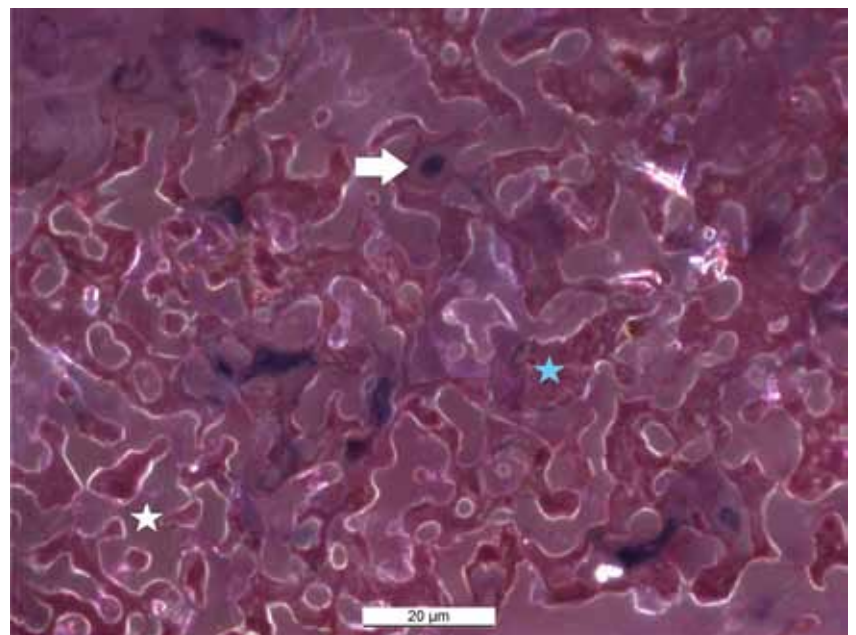
Der Befund war, dass alle Komponenten des Knochens, nämlich Kollagenfasern, Zellen und Kalziumphosphat-Mineralien, in Poren kleiner als 100 µm gefunden wurden. Ausserdem scheint dieser Knochen nicht bloss ein Gewebe zu sein, sondern ein funktionelles Organ inklusive Zellverbindungen, die sogenannten Kanalikuli. Diese Resultate unterstützen die Hypothese, dass sich Knochen in Poren kleiner als 100 µm bilden kann.

One of the most common clinical procedures in bone repair includes the extraction and transfer of bone from the iliac crest of the patient into the bone defect that needs to be healed. Despite good clinical success, this procedure bears some disadvantages, such as an increased risk of infection and the oc-

currence of pain at the bone extraction site years after the procedure.

When using synthetic calcium phosphate materials as bone graft substitutes, the design of such materials is considered to be of paramount importance for the clinical success, in particular to ensure fast bone ingrowth.

Numerous studies have shown that ideal bone graft substitutes should be porous, and that the pores should be interconnected with



an interconnection diameter larger than 100 µm. This paradigm has been questioned by various research groups in the past 10 years, claiming that bone may form in pores as small as 100 µm.

Sheep studies were performed to look at the link between the structure of  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) cylinders and their biological response. Data collected in these studies was analyzed to detect whether and when bone forms in pores smaller than 100 µm. It was found that all the components of bone can be found within pores smaller than 100 µm, namely collagen fibers, cells, and calcium phosphate minerals. Moreover, this bone is not solely a tissue, but appears to be a functional organ characterized by the presence of cell interconnections, the so-called canaliculi. These results support the hypothesis that bone can form in pores smaller than 100 µm.

M. Bohner  
N. Döbelin  
L. Galea  
P. Michel  
J. Sague  
A. Lau

Abbildung:  
Details der histologischen Schnitte von  $\beta$ -TCP-Knochenersatzmaterialien zeigen eine Vielzahl von Zellen (blau; eine Zelle mit Pfeil gekennzeichnet) innerhalb einer Keramik (gräulich; weisser Stern), die mit Knochen gefüllt ist (pink; blauer Stern).  
Färbung: Methylenblau und basisches Fuchsin.

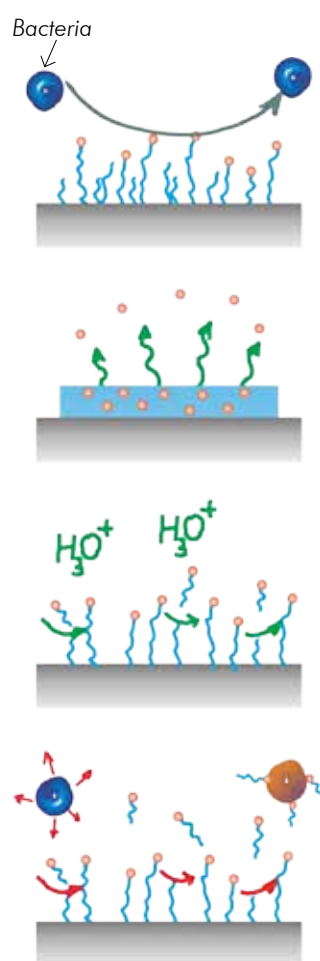
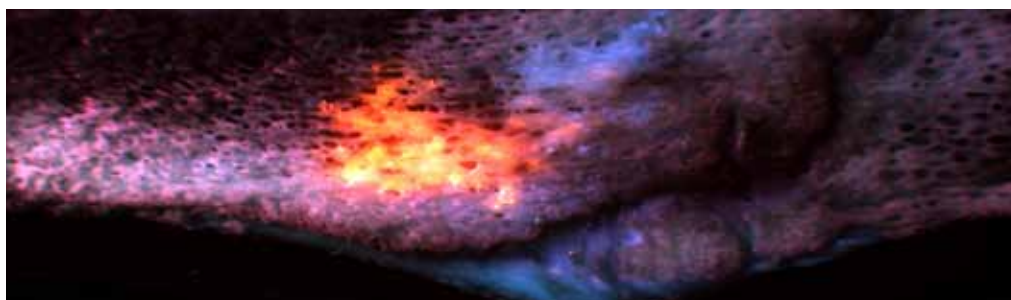
Figure:  
Details of histological sections of a  $\beta$ -TCP bone graft substitute showing the presence of many cells (blue color; one cell shown with an arrow) within a porous ceramic (greyish color; white star) filled with bone (pink color, shown with a blue star).  
Stain: methylene blue and basic fuchsin.

## COST TD1305 «iPROMEDAI»: Reduktion von implantat-assoziierten Infektionen

### COST TD1305 «iPROMEDAI»: Reduction of implant associated infections

R. Luginbühl

in collaboration with  
M. Textor, Professor emeritus,  
ETH Zürich



Abbildungen:

Oben rechts: Simulation eines Biofilms in Knochen.

Unten links: Schematische Darstellung von unterschiedlichen antimikrobiellen Konzepten.

Figures:

Top right: Simulation of a biofilm in bone.

Bottom left: Depiction of various schemes for antimicrobial materials.

Millionen Menschen profitieren heute von medizinischen Implantaten, die beeinträchtigte Körperfunktionen übernehmen oder unterstützen. Implantate beinhalten jedoch auch das Risiko, dass sich trotz erfolgreicher Operation eine bakterielle Implantat-Assoziierte Infektion (IAI) ausbildet. Die Ursache liegt nicht in der Verunreinigung der Implantate, sondern in einer erhöhten Anfälligkeit durch eine reduzierte Immunkompetenz.

Je nach Anwendung variiert die Auftretenswahrscheinlichkeit zwischen 1 – 5 % bei orthopädischen Implantaten, bis 100 % bei Kunstherzen. IAI bedingt meist eine intensive Antibiotikatherapie und das Ersetzen des Implantats, was zu einer hohen Belastung des Patienten führt und auch direkte Mehrkosten für das Gesundheitswesen bedeutet. Die Kosten für solche IAI-Revisionseingriffe bei orthopädischen Implantaten betragen in der Schweiz rund 50 – 150 Mio. CHF pro Jahr.

Die RMS hält den Vorsitz in einer COST Action (European Cooperation in Science and Technology) mit dem Thema: «Improved Protection of Medical Devices Against Infection», die sie zusammen mit anderen europäischen Institutionen initiierte.

Das Ziel dieser COST-Aktion ist die Koordination von europäisch und national finanzierten Forschungsaktivitäten durch die Bildung eines internationalen Netzwerkes mit komplementären Disziplinen. Momentan sind mehr als 180 Teilnehmende aus Kliniken, Forschung und Industrie aus ganz Europa beteiligt. Dabei werden in vier Fokusgruppen (Kardiovaskulär, urogenitale Katheter, Orthopädie/Trauma, Dental) neuartiger Konzepte sowie die Translation in eine industrielle und klinische Umgebung diskutiert und getestet.

Millions of people benefit from medical implants that can support or replace body functions. Implants however come with the risk of implant associated infection (IAI) induced by bacteria and biofilms. The origin of this is typically not a bacterial contamination of the packaged device, but the susceptibility of the material in combination with a reduced local immune response after implantation.

The incidence rate is application dependent, with 1 – 5 % for orthopedic devices and up to 100 % for VADs (Ventricular Assist Device). Therapies of IAI include both an intense systemic antibiotic therapy and the replacement of the device. This leads to discomfort for patients and a high economic cost. Revision surgeries due to IAI of orthopedic devices cost 50 – 150 million CHF in Switzerland each year.

The RMS currently holds the Chair of a COST Action (European Cooperation in Science and Technology) entitled «Improved Protection of Medical Devices Against Infection», which was submitted together with leading European institutions.

The aim of the COST Action is to coordinate European and national research activities by networking in complementary disciplines. It includes more than 180 participants, from academia, clinics and industry. Among others this includes four focus groups on cardiovascular, urinary catheter, orthopedic/trauma, and dental devices which define test strategies for novel materials and discuss and conduct standard approaches for the translation of the materials to industry and clinics.

## Analyse der Aufbereitung von wiederverwendbaren Medizinprodukten

### Testing the reprocessing of reusable medical products

Viele Medizinprodukte sind für den mehrfachen Gebrauch bestimmt und bilden eine Produktklasse. Dazu gehören zum Beispiel chirurgische Instrumente, Trauma-Sets oder aber Patientenprodukte wie Kontaktlinsen oder Hörgeräte. Solche Produkte müssen durch den Benutzer nach Gebrauch wiederaufbereitet werden. Deshalb sind Hersteller verpflichtet, den Produkten einen Beipackzettel mit einer exakten Anleitung zur Wiederaufbereitung beizulegen, welche Schritte, wie Reinigung, Desinfektion, Sterilisation, Unterhalt und Pflege oder aber Lagerung beschreibt. Die genauen Anforderungen werden im Leitfaden ISO 17644 (2004) oder im FDA-Dokument zur Wiederaufbereitung von Medizinprodukten im Gesundheitswesen (2015) beschrieben.

Die RMS führt gezielt Untersuchungen und Validierungen zur Wiederaufbereitung von solchen Produkten durch. Für den Bereich der chirurgischen Instrumente werden Proben gezielt mit Blutersatz angesmutzt und dann gemäss Protokoll der Hersteller einer Reinigung und Desinfektion unterzogen, um die Reinigbarkeit zu prüfen.

Restverschmutzungen, wie Proteine oder organische und anorganische Rückstände der Prozesschemie, werden extrahiert und quantifiziert. Die Resultate werden in Berichten zusammengefasst, die als Grundlage für die Erstellung von Beipackzetteln und Wiederaufbereitungsanweisungen oder für Behörden als Nachweis zur Wiederaufbereitung dienen.

Many medical devices are designed to be reusable. This class of products includes surgical instruments and trauma sets, or patient products like contact lenses and hearing aids. These so-called «reusable medical devices» require reprocessing by the user after each use and prior to subsequent patient use. Manufacturers are required to provide a validated guidance document to the users describing steps like cleaning, disinfection, sterilization, maintenance and care, or storage. The detailed requirements are described among others in the standard ISO 17664

(2004) or the FDA Guidance document on Reprocessing Medical Devices in Health Care Settings (2015).

RMS carries out investigations and validations to test the reprocessing of these products. For example surgical instruments are contaminated with precise amounts of blood substitute,



and then cleaned and disinfected according to manufacturer's protocols or standard cleaning method.

Residues such as proteins or organic and inorganic components from process chemistry are extracted and quantified. The results are presented in reports which can be used as basis for the compilation of packing inserts and reprocessing guides, or they can serve as proof of the re-cleanable and re-processability of the product to the notified bodies and health administrations.

R. Luginbühl  
B. Andreatta

Abbildungen:  
Oben: Beispiel von angesmutzten chirurgischen Instrumenten (hier Blutersatz) vor der RDG-Reinigung  
Unten: BCA Assay für Proteinanalyse.

Figures:  
Top: Example of soiled surgical instruments (here with blood substitute) before cleaning.  
Bottom: BCA assay for protein analysis.

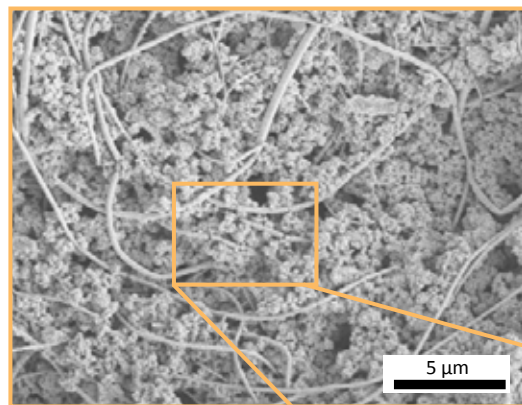


## Herstellung von elektrogenesponnenen PLLA-Stapelfasern Fabrication of PLLA staple electrospun fibres

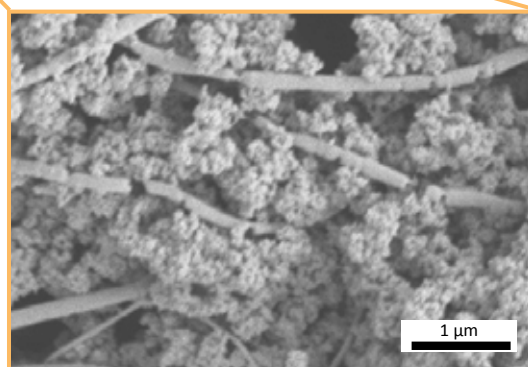
E. Mulky  
R. Luginbühl

in collaboration with  
G. Yazgan, G. Fortunato,  
K. Maniura,  
Empa, St. Gallen

Kalziumphosphat (CaP) basierende Knochenzemente weisen eine geringe Druckfestigkeit auf. Es wird vermutet, dass diese Eigenschaft durch Einbringen eines Nanofaseranteils verbessert werden kann. «Electrospinning» ist für die Herstellung von Nanofasern die Technologie der Wahl. Um eine homogene Verteilung der Fasern in der Matrix zu erhalten, müssen diese Fasern relativ kurz sein (sog. Stapelfasern). Fasern aus dem «Electrospinning»-Prozess sind jedoch nicht lose und kurz, sondern endlos in einer Art Flies vorliegend. Daher wurde ein nachgestellter Prozess entwickelt, der mit Hilfe von Nanopartikeln und Ultraschall die Fasern auseinander löst und kürzt.



Für die Versuche wurde Poly-L-Milchsäure (PLLA) mittels «Electrospinning» aus einer organischen Phase zu Fasern mit einem mittleren Durchmesser von 250 nm versponnen. Dieses Fasernetz wurde nachfolgend bei tiefen Temperaturen mit CaP-Nanopartikeln vermischt und beschallt, um PLLA-



Stapelfasern zu erhalten. Die Einflüsse des Dispersionsmediums wie auch der Prozessparameter (Temperatur, Zeit, Mengenverhältnis der Partikel und Fasern) wurden untersucht. Es zeigte sich, dass Hexan ein ideales Dispersionsmedium darstellt und PLLA-Stapelfasern mit einer mittleren Länge von 45  $\mu\text{m}$  hergestellt werden können. Das Faser-Nanopartikel-Gemisch konnte danach zu einem CaP-Zement verarbeitet werden.

Der daraus hergestellte ausgehärtete Knochenzement weist eine homogene Durchmischung mit Nanofasern auf. Dabei wurde bei einem Faseranteil von 5 Vol.-% ein Kompositmaterial erhalten, das im Vergleich zur unverstärkten Kontrolle eine 90 % höhere Druckfestigkeit aufweist.

Calcium phosphate (CaP) based bone cements used as bone void fillers exhibit a low fracture toughness. It was hypothesized that this mechanical property might be improved by adding a nanofiber fraction to the CaP matrix. Electrospinning is the technology of choice for producing such a small diameter fibers. In order to achieve a homogenous fiber distribution in the composite material, short staple fibers have to be engineered. However, the electrospinning technology does not yield short and loose fibers, but a mesh of long entangled fibers. Therefore, the fiber meshes had to be post processed which was achieved with a novel approach using nanoparticle assisted ultra-sonication.

In particular, poly-L-lactic acid (PLLA) was electrospun from organic solvent mixtures, yielding fibers with a mean diameter of 250 nm. Subsequently, the fibers were sonicated at low temperatures in the presence of calcium phosphate nanoparticles in order to obtain PLLA staple fibers. The influences of the dispersion medium and the sonication process parameters (temperature, time, proportion of particles and fibers) were investigated. Hexane was identified as an optimal dispersion medium and that processing yielded PLLA staple fibers of approximately 45  $\mu\text{m}$  length. The fiber-nanoparticle mixture could then be processed into a CaP cement.

The resulting set bone void filler was a homogeneous fiber reinforced composite material. A completely cured composite with a 5 vol% fiber fraction, exhibited a 90 % increased compressive strength as compared to the non-reinforced controls.

## Publikationen Publications

### 2014

- Eschbach L.; Service marketing in a materials testing lab. In: Systemics – Viable Solutions for Complex Challenges. Ninck A., Bürki L., Hungerbühler R., Mühlemann H. (Eds.), Heuris Publishing, pp.193-200, 2014.
- Fernández-Ronco M. P., Kluge J., Krieg J., Rodríguez-Rojo S., Andreatta B., Luginbuehl R., Mazzotti M., Sague J.; Improving the wear resistance of UHMWPE implants by in situ precipitation of hyaluronic acid using supercritical fluid technology. *The Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 95, pp. 204-213, 2014.
- Galea L., Bohner M., Thuerling J., Ring T. A., Graule T., Aneziris C. G.; Synthesis of biodegradable ceramic platelets for reinforcement of composite bone substitutes: a kinetic study. *Acta Biomaterialia*, 10:3922-30, 2014.
- Gasser B. (Ed.); Engagement in zweiter Generation: Robert Mathys. ISBN 978-3-906 124-11-7, RMS Foundation Bettlach, 2014:
  - > Bigolin F. und Gasser B.; Eine Übersicht über ausgewählte Laboraktivitäten des jungen Robert Mathys, pp. 35-44.
  - > Bohner M.; Architektur und In-vivo-Verhalten von  $\beta$ -Tricalciumphosphat-Gerüsten, pp. 181-190.
  - > Butscher A.; Printspiration: die dritte Dimension zwischen Wissenschaft und Engineering, pp. 199-210.
  - > Eschbach L.; Bildartefakte von metallischen Implantaten bei der Magnetresonanztomographie, pp. 153-160.
  - > Gasser B.; Vorwort, pp. 6-8, und Lebenslauf, Publikationsliste und Patentliste, pp. 211-216.
  - > Luginbühl R.; Totale Arthroplastik – Quo vadis oder wandert die Produktion von der Werkstatt in den Reinraum?, pp.171-180.
- Heuberger R., Wahl P., Krieg J., Gautier E.; Low *in vitro* third-body wear on total hip prostheses induced by calcium sulphate used for local antibiotic therapy. *Eur Cell Mater* 28, pp. 246-257, 2014.
- Lapczynya H., Galea L., Wuest S., Jerban S., Sweedy A., Doebelin N., van Garderen N., Hofmann S., Baroud G., Mueller R., von Rechenberg B., Bohner M.; Effect of grain size and microporosity on the *in vivo* behavior of  $\beta$ -tricalcium phosphate scaffolds. *Eur Cells Mater*, 28:299-319, 2014.
- Mathys Robert junior; Schlossern für die Gesundheit – Die Entwicklung der operativen Frakturversorgung in der Schweiz (Kap. 12.4). In: «Ingenieure bauen die Schweiz – Technikgeschichte aus erster Hand, Band 2», Betschon F., Betschon St., Schlachter W. (Eds.), ISBN 978-303823-912-3, Verlag Neue Zürcher Zeitung, Zürich, S. 417-433, 2014.
- Mulky E., Yazgan G., Maniura-Weber K., Luginbuehl R., Fortunato G., Bühlmann-Popa A.-M.; Fabrication of biopolymer-based staple electrospun fibres for nanocomposite applications by particle-assisted low temperature ultrasonication. *Materials Science and Engineering C*, Vol. 45, pp. 277-286, 2014.
- Tadier S., Galea L., Charbonnier B., Baroud G., Bohner M.; Phase and size separations occurring during the injection of pastes composed of  $\beta$ -tricalcium phosphate powder, glass beads, and aqueous solutions. *Acta Biomaterialia*, 10:2259-2268, 2014.
- Tekari A., Luginbuehl R., Hofstetter W., Egli R.; Chondrocytes expressing intracellular collagen type II enter the cell cycle and co-express collagen type I in monolayer culture. *J Orthop Res*, 32(11): 1503-11, 2014.

### 2015

- Bohner M., Tiainen H., Michel P., Doebelin N.; Design of an inorganic dual-paste apatite cement using cation exchange. *J Mater Sci Mater Med* 26:63, pp. 1-13, 2015.
- Bortel E., Charbonnier B., Heuberger R.; Development of a Synthetic Synovial Fluid for Tribological Testing. *Lubricants*, 3, pp. 664-686, 2015.
- Doebelin N.; Interlaboratory study on the quantification of calcium phosphate phases by Rietveld refinement. *Powder Diffraction* 30(3):231-241, 2015.
- Doebelin N., Kleeberg R.; Profex, a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN. *J Appl Crystal*, 48, pp. 1-8, 2015.
- Galea L., Alexeev D., Bohner M., Doebelin N., Studart A., Aneziris C. G., Graule T.; Textured and hierarchically structured calcium phosphate ceramic blocks through hydrothermal treatment. *Biomaterials* 67:93-103, 2015.
- Simon C. G., Yaszemski M. J., Ratcliffe A., Tomlins P., Luginbuehl R., Tesk J. A.; ASTM international workshop on standards and measurements for tissue engineering scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 103 (5), pp. 949-959, 2015.

## Publikationen aus externen Projekten (EFO) mit RMS-Unterstützung Publications on external projects (EFO) with RMS grant

### 2014

- Arcos D., Boccaccini A., Bohner M., Diez A., Epple M., Gomez-Barrena E., Herrera A., Planell J. A., Rodriguez-Mañas L., Vallet-Regí M.; The relevance of biomaterials to the prevention and treatment of osteoporosis. *Acta Biomaterialia*, 10:1793-1805, 2014.
- Clauss M., Furustrand T., Betissey B., Trampuz A., van Garderen N., Ilchmann Th., Bohner M.; Influence of material properties on staphylococcal biofilm formation. A qualitative and quantitative *in vitro* analysis of five different calcium phosphate bone grafts by microcalorimetry and sonication. *Eur Cells Mater*, 28:39-50, 2014.
- Hartel M. J., Loosli Y., Delfosse D., Diel P., Thali M., Ross S., Kohl S., Egli S.; The influence of tibial morphology on the design of an anatomical tibial baseplate for TKA. *The Knee*, Vol. 21, pp. 415-419, 2014.
- Hofmann S., Stok K. S., Kohler Th., Meinel A. J., Müller R.; Effect of sterilization on structural and material properties of 3-D silk fibroin scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 10:308-317, 2014.
- Hoppe S., Loosli Y., Baumgartner D., Heini P., Benneker L.; Influence of screw augmentation in posterior dynamic and rigid stabilization systems in osteoporotic lumbar vertebrae. *Spine*, Vol. 39, No. 6, pp. E384-E389, 2014.
- Hurlé K., Neubauer J., Bohner M., Doebelin N., Goetz-Neunhoffer F.; Quantitative *in situ* XRD investigation of the hydration of  $\beta$ -TCP powders with variable amounts of amorphous content. *Acta Biomaterialia*, 10:3931-40, 2014.
- Milleret V., Ziogas A., Buzzi S., Heuberger R., Zucker A., Ehrbar M.; Effect of oxide layer modification of CoCr stent alloys on blood activation and endothelial behavior. *Journal of Biomedical Materials Research – Part B Applied Biomaterials*, DOI: 10.1002/jbm.b.33232, 2014.
- Stillner M., Kluk E., Bohner M., Lopez-Heredia M., Müller-Mai C., Struck R., Knabe C.; Bone formation, volume stability, and osteogenic marker expression of  $\beta$ -tricalcium phosphate granules, and putty, bone grafting materials: performance after bilateral sinus floor augmentation in patients. *Biomaterials*, 35:3154-63, 2014.
- Sutka A., Doebelin N.; Study of defects by Rietveld technique and gas response of excess-iron zinc ferrite. *J. Jpn. Soc. Powder Metallurgy*, 61(S1), pp. S81-S84, 2014.
- Wüst S., Godla M. E., Mueller R., Hofmann S.; Tunable hydrogel composite with two-step processing in combination with innovative hardware upgrade for cell-based three-dimensional bioprinting. *Acta Biomaterialia*, 10:630-640, 2014.

### 2015

- Bayon Y., Bohner M., Eglin D., Thérin M., Montali A., Procter P., Fisher J., Richards R. G.; Progressing innovations from the bench to the bed of patients. *ESB 2014, Translational Research Symposium, J Mater Sci Mater Med* 26, pp. 228, 2015.
- Furustrand U., Betrisey B., Bohner M., Ilchmann T., Trampuz A., Clauss M.; Staphylococcal biofilm formation on the surface of three different calcium phosphate bone grafts – A qualitative and quantitative *in vivo* analysis. *J Mater Sci Mater Med* 26, pp. 130, 2015.
- Hurlé K., Neubauer J., Bohner M., Doebelin N., Goetz-Neunhoffer F.; Calorimetric investigations of milled  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP) powders to determine the formation enthalpies of  $\beta$ -TCP and X-ray amorphous tricalcium phosphate. *Acta Biomaterialia* 23:338-346, 2015.
- Imwinkelried T.; Chapter 10: Testing the mechanical properties of surface-modified magnesium and magnesium alloys for biomedical applications. In: *Surface Modification of Magnesium and its Alloys for Biomedical Applications*, Volume 1: Biological Interactions, Mechanical Properties and Testing, edited by Sankara Narayanan T. S., Park I. S. and Lee M. H.; Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Number 89, 2015, Elsevier Ltd., ISBN 978-1-78242-077-4, pp. 311-329, 2015.
- Ito A., Sogo Y., Yamazaki A., Aizawa M., Osaka A., Hayakawa S., Kikuchi M., Yamashita K., Tanaka Y., Tadokoro M., Ohgushi H., de Sena L. A., Buchanan F., Bohner M.; Interlaboratory studies on *in vitro* test methods for estimating *in vivo* resorption of calcium phosphate ceramic. *Acta Biomaterialia* 25:347-55, 2015.
- Šutka A., Millers M., Doebelin N., Pärna R., Vanags M., Maiorov M., Kleperis J., Käambre T., Joost U., Nõmmiste E., Kisand V., Knite M.; Photocatalytic activity of anatase-nickel ferrite heterostructures. *Phys Status Solid, (A) Appl Mater Sci* 212; 796-803, 2015.
- Šutka A., Timusk M., Doebelin N., Pärna R., Visnapuu M., Joost U., Käambre T., Kisand V., Saal K., Knite M.; A straightforward and «green» solvothermal synthesis of Al doped zinc oxide plasmonic nanocrystals and piezoresistive elastomer nanocomposite. *RSC Advance* 5:63846-52, 2015.
- Schaller B., Saulacic N., Imwinkelried T., Beck S., Yang Liu E. W., Gralla J., Nakahara K., Hofstetter W., Iizuka T.; *In vivo* degradation of magnesium plate-screw osteosynthesis implant systems: Soft and hard tissue response in a calvarial model in miniature pigs. *J Cranio Maxill Surg*, doi: 10.1016/j.jcms.2015.12.009, 2015.
- Tekari A., Luginbuehl R., Hofstetter W., Egli R.; Transforming growth factor beta signaling is essential for the autonomous formation of cartilage-like tissue by expanded chondrocytes. *PLoS ONE*, 10 (3), Art. No. e0120857, 2015.
- Tekari A., Luginbuehl R., Hofstetter W., Egli R.; Bovine osteochondral tissues: a questionable model to evaluate mechanical loading *in vitro*. *IEEE Nanobioscience*, 2015.
- Testino A., Pilger F., Lucchini M. A., Quinsaat J. E. Q., Stähli C., Bowen P.; Continuous polyol synthesis of metal and metal oxide nanoparticles using a segmented flow tubular reactor (SFTR). *Molecules* 20:10566-10581, 2015.

Abstracts / Kurzfassungen, präsentiert als Vortrag (V) oder Poster (P)  
 Abstracts presented as lecture (V) or poster (P)

**2014**

- Alexeev D., Andreatta B., Bohner M.; Dissolution of CaCl<sub>2</sub> loaded into beta tricalcium phosphate macroporous blocks. SSB-RM 2014, Basel, Switzerland, (V), 07. – 08.05.2014.
- Bastian J. D., Butscher A., Bigolin G., Zumstein M. A., Nötzli H. P.; Extracortical plate fixation with new plate inserts and cerclage wires for the treatment of periprosthetic hip fractures. SGOT, St. Gallen, Switzerland, (V), 25. – 27.06.2014.
- Bernstein A., Bohner M., Südkamp N. P., May H. O.; Einfluss der mechanischen Beanspruchung auf die Osteointegration einer mikroporösen  $\beta$ -TCP Keramik. DKOU 2014, 1241, Berlin, Germany, (V), 28. – 31.10.2014.
- Butscher A., Bohner M., Hofmann S., Doebelin N., Müller R.; New depowdering-friendly designs for three-dimensional printing of calcium phosphate bone substitutes. Bioceramics 26, Barcelona, Spain, (V), 06. – 08.11.2014.
- Doebelin N., Tiainen H., Irbe Z., Michel P., Bohner M.; Ready-to-use  $\alpha$ -TCP cements based on cationic exchange. GRIBOI 2014, Nantes, France, (P), 05. – 07.05.2014.
- Doebelin N.; Interlaboratory study on calcium phosphate phase quantification by XRD. Bioceramics 26, Barcelona, Spain, (V), 06. – 08.11.2014.
- Galea L., Ojjuva A., Graule Th., Bergström L., Bohner M.; Biodegradable nacre-inspired materials for bone substitution. DGM / Bio-Inspired Materials, Potsdam, Germany, (P), 18. – 21.03.2014.
- Galea L., Studart A., Graule Th., Bohner M.; Bioinspired composites: link between alignment control, platelets content and mechanical properties. ESB 2014, Liverpool, UK, (V), 31.08. – 03.09.2014.
- Gallo M., Tadier S., Meille S., Bohner M., Chevalier J.; Monitoring *in vitro* degradation of calcium phosphate ceramics. CIEC 14, Stuttgart, Germany, (V), 08. – 10.09.2014.
- Gallo M., Tadier S., Meille S., Bohner M., Chevalier J.; *In vitro* degradation of calcium phosphate ceramics and its assessment. E-MRS Fall Meeting 2014, Warsaw, Poland, (V), 15. – 19.11.2014.
- Heuberger R., Wahl P., Krieg J., Gautier E.; *In vitro* analysis of wear on artificial hip joints induced by calcium sulphate used for local antibiotic therapy. SGOT, St. Gallen, Switzerland, (V), 25. – 27.06.2014.
- Hofer B., Bigolin F., Hammentgen M., Stremming H., Zühlke Ch.; Measuring the gas content in HIP components and impurities in the argon- chemical reacted gas used to compacting near net shape parts and castings – presentation of the measuring technique. 11<sup>th</sup> International Conference on Hot Isostatic Pressing, Stockholm, Sweden, (V), 09. – 13.06.2014.
- Luginbuehl R., Egli R., Rösler U., Wipf M.; Literaturstudien in der biologischen Beurteilung nach ISO 10993-1: Vorgehen und Stolpersteine. [MEET THE EXPERT], Technologies – Markets – Trends, Interlaken, Switzerland, (V), 28. – 29.04.2014.
- Luginbuehl R., Textor M.; iPROMEDAI – A national and European initiative to reduce the risk of implant associated infection. [MEET THE EXPERT], Technologies – Markets – Trends, Interlaken, (P), 28. – 29.04.2014.
- Rönn K., Wahl P., Bohner M., Decosterd L., Festa S., Gautier E.; *In vitro* study of new combinations for local antibiotic therapy with calcium sulphate – near-constant release of ceftriaxone offers new treatment options. 15<sup>th</sup> EFORT 2014, London, UK, (P), 04. – 06.06.2014.
- Rönn K., Wahl P., Bohner M., Decosterd L., Festa S., Gautier E.; *In vitro* study of new combinations for local antibiotic therapy with calcium sulphate – near-constant release of ceftriaxone offers new treatment options. SGOT, St. Gallen, Switzerland, (V), 25. – 27.06.2014.
- Rönn K., Wahl P., Bohner M., Decosterd L., Festa S., Gautier E.; *In vitro* Untersuchung neuer Antibiotika-Kombinationen mit Calciumsulphat zur lokalen Behandlung von Knochen- und Gelenksinfekten – die nahezu konstante Freisetzung von Ceftriaxon bietet neue Behandlungsmöglichkeiten. DKOU 2014, Abstract GR17-268, Berlin, Germany, (V), 28. – 31.10.2014.
- Tadier S., Galea L., Charbonnier B., Baroud G., Bohner M.; Separation phenomena occurring during the injection of  $\beta$ -tricalcium phosphate and glass beads aqueous paste. GRIBOI 2014, Nantes, France, (V), 05. – 07.05.2014.
- Thüring J., Galea L., Bohner M., Niederberger M.;  $\beta$ -TCP platelets with high aspect ratio produced in a tubular reactor. SSB-RM 2014, Basel, Switzerland, (P), 07. – 08.05.2014.
- van Garderen N., Michel P., Bohner M.; Influence of the shape of glass beads on the injection properties of  $\beta$ -tricalcium phosphate – glass beads – water pastes. GRIBOI 2014, Nantes, France, (P), 05. – 07.05.2014.
- van Garderen N., Michel P., Bohner M.; Influence of the shape of glass beads on the injection properties of  $\beta$ -tricalcium phosphate – glass beads – water pastes. SSB+RM 2014, Basel, Switzerland, (P), 07. – 08.05.2014.
- Wahl P., Rönn K., Bohner M., Decosterd L., Festa S., Gautier E.; *In vitro* study of new combinations for local antibiotic therapy with calcium sulphate – slow release of ceftriaxone offers new treatment options. 33<sup>rd</sup> EBJS Annual Meeting, Utrecht, Netherlands, (P), 11. – 13.09.2014.

**2015**

- Baroud G., Jerban S., Sweedy A., Bohner M.; Energy dispersive compositional analyses of newly formed bone in micro- and macro-porous resorbable bone substitutes. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Clauss M., Betrisey B., Bohner M., Borens O., Ilchmann T., Furustrand T., Trampuz A.; Staphylococcal biofilm formation on the surface of three different calcium phosphate bone grafts. SGOT, Basel, Switzerland, (P), 24. – 26.06.2015.
- Egli R., Keller I., Luginbuehl R., Hofstetter W.; The transcriptome of expanded articular bovine chondrocytes. Annual Department of Clinical Research Meeting, University of Bern, Switzerland, (P), 4.11.2015.
- Gallo M., Tadier S., Meille S., Bohner M., Boccaccini A., Detsch R., Chevalier J.; Resorption of Calcium Phosphate Bone Substitutes: an *in vitro* study. ESB 2015, Krakow, Poland, (M), 30.08. – 03.11.2015.
- Gallo M., Tadier S., Meille S., Bohner M., Chevalier J.; Assessment of *in vitro* degradation of calcium phosphate bone substitutes. ECERS 14, Toledo, Spain, (M), 21. – 25.06.2015.
- Habib M., Bohner M., Baroud G.; Injectability of calcium phosphate pastes following prolonged milling. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (M), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Sweedy A., Baroud G., Bohner M.; The effect of even/odd correction algorithm on porous space characterization. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Sweedy A., Baroud G., Bohner M.; Fuzzy distance transform (FDT) versus distance transform (DT) applied to different range of pore sizes. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Baroud G., Bohner M.; Isolating connected pores of highly porous  $\beta$ -TCP scaffolds. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Baroud G., Bohner M.; Characterizing accessibility of porous calcium phosphate scaffolds. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (M), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Baroud G., Bohner M.; Error in interconnections of highly porous bone substitutes in low resolution  $\mu$ CT images. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Zhang J., Sweedy A., Baroud G., Bohner M.; Accuracy of subvoxelization versus interpolation algorithms. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Sweedy A., Baroud G., Bohner M.; Pore size sensitivity to gray level thresholding in the segmentation of  $\mu$ CT images. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Jerban S., Sweedy A., Galea L., Baroud G., Bohner M.; Integrated segmentation of histology images to study the microstructural effect of bone substitutes on the biological responses. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Pasche D., Stähli C., Doebelin N., Bohner M.; A method compensating for ICP-MS signal instabilities to accurately determine calcium phosphate. SSB+RM 2015, Lausanne, Switzerland, (P), 09. – 10.06.2015.
- Stähli C., Thüring J., Galea L., Bohner M., Doebelin N.; Calcium deficiency in  $\beta$ -TCP platelets produced in organic media. SSB+RM 2015, Lausanne, Switzerland, (M), 09. – 10.06.2015.
- Sweedy A., Bohner M., van Lenthe G. H., Baroud G.; Pre- and post-implantation alignment of  $\mu$ CT data of  $\beta$ -TCP scaffolds. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (M), 18. – 20.05.2015.
- Sweedy A., Jerban S., Bohner M., van Lenthe G. H., Baroud G.; Detection of bosonic phase in  $\beta$ -TCP scaffolds based on  $\mu$ CT data. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Sweedy A., Bohner M., van Lenthe G. H., Baroud G.; Refining algorithm to better segment edges in low-resolutions scans of resorbable substitutes. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Sweedy A., Bohner M., van Lenthe G. H., Baroud G.; Segmenting  $\mu$ CT data of *in vivo*  $\beta$ -TCP scaffolds using active contours algorithm. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Sweedy A., Jerban S., Bohner M., van Lenthe G. H., Baroud G.; Edge-preserving anisotropic diffusion versus Gaussian filtering for noise reduction in medical images. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Sweedy A., Bohner M., van Lenthe G. H., Baroud G.; Validation of segmentation and alignment algorithm for  $\mu$ CT data of bone substitute. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.
- Tekari A., Luginbuehl R., Schmid V., Hofstetter W., Egli R., Justiz J.; A physiological bioreactor system to simulate *in vivo* conditions. ESBM, University of Bern, Switzerland, (P), 2015.
- Thüring J., Stähli C., Galea L., Doebelin N., Bohner M.; Production of  $\beta$ -TCP platelets with controllable geometry in organic media. GRIBOI 2015, Toronto, Canada, (P), 18. – 20.05.2015.

## Eingeladene Vorträge (ohne Kurzfassung)

### Invited talks (without abstracts)

#### 2014

- Butscher A.; Möglichkeiten und Grenzen des pulverbettbasierten dreidimensionalen Drucks von Calciumphosphat-Strukturen. 14. Sitzung des Arbeitskreises Biokeramik, Universitätsklinikum Aachen, Deutschland, 21.11.2014.
- Eschbach L.; Schadenuntersuchung an einer gebrochenen chirurgischen Schere. SVMT-Fachgruppe «Metallkunde», Emmenbrücke, Schweiz, 17.09.2014.
- Gasser B.; Die RMS – ihre Forschungstätigkeiten und Zusammenarbeiten mit der ETH Zürich. Gastvorlesung «Biomechanik IV» FS14 (Dr. H. Gerber), ETH Zürich-Hönggerberg, Schweiz, 15.04.2014.
- Gasser B.; Hidden Champions. Abendveranstaltung der «Kiwanis Wasseramt-Kriegstetten», RMS Foundation, Bettlach, Schweiz, 28.04.2014.
- Heuberger R.; Materialien in der Medizintechnik. Basiskurs Knieendoprothetik für Assistenzärzte, Mathys AG, Bettlach, Schweiz, 16.05.2014.
- Heuberger R.; Sauberkeit von Implantaten. Workshop «Oberflächenanalytik», organisiert von Gloor Instrumente AG und NTN – Innovative Surfaces, ETH Zürich, Schweiz, 02.09.2014.
- Loeffel O.; Exemples d'application: contrôle de propreté d'implants médicaux. Workshop «Analyses de Surface», organisiert von Gloor Instrumente AG und NTN – Innovative Surfaces, EPF Lausanne, Suisse, 04.09.2014.
- Luginbuehl R.; Verhinderung von Biofilmen auf Oberflächen: Implantat-assoziierte Infektionen – ein Drama in vier Akten. SVMT-Jahrestagung, Bülach, Schweiz, 02.04.2014.
- Luginbuehl R.; Oberflächen Modifikation als Schlüssel zur Verhinderung von Biofilmen auf Implantaten? Workshop on New approaches to germ-inhibiting surfaces, NTN – Innovative Surfaces, Bern, Schweiz, 30.06.2014.
- Luginbuehl R.; Bacteria and implants: when history meets the present for the future. Swiss Biofilm Workshop, Empa, St.Gallen, Switzerland, 05.11.2014.
- Sague J.; Additive Rückstände auf Bauteilen: Warum treten diese plötzlich auf und verursachen oft Probleme? KATZ-Forum medical über «Additive und ihr Einfluss auf die Biokompatibilität des Medizinproduktes und Ablagerungen auf dem Spritzgiess-Werkzeug», Aarau, Schweiz, 31.10.2014.

#### 2015

- Bohner M.; Substituts d'os à base de céramiques phosphocalciques. Sherbrooke University, Québec, Canada, 12.03.2015.
- Bohner M.; Paradigm Shift in the Design of Bone Graft Substitutes? Mathys Ltd, Bettlach, Schweiz, 17.08.2015.
- Butscher A.; 3D-Druck von calciumphosphat-basiertem Knochenersatz. Additive Fertigung in der Medizin – Health IT Forum, Medica, Düsseldorf, Deutschland, 16.11.2015.
- Doebelin N.; Synthetic bone graft substitute research at RMS Foundation. MATEIS, INSA de Lyon, Frankreich, 03.03.2015.
- Doebelin N.; Synthetic bone graft substitutes: Development of a ready-to-use bone cement. PSI, Villigen, Schweiz, 02.12.2015.
- May C.; Optische Deformationsmessung zur Ergänzung der mechanischen Prüfung. Zwick-Seminar, Bettlach, Schweiz, 25.11.2015.
- Sague J.; Materialverträglichkeit: Dosis und Effekt. SAQ Workshop, Olten, Schweiz, 30.04.2015.

## Eingeladene Vorträge (mit Kurzfassung)

### Invited talks (with abstract)

#### 2014

- Bohner M.; Calcium phosphates as bone substitutes: an engineering approach. Max Planck Institute, Golm/Berlin, Germany, 15.05.2014.
- Bohner M.; Handhabung von Calciumphosphat-Zementen. Biokeramik Symposium, Freiburg im Breisgau, Deutschland, 18.06.2014.
- Bohner M.; Design of calcium phosphate scaffolds. Swiss Society for Biomedical Engineering (SSBE), Zurich, Switzerland, 27. – 28.08.2014.
- Bohner M.; Engineering calcium phosphate scaffolds. Asian Bioceramics Congress (ABC 2014), Shanghai, China, 28. – 30.10.2014.
- Bohner M.; Design of calcium phosphate bone graft substitutes for improved performance. Bioceramics 26, Barcelona, Spain, 06. – 08.11.2014.
- Bohner M.; Injectable cements for osteoporotic bone augmentation. 2<sup>nd</sup> International Workshop on Biomedical Research & Innovation, Vigo, Spain, 19. – 21.11.2014.
- Bohner M.; Déterminer l'architecture idéale d'un substitut d'os phosphocalcique: l'approche d'un ingénieur. Université Paul Sabatier, Bordeaux, France, 02.12.2014.
- Butscher A.; 3D-Druck von calciumphosphat-basiertem Knochenersatz. RapidTech, Erfurt, Deutschland, 14. – 15.05.2014.

**2015**

- Bohner M.; Synthesis of calcium phosphates by high-temperature processes: evidence of phosphate depletion and biological consequence. CESB15, China-Europe Symposium on Biomaterials in Regenerative Medicine 2015, Hangzhou, China, 07. – 10.04.2015.
- Bohner M.; Paradigm shift in the design of bone graft substitutes? GRIBOI 2015, Toronto, Canada, 18. – 20.05.2015.
- Bohner M.; 20 years of research in biomaterials science. SSB+RM 2015, Lausanne, Schweiz, 09. – 10.06. 2015.
- Bohner M.; Bone in micropores: change of paradigm in the design of bone graft substitutes? Deutsche Gesellschaft für Biomaterialien (DGBM 2015), Freiburg, Deutschland, 12. – 15.11.2015.
- Butscher A.; 3D-Druck von calciumphosphat-basiertem Knochenersatz. Symposium Additive Fertigung: Verfahren und Anwendungen in der Keramik, Deutsche Keramische Gesellschaft, Erlangen, Deutschland, 02.12.2015.
- Doebelin N.; Inhibition and activation of  $\beta$ -TCP hydration. 14<sup>th</sup> ECERS, Toledo, Spain, 21. – 25.06.2015.
- Doebelin N.; Synthetischer Knochenersatz – Wenn Knochenbrüche nicht von selbst heilen. Naturforschende Gesellschaft Baselland, Liestal, Schweiz, 10.12.2015.
- Luginbuehl R.; Future of implant-associated infections: scientific challenges and limitations. ESGIAI: ESCMID Study Group for Implant-Associated Infections, Budapest, Hungary, 12. – 14.02.2015.
- Luginbuehl R., Katsikogianni M. (University of Leeds); Material strategies against medical device associated infections – past, present and the future. EORS Workshop on Infection, Bristol, England, 03.09.2015.

## Seminarvorträge in der RMS

## Seminary talks at the RMS

**2014**

- 30.06.2014 Christoph Stähli; Department of Mining and Materials Engineering, McGill University, Montreal, Canada: Dosisabhängige Effekte von Kupferionen-freisetzenden Phosphat- und Silikat-Gläsern auf das Wachstum und die Formbildung von Endothelien *in vitro*.
- 12.08.2014 Dr. Helmut Laaff und Ayse Bal; TPL Pathology Labs R&D, Freiburg im Breisgau, Deutschland: Präsentation der Dienstleistungen der TPL.
- 17.09.2014 Prof. Dr. Anke Bernstein; Muskuloskelettales Forschungslabor, Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Universitätsklinikum, Freiburg im Breisgau, Deutschland: Which cell type can populate micropores?
- 17.09.2014 Prof. Dr. Gamal Baroud; Laboratory for Biomechanics, University of Sherbrooke, Canada: Hierarchical resorption modeling of CaP and comparison to *in vivo* findings.
- 10.12.2014 Dr. Rudy J. Koopmans; Dow Europe GmbH (Switzerland): Self organising biocompatible materials.

**2015**

- 26.02.2015 Prof. Dr. Amy Wagoner Johnson; Mechanical Science, Engineering and Bioengineering, University of Illinois, USA: Micropore-induced capillary forces and bone regeneration in biphasic calcium phosphate scaffolds.
- 16.04.2015 Prof. Dr. Ron N. Alkalay; Center for Advanced Orthopedic Studies, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA: The development of an imaging based diagnostic protocol for the prediction of risk of vertebral fractures in metastatic spinal disease – a bioengineering perspective.
- 12.08.2015 Dr. med. Michael Schär; Orthopädie, Bürgerspital Solothurn: The effect of L-PRF, L-PRP and blood clot on the migration of fibroblast- and endothelial cells – an *in vitro* study.
- 25.08.2015 Alistair Bannerman; School of Chemical Engineering, University of Birmingham, GB: Imaging the hard/soft tissue interface.
- 27.11.2015 Prof. Dr. Sergey Churakov; Laboratory for Waste Management, Paul Scherrer Institute, Villigen, und Professor für Mineralogie, Universität Bern: Multi-scale simulations of ion adsorption and dissolution / precipitation at mineral surfaces.

## Lehrtätigkeiten

### Teaching activities

#### 2014

- ETH Zürich, Department Mechanical and Process Engineering, Masterstudiengang «Biomedical Engineering», Vorlesung «Orthopaedic Biomechanics» (Koordinator: Prof. Dr. R. Müller), 26.05.2014:
  - > Gasser B.; 2 Lektionen: «Total Hip Replacement – Indications, Biomechanics, Materials, Hip Systems».
- ETH Zürich, Department of Chemistry and Applied Biosciences, Masterstudiengang in «Medicinal and Industrial Pharmaceutical Sciences», Modul 13: «Medical Devices» (Koordinator: Dr. M. Böhner), März – Mai 2014:
  - > Böhner M.; Organisation und 5 Lektionen: «Introduction to MIPS module 13», «RMS Foundation», «Bone substitutes», «Students presentations».
  - > Gasser B.; 6 Lektionen: «Hands-on workshop», «Orthopedic implants», «Mechanical testing».
  - > Luginbuehl R.; 2 Lektionen: «Musculo-skeletal implants: the importance of surfaces», «How clean is clean?».
  - > weitere Dozenten: Widmann M., SQMT; Montali A., DePuy Synthes; Schlottig F., Thommen Medical; Ackeret P., Mathys Ltd; Müngger P., Mathys Ltd; Vogt J., PolyPhysConsult.
- Berner Fachhochschule – Technik und Informatik, Biel, BSc-Studiengang «Mikrotechnik und Medizintechnik», Februar – Mai 2014:
  - > Gasser B.; 24 Lektionen: «Orthopädische Implantate» (Vertiefung «Medizinaltechnik 2»).

#### 2015

- ETH Zürich, Department of Chemistry and Applied Biosciences, Masterstudiengang in «Medicinal and Industrial Pharmaceutical Sciences», Modul 13: «Medical Devices», (Koordinator: Dr. M. Böhner), Februar – Mai 2015:
  - > Böhner M.; Organisation und 5 Lektionen: «Introduction to MIPS module 13», «RMS Foundation», «Bone substitutes», «Students presentations».
  - > Gasser B.; 6 Lektionen: «Orthopedic implants», «Mechanical testing», «Production visit at Mathys Ltd Bettlach», «Workshop».
  - > Luginbuehl R.; 2 Lektionen: «Musculo-skeletal implants: the importance of surfaces», «How clean is clean?».
  - > weitere Dozenten: Widmann M., SQMT; Montali A., DePuy Synthes; Schlottig F., Thommen Medical; Ackeret P., Mathys Ltd; Müngger P., Mathys Ltd; Vogt J., PolyPhysConsult.
- Berner Fachhochschule – Technik und Informatik, Nachdiplomstudium «CAS/DAS Medical Technology Management», Medical Technology Center – Managementzentrum Bern, Januar – März 2015:
  - > Gasser B.; 12 Lektionen: «Orthopädische Implantate».
- Berner Fachhochschule – Technik und Informatik, Biel, BSc-Studiengang «Mikrotechnik und Medizintechnik», Februar – April 2015:
  - > Gasser B.; 29 Lektionen: «Orthopädische Implantate» (Vertiefung «Medizinaltechnik 2»).
- University of Bern, Master program «Biomedical Engineering», «Vorlesung Biomaterials», total 65 Lektionen (5 ECTS), Frühjahr 2015:
  - > Luginbuehl R.; Organisation und Durchführung: «Introduction», «History of biomaterials», «Fundamentals of materials chemistry», «Material tissue interaction», «Biocompatibility», «Students presentations».
  - > weiterer Dozent: Dommann A., Empa St. Gallen.
- University of Bern, Master program «Biomedical Engineering», «Vorlesung Applied Biomaterials», total 26 Lektionen (3 ECTS), September – Dezember 2015:
  - > Luginbuehl R.; Organisation und Durchführung: «Degradable scaffolds for tissue engineering», «Medical devices and infection», «The concept of biocompatibility testing and cleanliness», «Visit at RMS Foundation».
  - > Böhner M.: «Calcium phosphates as bone substitute materials».
  - > Doebelin N.: «XRD analysis and applications».
  - > Eschbach L.: «Failure mechanisms in biomaterials».
  - > Heuberger R.: «Tribology in medical device applications».
  - > Imwinkelried T.: «Absorbable Mg-alloy materials / metal foams».
  - > Sague J.: «UHMWPE and its application».
  - > weitere Dozenten:
    - > Dommann A., Empa St. Gallen: «X-ray analysis in medicine», «Stents», «Biosensors».
    - > Vogt J., PolyPhysConsult: «Hydrogels and applications».
- University of Bern, Block course, 14. – 16.01.2015:
  - > Doebelin N.; 10 Lektionen: «Introduction to Powder X-ray diffraction and Rietveld refinement».
- MATEIS, INSA de Lyon, Block course, 02. – 03.03.2015:
  - > Doebelin N.; 5 Lektionen: «X-ray diffraction and Rietveld refinement».
- SAQ-Qualicon AG, Olten, Ausbildung zum Qualitätsmanager Medizintechnik.
  - > Luginbuehl R.; 3 x 5 Lektionen: «Biokompatibilität».



## Patente

## Patents

## 2014

- PCT-Anmeldung: PCT/CH 2004/00134 (S09\_0020; 2112/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Titel: Hydraulic cement based on calcium phosphate for surgical use (ACP)  
Erteilung: 13.05.2014, Canada (Patent No. 2552906)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH05/000673 (S09\_0022; 2234/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, A. Montali, Y. Bruderer / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung and Synthes GmbH Oberdorf  
Titel: Bone repair material (CaP putty)  
Veröffentlichung: 21.10.2014, Canada (Patent No. 2627537)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH 2005/000320 (S09\_0023; 2199/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, A.-K. Malsy / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung und Synthes GmbH Oberdorf  
Titel: Shaped particle (SSA production of granules/blocks)  
Erteilung: 30.09.2014, Canada (Patent No. 2611380)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH08/000200 (S09\_0031; 2425/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Titel: Calcium phosphate particles and hydraulic cements based thereon  
Erteilung: 13.02.2014, Australia (Registration No. 2008355685)  
30.09.2014, Canada (Patent No. 2723128)  
22.01.2014, Japan (Patent No. 5481471)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH2010/000063 (A10\_1505; 2596/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, R. Luginbühl / Mathys AG Bettlach  
Titel: Bone graft substitute  
Veröffentlichung: 11.09.2014, USA (2014/0257514 A1)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH2012/000270 (S13\_0002; 2939/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: A. Butscher, M. Bohner, N. Döbelin / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Titel: Knochenersatz und Verfahren zu dessen Herstellung  
Veröffentlichung: 19.06.2014 (WO 2014089711 A1)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH2013/000068 (A13\_0896; 2970/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, N. Döbelin, H. Tiainen / Mathys AG Bettlach  
Titel: Calcium phosphate composition  
Veröffentlichung: 30.10.2014 (WO 2014/172794 A1)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH2014/000085 (A14\_1397; 2971/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, A. de Gasparo, N. van Garderen / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Titel: Method for producing porous calcium deficient hydroxyapatite granules

## 2015

- PCT-Anmeldung: PCT/EP2009/058431 (S09\_0009; P35549EP00)  
Erfinder / Eigentümer: R. Luginbühl, J. Vogt, R. Mathys, B. Gasser, J. Sague, Y. Loosli / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Titel: Implant Device  
Erteilung: 03.03.2015, USA (US 8 963 403)  
17.11.2015, Japan (Patent No. 5827563)
- PCT-Anmeldung: PCT/EP2004/006530 (S09\_0012; EP 04 739 989.4)  
Erfinder / Eigentümer: R. Luginbühl / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Titel: Prosthetic Device for Cartilage Repair  
Erteilung: 16.09.2015, Switzerland (Patent No. 1 689 330)  
17.09.2015, Germany (Patent No. 60 2004 047 916\_0)  
30.09.2015, France (Patent No. 1 689 330)  
15.12.2015, Italy (Patent No. 502015000083458)  
23.12.2015, Spain (Patent No. 2 554 767)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH 2005/000320 (S09\_0023; 2199/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, A.-K. Malsy / Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung und Synthes GmbH Oberdorf  
Titel: Shaped particle (SSA production of granules/blocks)  
Bestätigung: 10.03.2015, Canada (Patent No. 2611380)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH2013/000068 (A13\_0896; 2970/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, N. Döbelin, H. Tiainen / Mathys AG Bettlach  
Titel: Calcium phosphate composition  
US-Anmeldung: 20.10.2015, USA (US 14 785 818)
- PCT-Anmeldung: PCT/CH2014/000085 (A14\_1397; 2971/PCT)  
Erfinder / Eigentümer: M. Bohner, A. de Gasparo, N. van Garderen, H. Seeherman, E. Vandenploeg / Mathys Ltd Bettlach und BioVentus  
Titel: Method for producing porous calcium deficient hydroxyapatite granules  
Zweite Anmeldung: 22.06.2015 (WO 2015/196309 A1)

## Personal / Personnel

**Stiftungsrat / Board of Trustees**

Mathys Robert; Präsident / President  
Dr. Kaiser Urs, Mathys Gabriela, Mathys Reinhold, Stuber Urs

**Wissenschaftlicher Rat / Scientific Board**

Beck Martin Prof. Dr. med.  
Gasser Beat Dr. rer. nat., dipl. Ing. ETH  
Gautier Emanuel Prof. Dr. med.  
Gerber Hans Dr. sc. techn., dipl. Ing. ETH  
Hofstetter Willy Prof. Dr. phil. nat.  
Mathys Robert Dipl. Ing. ETH  
Perren Stephan Prof. Dr. med., Dr. sci. (h. c.)  
Schlabach Louis Prof. Dr. sc. nat.  
Schmoker Roland Dr. med. et Dr. med. dent.  
Textor Hans Marcus Prof. Dr. phil. II

**Geschäftsleitung / Management**

Gasser Beat Dr. rer. nat., Geschäftsführer / PhD, Managing Director 01.06.1990  
Bohner Marc Dr. sc. techn., Leiter Gruppe Skelettersatzmaterialien / PhD, Head of the Skeletal Substitutes Group 01.03.1998  
Butscher André Dr. sc. ETH, Leiter Gruppe Bio- & Strukturmechanik / PhD, Head of the Bio- & Structural Mechanics Group 01.05.2001  
Eschbach Lukas Dr. sc. techn., Leiter Gruppe Werkstoffe; Leiter Marketing / PhD, Head of the Materials Group; Head of Marketing 01.11.1997  
Luginbühl Reto Dr. phil. nat., Leiter Gruppe Chemie & Biologie / PhD, Head of the Chemistry & Biology Group 01.10.2001  
Lüthi-Studer Beatrice NDS HF, Leiterin Finanzen; Leiterin Q-Management / Dipl. Head of Finance & Services NDS HF, Head of Finances; Head of QM 19.02.1996

**Wissenschaftliche, technischen und kaufmännisches Personal / Scientific, technical, and administrative employees**

Andreatta Benjamin Chemielaborant / Chemistry Laboratory Assistant 01.06.2010  
Bannerman Alistair Dr.; Postdoktorand / PhD; postdoc 01.06.2015  
Bigolin Fabrizio Teamleiter Analytik & Werkstoffprüfung / Team Leader Analytics & Materials Testing 01.08.1985  
Bigolin Gianni Mechaniker / Mechanic 15.04.1985 – † 28.01.2016  
Brandt-dit-Siméon Yannick Physiklaborant EFZ / Physics Laboratory Assistant 01.08.2009  
Bucher Patrick Dipl. El.-Ing. HTL; Leiter Informatik / Electronic Engineer; Head of Information Technology 01.03.2002  
Däster Philippe Physiklaborant EFZ / Physics Laboratory Assistant 08.08.2005 – 30.09.2014  
De Gasparo Alex Dr. phil. nat., Geologe / PhD, geologist 14.11.2011 – 30.06.2014  
Delfini-Inniger Irène Chemielaborantin / Chemistry Laboratory Assistant 06.03.2006  
Döbelin Nicola Dr. phil. nat., MSc in Mineralogie; Biokeramik / PhD, MSc in Mineralogy; Senior Scientist Bioceramics 01.01.2006  
Egli Rainer Dr. med. et phil. nat. / MD, PhD 01.04.2008 – 30.09.2015  
Erzer Anita Rechnungswesen; Betriebsanität / Accounting; First Aid 01.12.2006  
Galea Laëtizia Dr.-Ing., MSc ETH Mat. Sc.; Wissenschaftliche Mitarbeiterin / Dr.-Ing., MSc ETH Mat. Sc.; Scientist 21.01.2008 – 30.04.2015  
Gergs Myriam Dipl.-Ing. (FH); Materialografie und Produktschäden / Dipl.-Ing. (FH); Materialography and Failure Analysis 01.05.2010  
Gilgen Rolf Versuchsmechanik / Prototype Mechanics 01.04.2013  
Haldi Cornelia Administration; Marketing / Administration; Marketing 01.10.2011  
Heuberger Roman Dr. sc. ETH Zürich, dipl. Ing. ETH; Teamleiter Oberflächen & Tribologie / Dr. sc. ETH Zurich, MSc ETH; Team Leader Surfaces & Tribology 01.11.2007  
Himmer Marina Metallografin / Metallographer 05.05.1997  
Imwinkelried Thomas Dr. sc. techn., dipl. Ing. EPFL; Wissenschaftlicher Mitarbeiter / PhD, MSc EPFL; Senior Scientist 01.11.2014  
Irbe Zilgma Dr. sc. ing.; Wissenschaftliche Mitarbeiterin / Dr. sc. ing.; Scientist 01.01.2014 – 31.12.2014  
Jedrinovic Lucija Reinigungsfachfrau / Char Woman 01.10.2008  
Krieg Jeannine Dipl.-Ing. (FH); Werkstoffe / Dipl.-Ing. Mat. Sc. (FH); Materials 14.06.2010 – 31.12.2014  
Krukli Samuel MSc Business Information Systems FHNW; Informatik / Information Technology 01.12.2007  
Lau Alexandra Metallografin / Metallographer 01.02.2011  
Loeffel Oliver Laborant XPS und REM / XPS and SEM Laboratory Assistant 01.11.2006  
May Christian Dr. sc. ETH, dipl. Physiker; FE-Simulation / PhD, Physicist; FE Simulation 09.05.2011  
Meister von Gunten Josiane Leiterin Administration & Personal, Assistentin GF / Head of Administration & HR, Assistant to Managing Director 05.04.1988  
Michel Pascal Chemielaborant; Reinraum / Chemistry Laboratory Assistant; Clean Room 01.04.2013  
Mulky Elias MSc ETH; Doktorand / PhD student 01.08.2011 – 31.07.2015  
Radacic Ljubisa Laborant / Laboratory Assistant 16.02.2009  
Rohrer Christin Lernende Physikalaborantin / Physics Laboratory Apprentice 01.08.2013  
Röthlisberger Stefan Technischer Mitarbeiter, Mechanische Werkstoffprüfung / Technical Staff Member, Mechanical Materials Testing 01.04.2014  
Sague Jorge Dr. phil. nat., Chemiker; Wissenschaftlicher Mitarbeiter / PhD, chemist; Senior Scientist 16.04.2009  
Stähli Christoph Dr., MSc EPFL Mat. Sc.; Wissenschaftlicher Mitarbeiter / PhD, MSc EPFL Mat. Sc.; Scientist 01.02.2015  
Stöck Christina BSc Mikrotechnik; Technische Mitarbeiterin / BSc Microtechnology; Technical Staff Member 01.11.2012 – 30.04.2014  
Streit Dieter Metallkunde-Laborant, Werkstofftechnik / Metallography Laboratory Assistant, Materials Technology 01.03.2015  
Thüring Jürg MSc in Chemistry and Molecular Sciences; Doktorand / PhD student 01.05.2012 – 31.08.2014  
van Garderen Noémie Dr.-Ing., Werkstoffing.; Wissenschaftliche Mitarbeiterin / Dr.-Ing., Materials Engineer; Scientist 01.06.2012 – 31.05.2014  
Wälti Christian Statische und dynamische Prüfung; Sicherheitsbeauftragter / Static and Dynamic Testing; Safety Delegate 22.04.1987

**Gasforscher, Studenten / Guest scientists, students**

Ahmad Sufian S. Assistenzarzt der Orthopädischen Universitätsklinik, Inselspital Bern 07.10.2013 – 30.06.2014  
Alexeev Dmitriy Student, ETH Zürich, Materialwissenschaft, Molecular Bioengineering 07.02.2014 – 08.08.2014  
Glatthard Janine Studentin, ZHAW Winterthur, Industriepraktikum 16.02.2015 – 14.08.2015  
Le Gars Antoni Bastien Student, ETH Lausanne, Material Science and Engineering, Masterarbeit 14.09.2015  
Muggli Patrick Student, ETH Zürich, Maschinenbau mit Vertiefung Biomedical Engineering, Industriepraktikum 10.11.2014 – 28.02.2015  
Pasche Delphine Studentin, ETH Lausanne, Material Science and Engineering, Masterarbeit 16.02.2015 – 14.08.2015  
Polier Cyrille Student, ETH Lausanne, Material Science and Engineering, Masterarbeit 14.09.2015  
Reich Jonathan Auszubildender Werkstoffprüfer, Demag Cranes & Components GmbH, Deutschland, Auslandpraktikum 17.02.2014 – 14.03.2014  
Romonti Nicoleta-Ramona Masterstudentin, ETH Zürich, Medical and Industrial Pharmaceutical Sciences (MIPS) 18.06.2014 – 28.08.2014  
Silva Joo-Hee BSc in Life Technologies, Biotechnology, HES-SO Valais, Berufspraktikum der ch Stiftung für eidg. Zusammenarbeit 16.02.2015 – 29.07.2015  
Thomas Amélie BSc in Life Technologies, Analytical Chemistry, HES-SO Valais, Berufspraktikum der ch Stiftung für eidg. Zusammenarbeit 12.06.2014 – 11.08.2014  
Wehrli Daniela Studentin, ETH Zürich, Bewegungswissenschaften mit Vertiefung Biomechanik, Industriepraktikum 31.03.2014 – 10.07.2014  
Zohdi Hamoon Student, Universität Bern, Biomedical Engineering, Praktikum während Masterstudium 01.04.2015 – 31.10.2015  
Zooroofchian Danial Student, Universität Bern, Biomedical Engineering, und BFH-TI, Biel, Masterarbeit 01.03.2013 – 30.06.2014



Titelbild – Metallografisches Schlibfbild von Molybdän mit abruptem Übergang vom rekristallisierten, grobkörnigen, polygonalen Gefüge mit Bornitrid-Ausscheidungen (weiss) zu einem sehr feinen Mikrogefüge (grüner Bereich oben und rechts), hervorgerufen durch lokales Anschmelzen des Molybdäns beim heissisostatischen Pressen.

Cover picture – Metallographic micrograph of a molybdenum sample, showing an abrupt transition from a recrystallized coarse-grained, polygonal structure with boron nitride precipitates (white), to a very fine microstructure (green area at the top and right), caused by local melting of the molybdenum during hot isostatic pressing.



RMS Foundation  
Dr. h. c. Robert Mathys Stiftung  
Bischmattstrasse 12  
P.O. Box 203  
CH-2544 Bettlach

Phone +41 (0)32 644 20 00  
[rms@rms-foundation.ch](mailto:rms@rms-foundation.ch)  
[www.rms-foundation.ch](http://www.rms-foundation.ch)