

한국형 인공슬관절 신합금 개발을 위한 실험적연구

경희대학교 의과대학 정형외과학교실

배 대 경 · 김 상 훈

한국과학기술원

최 주 · 김재수 · 이종근

= Abstract =

Experimental Study for Developement of New Alloy for Domestic Total Knee Prosthesis

Dae Kyung Bae, M.D. and Shang Hoon Kim, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Ju Choi, Ph. D., Jae Soo Kim, Ph. D. and Chong Keun Lee, M.S.

Department of Materials Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology(KAIST)

The total knee replacement is an excellent method for the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, etc. of the knee joint. The tendency of the use of total knee prosthesis is increasing now in Korea. But domestic production of the prosthesis is not available and all are imported from abroad. Moreover, these prosthesis are not well adapted to Korean people, and in occasion, the custom-made prosthesis should be needed. So, domestic production of the prosthesis is required. For production of new prosthesis, in cooperation with KAIST(Korea Advanced Institute of Science and Technology), we developed the new alloy 15-57 for total knee prosthesis. We conducted an animal experimental study to confirm the biocompatibility of the new alloy. In this experiment, the Zimmer® company vitallium was compared with this new alloy as control study.

The results are as follows:

1. Biocompatibility of the new alloy 15-57 is similar than that of Zimmer® company vitallium in histological study of metal-bone interspace area.
2. Surface corrosion of both metal was nearly absent.
3. In summary, the new alloy 15-57 is suggested as an acceptable metal for the production of total knee prosthesis.

Key Words: Biocompatibility, New Alloy 15-57, Total Knee Prosthesis

서 론

최근 의학 및 의공학 분야의 발전으로 많은 생체용 삽입물(implant)이 개발되어 내고정재, 인공기관, 장기 및 각종 관절재료 등으로 널리 쓰이고 있다. 정형외과 분야에서 1860년 Lister가 무균 수술법을 발견하기 이전에도 가끔 골절에 대한 내고정을 시

도하였으나, 수술부위의 감염 및 야금술의 부족으로 성공하기가 어려웠다. 그후 무균 수술방법의 발전과 더불어 금속에 대한 제조기술의 향상으로 삽입물(implant)을 성공적으로 사용할 수 있게 되었다. 또한 금속의 전기적 부식(galvanic corrosion)에 의해 초기의 내고정이 실패한 경우도 많았으나¹⁾ 현재는 ASTM(American Society for Testing and Material)에 의거, 생체용 합금의 규격이 표준화되

어 금속의 구성성분이나 제조기술이 정확한 기준치에 따라 제작, 사용되고 있다. 최근에는 stainless steel, cobalt alloys, titanium, titanium alloys 외에도 polyethylene이나 ceramic 등의 신 소재도 실제로 임상에 응용되고 있다¹⁴⁾. 국내에서도 정형외과 영역의 발전과 함께 과거에는 고식적 방법으로 치료하였던 관절질환, 특히 슬관절 및 고관절 병변환자에서, 인공관절을 사용, 전 대치술을 시행하는 방법이 보편화되고 있으나, 사용하는 인공관절은 국내생산이 되지않고 전량 수입에 의존하고 있다.

또한 수입되는 인공관절이 우리나라 사람의 체격 조건에 이상적이라고 볼 수 없으며, 또한 뼈의 결손이 심한 환자나 재수술(revision arthroplasty)의 경우는 흔히 주문형 삽입물(custom-made prosthesis)이 즉시 제작 공급되어 사용될 수 있어야 하므로 인공관절의 국내개발 및 생산은 필수불가결한 것으로 생각된다. 이에 따라 본 경희대학교 의과대학 정형외과학교실에서는 한국과학기술원(KAIST: Korea Advanced Institute of Science and Technology)의 협조를 얻어 인공슬관절 금속재료로 자체개발한 실험금속을 동물실험을 통해 생체적합성 여부를 규명하고자 한다.

정할 수 있게 경골삽입물(tibial prosthesis)을 각각 제조하였다. 경골삽입물의 모양은 tibial plateau에 쉽게 삽입할 수 있고 삽입상태에서 쉽게 움직이지 않도록 하기 위해 2개의 날카로운 끝을 가진 압정의 형태로 고안하였으며, 크기는 실험동물의 경골관절면보다 약간 작은 정도로 하여 같은 크기로 제작하였다. (사진 1).

경골삽입물의 제조방법은 용해(melting), 주조(casting), 열처리로 나눌 수 있다. 실험금속 15-57의 용해방법은 고주파대기용해로(induction Air furnace)

사진 1. 경골삽입물(tibial prosthesis), 실험크기.

실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 3,000~3,500gm의 백색 성숙가로 45마리를 사용하였다.

2. 실험금속

한국과학기술원에서 자체개발한 Ni-W-Cr을 주성분으로 하는 실험금속 15-57(가칭)과 Co-Cr-Mo을 주성분으로 하는 기존인공슬관절용 Zimmer[®]사 제품 vitallium으로 가토의 tibial plateau에 삽입, 고

사진 2. 정밀주조몰드(investment casting mold).

Table 1. Chemical composition of tibial prosthesis(unit: weight %)

| | Co | Cr | Mo | Ni | C | Mn | Si | Fe | W | B | Zr | Al | Ti |
|-----------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| Vitallium | Bal. | 28.2 | 5.71 | 2.14 | 0.34 | 0.88 | 1.32 | 0.84 | — | — | — | — | — |
| 15-57 | — | 15.3 | — | Bal. | 0.054 | — | — | — | 20.1 | 0.001 | 0.08 | 1.95 | 0.55 |

Table 2. Mechanical properties of tibial prosthesis at room temperature

| | Vitallium | 15-57 | A.S.T.M. standard |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------|----------------------|
| Ultimate tensile strength | 10116kg/mm ² 1.6 | 108kg/mm ² | 67kg/mm ² |
| Yield strength | 62.1kg/mm ² | 68.4kg/mm ² | 46kg/mm ² |
| Elongation | 18.6% | 35.3% | 8% |
| Hardness | 45 HRC | 34 HRC | 32 HRC |

사진 3. Zimmer[®]사제품 vitallium 경골 삽입물의 미세구조. 탄화물(carbide: $M_{23}C_6$ 형)로 구성된 석출물(precipitate)에 의해 보강되어 있다(M: Cr, Co, Mo 등으로 구성). $\times 100$ 확대 사진.

사진 5. Tibial plateau에 경골삽입물이 삽입되어 있다.

사진 4. 신합금15-57 경골삽입물의 미세구조. α -텅스텐(W) 석출물에 의해 보강되어 있다. $\times 200$ 확대 사진.

ce)에서 Ni, Co, C, Mo을 넣고 용해를 시작하여 용탕(melt)이 생기면 Cr을 넣어 용해하고 Mn과 Fe, Si의 순으로 장입(charge)하여 용해하였다. 이것이 완전히 녹은후 약 5분정도 유지하고 정밀 주조몰드(investment casting mold)에 주입하여 경골삽입물을 주조하였고, 이때 정밀구조몰드는 1,200℃ 정도로 가열하였다(사진 2).

열처리 방법은 주조상태의 삽입물을 1,230℃로 1시간동안 용체화 처리(solution treatment)를 하였다. Zimmer[®]사제품 vitallium은 기존합금 성분을 같은 방법으로 용해, 주조하였다. Vitallium의 열처리방법은 주조상태의 삽입물을 1,230℃로 1시간동안 용체화 처리(solution treatment)한 후 다시 650℃로 1시간동안 시효처리(aging)를 하였다. 신합금 15-57에서 시효처리(aging)를 하지않은 것은 용체화처리만으로도 이미 인장강도가 ASTM 기준치를 상회하였으므로 더이상의 열처리가 필요없었기 때

사진 6. 술후 전후방 방사선소견.

문이다. 제조된 경골삽입물의 상온에서의 기계적 성질은 양자 모두 ASTM 기준치를 상회하였으며, 구성성분과 기계적성질은 Table 1, 2에 상세히 나와 있으며, 경골삽입물의 광학현미경적 미세구조는 사진 3, 4와 같다.

실험방법

마취방법으로는 가토의 체중 1kg 당 0.2~0.4ml의 sodium pentobarbital(alcohol 10%, sodium pen-

사진 7-1. Rt tibia, 13days. 주위조직의 피사 및 spotty metallic substance deposition(H-E Strain, $\times 40$).

사진 7-4. Lt tibia, 13days. 주위조직의 피사(H-E Strain, $\times 100$).

사진 7-2. Rt tibia, 13days. 주위조직의 피사(H-E Strain, $\times 100$).

사진 7-5. Rt tibia, 15days. 신생골에 의해 둘러싸인 피사조직(H-E Strain, $\times 40$).

사진 7-3. Lt tibia, 13days. 주위조직의 피사 및 spotty metallic substance deposition(H-E Strain, $\times 40$).

사진 7-6. Lt tibia, 15days. 섬유조직 및 신생골에 의해 둘러싸인 피사조직(H-E Strain, $\times 40$).

tobarbital 64.8mg/ml)을 가토의 외이정맥에 주사하여 전신마취를 시행하였다. 가토가 완전히 마취된 후 양와위(supine position)로 하여 수술대에 고정하였으며, 무균조작(aseptic technique)으로 수술전 처치를 하였다. 수술방법은 슬관절에 대한 전내방도

달법(anteromedial approach)으로 피부절개를 하여 슬관절을 노출시킨 후 반월상연골과 전방십자인대를 제거하여 tibial plateau를 노출시켜 경골 상단부를 얇게 절제한 후 가토 20마리에 대해서는 좌측슬관절부의 경골에 신탄금 15-57로 제조한 경골삽입물을 삽입하고 다른 20마리에 대해서는 우측에 Zim-

사진 7-7. Rt tibia, 20days. 만성염증반응, 이물질반응 및 신생골형성(H-E Strain, $\times 40$).

사진 7-10. Lt tibia, 32days. 만성염증반응 및 이물질반응(H-E Stain, $\times 40$).

사진 7-8. Lt tibia, 20days. 만성염증반응, 이물질반응 및 섬유성변화(H-E Stain, $\times 100$).

사진 7-11. Lt tibia, 32days. 만성염증반응 및 이물질반응(H-E Stain, $\times 100$).

사진 7-9. Rt tibia, 32days. 만성염증반응, 이물질반응 및 섬유성변화(H-E Strain, $\times 40$).

사진 7-12. Rt tibia, 52days. 농양형성 및 주위의 섬유성변화와 신생골형성(H-E Strain, $\times 40$).

mer[®]사제품 vitallium으로 제조한 경골삽입물을 삽입하였고, 대조군으로 5 마리에 대하여는 우측 경골상단부를 얇게 절제한 후 경골삽입물은 삽입하지 않았다(사진 5, 6).

수술후 감염방지를 위해 procain penicillin G를 증류수로 희석하여 봉합부위에 국소도포하고 수술

후 3일간 procain penicillin G 10만 단위씩 근육주사 하였다. 실험기간중 죽은 5 마리의 가토와 수술부위의 감염을 일으킨 3마리는 결과분석에서 제외하고 나머지 가토에 대해 실험후 1주 간격으로 각각 2 마리씩의 가토를 희생시켜 최장 8주까지 추시하였다. 표본채취 방법은 희생시킨 가토의 슬관

절부에 삽입되었던 경골삽입물을 포함한 경골근위부를 절제하여 경골삽입물을 제거후 금속의 부식상태를 광학현미경 하에서 관찰하고 골조직에 대해서는 탈석회화처리(decalcification)후 황으로 절단하여 H-E(hematoxylin-eosin) stain으로 광학현미경하에서 골조직의 변화를 관찰하였다. 대조군에 대하여는 술후 1주, 3주, 8주 경과후 골조직의 변화를 비교, 관찰하였다.

실험결과

총 45마리의 가토 중에서 실험기간중 죽은 5마리와 염증을 일으킨 3마리를 제외한 37마리에 대해 결과를 분석하였다.

1. 골조직의 변화

경골삽입물을 삽입했던 부위의 경골을 황으로 절단하여 광학현미경으로 관찰하였고, 대조군, 실험금 15-57사용군, Zimmer®사제품 vitallium 사용군에서 대체적으로 유사한 소견을 보여주었다. 실험 1주후의 조직표본에서는 경골삽입물 주위에 약간의 골괴사(osteonecrosis)가 관찰되었고, 삽입부에 생긴 공동(cavity)에서는 골소편(macerated bone chip) 및 금속물질(metallic substance)이 관찰되었고, 염증반응은 거의 없었다. 실험 2주에서는 육아조직(granulation tissue) 및 섬유성변화(fibrosis)가 관찰되었고, 신생골 형성(callus formation)이 시작되었다. 또한 조직내에 중성구(neutrophil)등이 나타나는 급성염증 반응의 소견을 보여주었다. 실험 3주에서는 만성염증반응, 즉 조직내 임파구(lymphocyte), 조직구(histocyte), 혈장세포(plasma cell)의 침윤을 보여주었고, 거대세포의 출현을 동반하는 이물질반응(foreign body reaction)을 관찰할 수 있었다. 실험 4주에서는 염증반응의 정도가 점차 감소하는 양상을 보여 주었으며, 초기의 괴사골 조직이 점차 신생골로 대체되면서 신생골이 점차 성숙되는 것을 볼 수 있었다. 실험 6주 이후에서는 염증반응은 거의 소실되었으며, 섬유성 변화 및 이물질반응은 계속 잔존하였다. 대조군, 실험금 15-57 사용군, Zimmer®사제품 vitallium 사용군에서 조직표본 소견상 약간의 차이를 나타내었다. 즉 대조군에서는 손상반응이 거의 없었으며, 미소한 신생골형성 및 섬유성변화를 보여주었고, 실험금 15-57 사용군에서는 Zimmer®사제품 vitallium 사용군에 대해 신생골형성이 많았으며, 이물질반응 및 염증반응은 대체로 적게 나타났다(사진 7).

2. 금속학적 결과

Zimmer®사제품 vitallium 및 실험금 15-57로 제조한 경골삽입물에서 부식현상(corrosion)은 두가지 모두 관찰되지 않았다.

고 찰

생체주입용 금속이 체내에 삽입되면 외과적 손상에 의해 골괴사 및 염증반응이 나타나 섬유조직이 생성되면서 나중에는 기질화되어 성숙한 섬유조직이 금속을 싸게 된다. 다음에는 금속에서 이온이 배출되고 세포가 금속입자에 대해 포식작용을 하게되어 섬유조직은 더 두꺼워지고 혈관이 증식하여 심한 경우에는 거대세포(giant cell)도 나타난다⁹⁾.

또한 생체내의 국소적인 pH도 implant의 부식(corrosion)에 영향을 미친다. 즉 pH12 이상에서는 금속의 부식이 거의 없으며, acid pH 하에서는 oxide protection이 없어져 부식이 시작되게 된다⁸⁾. Murray¹⁾는 healing wound에서의 pH가 5.5 정도로 낮다고 보고하고 있다. 이러한 부식외에도 stainless steel의 경우 체내의 salt solution에 의해 전기적 부식(galvanic corrosion)이 일어난다⁹⁾. Laling⁶⁾은 이물질의 생체내 삽입시 발생하는 조직반응(tissue reaction)이란 시간과 밀접한 관계를 가지며 그 심한 정도는 implant의 크기, 모양 조직과 implant간의 가동성, implant의 부식, 분해 및 부산물에 기인하는 생물학적 반응에 관련된다고 하고 조직반응을 4단계로 나누어 첫째, 손상반응(injury reaction) 둘째, 복구반응(reaction of repair) 셋째, 부식에 대한 반응(reaction to corrosion) 넷째, 금속입자에 대한 반응(reaction to metallic particle)으로 분류하였다. 손상반응은 가장 먼저 보이는 반응으로서 손상받은 연부조직 및 골의 괴사가 있고, 급만성 염증세포(acute and chronic inflammatory cell)에 의해 포식(phagocytosis)이 일어나며, 사골(dead bone)은 파골작용(osteoclast)에 의해 소실된다고 하였다. 복구반응은 먼저 섬유성 변화(fibrosis)를 일으키고, 다음에 신생골이 형성됨으로서 사골을 replace한다고 하였다. 이때 활동성 섬유원 세포(active fibroblast) 및 거대세포가 implant주위에 모이게 되며, 모세혈관이 증식하게 되고, 다음 단계로 섬유원 세포(fibroblast)가 성숙되어 implant와 조직 사이에 교원조직(collagen tissue)이 생성되며, 혈류(vascularity)는 점차 감소하고 골조직도 성숙되어 lamellar repair가 완성된다고 하였다.

만약 implant가 완전히 무해(inert)하다면 부식에

대한 반응은 생기지 않는다. 즉 부식의 산물이 생물학적 활성이 없다면 심한 조직반응은 생기지 않을 것이다. 그러나 실제로 implant 주위 및 원위부에서 조직을 분석해 보면 금속의 구성성분을 증명할 수 있다⁴⁾.

따라서 부식에 대한 반응은 여러 저자들에 의해 electrolytic inflammation으로 표현되었으며, 이는 전기화학적 반응에 의한 무균적 염증과정(sterile inflammatory process)을 의미한다. 반응이 경미한 경우는 비교적 무혈성(avascular)의 섬유조직(fibrous tissue)이 implant와 bone 사이에 생성되며, 심한 경우는 이 섬유조직이 두꺼워지며, 세포자체가 커지고 활동성으로 되어 포식세포가 많아지며, 금속염(metal salt)의 작은 입자가 포식세포의 세포질속에 보이게 된다. 금속입자에 대한 반응은 implant의 마모에 의해 생기며, 관절내에 축적된 금속입자는 포식되고 활액막(synovial membrane)에 의해 싸이게 되면서 임파선이나 다른 기관(organ)에 의해 제거된다고 하였다.

Dr. G. Meachim¹⁰⁾은 metal implant 주위의 조직 변화에 대해 기술하면서 변화를 일으키는 요인으로 첫째 감염, 둘째, 원발성 혹은 이차성 신생물(primary or secondary neoplasm), 세째, 혈종(hematoma), 골절(fracture), 수술후 반흔형성(postoperative scar formation), 네째 implant의 가동성 다섯째, static foreign body로서의 implant의 physical effect, 여섯째, implant로부터 유리 혹은 용해된 입자가 관여한다고 하였다. 따라서 implant에 대한 조직반응을 조사하기 위해서는 조직학적 조사뿐만 아니라 implant에 대한 야금학적 조사, 조직의 화학분석, 세균학적 검사등이 첨가되어야 한다고 하였다.

Zierold¹⁷⁾, Galante⁸⁾ 등은 여러 가지 biomaterial, 즉 stainless steel, vitallium, titanium alloys, polymethylmetacrylate, ultra-high molecular weight polyethylene 등의 조직반응을 보고하면서, stainless steel은 수술후에 implant가 loosening되면서 implant 주위에 활액막(synovial membrane)과 유사한 막이 형성되는데, 이것의 두께는 부식(corrosion)의 정도와 비례한다고 하였다. 또한 주위의 골 조직에서도 신생골이 형성되고 섬유원세포(fibroblast)와 포식세포(phagocyte)의 출현이 빈번하며, 포식세포는 금속염결정(iron salt crystal)을 함유할 수 있다고 하였다. Vitallium을 사용했을 때는 심한 부식은 거의 없으며^{1, 2)}, 포식세포가 금속염(metal salt)을 함유할 수도 있으며, 거대세포의 출현은 많지 않다고 하였다. Titanium을 사용했을 때도 다른 금속과 마

찬가지로 주위조직에 titanium이 발견되나⁴⁾ 조직반응은 다른 금속에 비해 적다고 하였다⁸⁾.

저자들의 실험에서는 이와 유사한 다른 실험에서 보고하는 것보다 거대세포의 출현이 많았으며, 금속의 부식은 거의 없었다. 그러나 금속의 표면부식(surface corrosion)이 없었다고 하더라도 추시기간이 8주로 비교적 짧았으므로 실험동물의 체액과 유사한 조건의 생리식염수로 현재 계속 관찰중이다. 또한 이 실험에서는 시행하지 않았지만 생체내의 국소적 pH 측정, implant 근위부, 원위부에서의 조직에 대한 화학분석, 세균학적 검사등도 아울러 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

결 론

본 경희대학교 의과대학 정형외과 교실에서는 한국과학기술원의 협조하에 한국형 인공슬관절 실험금 개발을 위한 실험에서 국산 신개발합금 15-57과 Zimmer®사제품 vitallium 두 금속의 생체적 합성여부를 가토에서 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 두 금속에서 골피사는 실험후 1주에서 관찰되었고, 4주 이후부터 점차 신생골로 대체되었다.
2. 두 금속에서 급성염증반응은 실험 2주부터 관찰되었으며, 3주이후부터는 점차 만성염증 세포들이 출현하여 6주이후에는 염증반응이 거의 소실되었다.
3. 두 금속에서 섬유성변화, 육아조직의 증식 및 신생골 형성은 실험 2주부터 관찰되었고, 시간이 경과함에 따라 점차 성숙되었다.
4. 두 금속에서 이물질반응은 실험 3주부터 관찰되었으며, 거대세포의 출현도 관찰되었다.
5. 신개발합금 15-57과 Zimmer®사제품 vitallium의 생체내부식성은 유의한 차가 없었다.
6. 이상의 실험을 통해 실험기간은 다소 짧으나 신개발합금 15-57과 Zimmer®사제품 vitallium의 생체적합성 및 생체내 부식성이 유의한 차이를 나타내지 않았으며, 따라서 신개발합금 15-57이 인공슬관절의 재료로서 적당하다고 판단되며, 이 금속을 인체내에 적용시키기 위한 장기적인 연구, 개발이 필요한 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Cohen, J. and Hammond, G.: *Corrosion in a device for fracture fixation, J. Bone Joint Surg. 41A: 524, 1959.*

- 2) Cohen, and Wulff, J.: *Clinical failure caused by corrosion of a vitallium plate*, *J. Bone Joint Surg.* 54A: 617, 1972.
- 3) Colangelo, V.J. and Greene, N.D.: *Corrosion and fracture of Type 316 SMA orthopaedic implants*, *J. Biomed. Mat. Res.*, 3: 247-265, 1969.
- 4) Ferguson, A.B., Jr., Laing, P.G. and Hodge, E.S.: *The ionization of metal implants in living tissue*. *J. Bone Joint Surg.*, 23:598, 1941.
- 5) Fink, C.G. and Smatko, J.S.: *Bone fixation and the corrosion resistance of stainless steels to the fluids of the human body*. *J. Electrochem. Soc.*, 94: 271, 1948.
- 6) Galante J.O., Laing P.G. and Lantenschlager, E.: *Biomaterials, in Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopedic Surgeons*. Vol. XX-IV: 1-20, 1975.
- 7) Key, J.A.: *Stainless steel and vitallium in internal fixation of the bone*. *Arch. Surg.*, 40: 867, 1940.
- 8) Laing, P.G.: *Compatibility of Biomaterials*. *The Orthop. Clin. North Am.*, 4: 249-273, the W.B. Saunders Co., 1974.
- 9) Laing, P.G.: *Ferguson, A.B., Jr., and Hodge, E.S.: Tissue Reaction in Rabbit Muscle Exposed to Metallic Implants*, *J. Biomed. Mat. Res.*, 1: 135-149, 1967.
- 10) Meachim, G.: *Local changes in tissue adjacent to metal implants*: *J. Bone Joint Surg.*, 55B: 426, 1973.
- 11) Murray, C.R.: *The timing of fracture healing process*, *J. Bone Joint Surg.*, 23:598, 1941.
- 12) Rose, R.M., Schiller, A.L. and Radin, E.Z.: *Corrosion accelerated mechanical failure of a vitallium nail-plate*. *J. Bone Joint Surg.*, 54A: 854-862, 1972.
- 13) Scales, J.T., Winter, G.D. and Shirly, H. T.: *Corrosion of orthopedic implants, screws, plates and femoral nail-plates*. *Bone Joint Surg.*, 41B: 810, 820, 1959.
- 14) Scales, J.T.: *Some Biological and Engineering Aspects of Surgical Implants*: *J. Bone Joint Surg.*, 55B: 426, 1973.
- 15) Venable, C.S. and Stuck, W.G.: *Three years experience with vitallium in bone surgery*. *Ann. Surg.*, 114: 309-315, 1941.
- 16) Venable, C.S., Stuck, W.G. and Beach, A.: *The effect on bone of the presence of metals; Based upon electrolysis*. *Ann. Surg.*, 105: 917-938, 1937.
- 17) Zierold, A.A.: *Reaction of bone to various metals*, *Aurg.*, 9: 365, 1924.