

Funktionalisierung von Dentalimplantaten mit biomimetischen Substanzen – Tiermodell zur Prüfung von Osseointegration von (Metall-)implantaten beim Schaf

Brigitte von Rechenberg, Prof. Dr.med.vet., Dipl. ECVS,
Musculoskeletal Research Unit (MSRU), Pferdeklinik, Vetsuisse Fakultät ZH, Universität Zürich

Abstract

Die Problematik bei der Testung von Dentalimplantaten auf ihre Biokompatibilität und Funktionalität fängt bereits beim geeigneten Tiermodell an. Kleine Nager eignen sich nicht wegen ihrer Grösse. Hunde und Schweine werden zwar häufig für solche Tierversuche gebraucht, eignen sich aber nicht wirklich dazu; zum einen wegen ihres schnelleren Knochenmetabolismus und damit Wachstumsrate, zu anderen weil Infektionen öfters Komplikationen hervorrufen und/oder weil ihr Zahnwurzeltyp nicht wirklich demjenigen des Menschen entspricht. Vom Knochenstoffwechsel her gesehen würde sich das Schaf am besten eignen, weil dieser dem Menschen am ähnlichsten ist [1], jedoch entspricht die Anatomie der Wiederkäuerzähne am wenigstens derjenigen des Menschen. Unabhängig von der Tierart ergeben sich zusätzlich noch Probleme mit der mangelnden Mundhöhlenhygiene beim Tier, die dann zum Versagen des Implantates führt. Als letztes entspricht es nicht wirklich den Tierschutzprinzipien der 3R (Reduce, Refine and Replace), wenn für ein Screening von relativ wenigen Dentalimplantaten viele Tiere verbraucht werden müssen, deren Resultate zum Teil nur mit Vorbehalten verwendet werden können.

Aus diesem Grunde entwickelten wir (BvR., Dr. Jens Langhoff, Dr. Jörg Mayer) zusammen mit unseren Forschungspartnern vom ARTORG Institut (ehemals Maurice E. Müller) der Universität Bern (PD S. Ferguson, P.Gédét) ein Tiermodell, welches im Schaf das Screening von Dentalimplantaten am Beckenmodell erlaubt, ohne zusätzliche Komplikationen mit bakterieller Kontamination befürchten zu müssen [2-4]. Dazu wird die craniale Schaufel des Os Ileum auf beiden Seiten des mittleren Kammes der Darmbeinflügel durch stumpfe Präparation der Glutealmuskeln an ihrem Ansatz an der Cresta iliaca freigelegt und leicht schräg gegen die Mitte geneigt abwechslungsweise bis zu 9 Implantate von max.. 4mm Durchmesser, oder bei etwas grösseren nur noch 6 Implantate pro Seite eingebracht. Die Implantate werden beidseits dupliziert, wobei je ein korrespondierendes Implantat jeweils für die Histologie, das andere für die biomechanischen Torque Removal Tests verwendet wird. Intravitale, sequentiell verabreichte Fluoreszierende Farbstoffe ermöglichen es histologisch anhand von Nativpräparaten den Knochenauf- und Umbau zu dokumentieren [5], während die Knochen-Implantat-Kontaktlinie (BIC) an Plastik-Dickschnitten mit Implantaten *in situ* errechnet werden kann. Ebenfalls kann an den Dickschnitten die Fläche der Knochenneubildung angrenzend an das Implantat histomorphometrisch ausgemessen und die gesammelten Resultate mit dem Kraftaufwand der Ausdrehversuche korreliert werden. Falls notwendig, können auch nach Entfernung des Implantates aus einer Plastikscheibe weitere Dünnschnitte zur Bestimmung der zellulären Gewebeantwort angefertigt werden. Die Kombination dieser Resultate erlaubt schlüssige Aussagen zur Biokompatibilität und zur Osseointegration von Dental- und anderen oberflächenbearbeiteten (Metall-) Implantaten abzugeben. Einige Forschungsbeispiele mit Resultaten werden vorgestellt.

1. Nunamaker DM: **Experimental models of fracture repair**. *Clin Orthop Relat Res* 1998(355 Suppl):S56-65.
2. Langhoff JD, Mayer J, Faber L, Kaestner SB, Guibert G, Zlinszky K, Auer JA, von Rechenberg B: **Does surface anodisation of titanium implants change osseointegration and make their extraction from bone any easier?** *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008, **21**(3):202-210.
3. Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, Schnabelrauch M, Schlottig F, Hefti T, Kalchöfner K, Nuss K, von Rechenberg B: **Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep**. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008, **37**(12):1125-1132.
4. Ferguson SJ, Langhoff JD, Voelter K, von Rechenberg B, Scharnweber D, Bierbaum S, Schnabelrauch M, Kautz AR, Frauchiger VM, Mueller TL *et al*: **Biomechanical comparison of different surface modifications for dental implants**. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008, **23**(6):1037-1046.
5. Rahn BA: **Die Polychrome Sequenzmarkierung - Intravitale Zeitmarkierung zur Tierexperimentellen Analyse der Knochen- und Dentinbildung**. *Habilitationsschrift*. Freiburg i.Br.: Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i.Br. ; 1976.

Numerische Untersuchungen zum beanspruchungsadaptiven Knochenumbau nach einer Hüftarthroplastik

Prof. Dr.-Ing. B.-A. Behrens, Dr.-Ing. A. Bouguecha
Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen
Leibniz Universität Hannover

Abstract

Die Finite-Element-Methode (FEM) wird in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Medizintechnik verstärkt eingesetzt. Insbesondere in den präklinischen Untersuchungen im Bereich der Gelenkprothetik hat sich diese Methode als zeit- sowie kostensparendes Analyse- und Berechnungsverfahren etabliert.

Im Rahmen dieses Vortrages wird auf die Anwendung der FEM zur Vorhersage der langfristigen Interaktion zwischen Knochen und Hüftimplantat eingegangen. Hierzu werden numerische Untersuchungen zur postoperativen Veränderung der physiologischen Lastverteilung und dem daraus resultierenden beanspruchungsadaptiven Knochenumbau im Femur nach einer Hüftarthroplastik vorgestellt. Für derartige Berechnungen ist die Wahl von geeigneten physiologischen Randbedingungen von großer Bedeutung. Daher besteht ein wesentlicher Schwerpunkt dieses Beitrages in der Betrachtung des Einflusses der verwendeten Randbedingungen sowie der gewählten Belastungssituationen auf die Simulationsergebnisse.

Da das Gehen die häufigste dynamische postoperative Aktivität der Patienten darstellt, wird im Allgemeinen aus dem Gangzyklus eine repräsentative statische Belastungssituation für die Simulation des Knochenumbaus gewählt. In der hier vorgestellten numerischen Arbeit wird untersucht, inwiefern es sinnvoll ist, ausschließlich eine statische Belastungssituation aus dem Gangzyklus für die FE-Berechnung des femoralen postoperativen Knochenumbaus zu verwenden. Zu diesem Zweck wurden fünf verschiedene Belastungsfälle betrachtet. Zunächst erfolgen FE-Simulationen mit vier verschiedenen statischen Belastungen bei 25 % (A), 45 % (B), 65 % (C) und 85 % (D) des Gangzyklus. Weiterhin wird im fünften Lastfall (E) die Veränderung der Kräfte im gesamten Gangzyklus untersucht, um die kinematischen Wechselbelastungen beim Gehen in der Simulation zu berücksichtigen.

Die berechnete Entwicklung der Knochendichte und die berechneten Masseverluste im periprothetischen Femur zeigen, dass die Simulationsergebnisse sehr stark von den gewählten Randbedingungen abhängen. Daraus wird deutlich, dass eine statische Belastungssituation nur eingeschränkt für die Berechnung des beanspruchungsadaptiven Knochenumbaus verwendet werden kann.

Die Überprüfung der Modelle sowie die Validierung der FE-Berechnungen durch DEXA-Untersuchungen sind Gegenstand unserer aktuellen Forschungsarbeiten.

Funktionalisierung von Oberflächen

Frank F. Bier

Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik, Institutsteil Potsdam, Am Mühlenberg 13, 14476

Potsdam-Golm

frank.bier@ibmt.fraunhofer.de

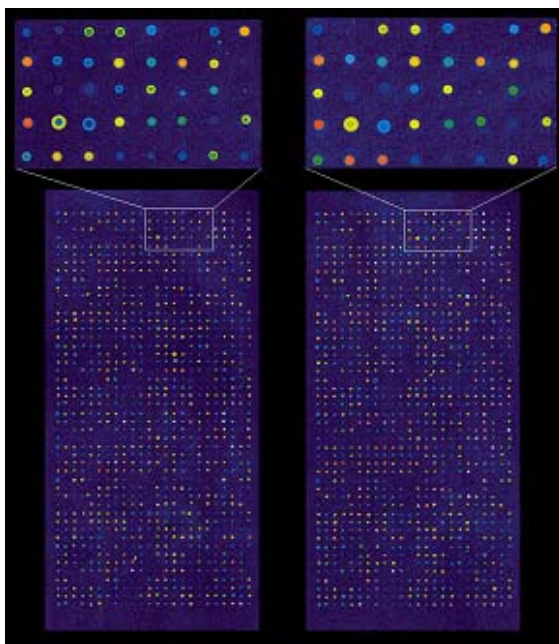
Abstract

Die Nutzung von Zellen und Biomolekülen in der Biotechnologie führt immer an die Grenzfläche zwischen belebter und nicht belebter Natur. Von der technischen Seite ist die Oberfläche zugänglich, bevor sie „biologisiert“, das heißt mit biochemischen oder biologischen Funktionen belegt wird. Diese Funktionalisierung bedarf chemischer Verankerung und in manchen Fällen auch einer nanoskaligen Strukturierung.

Für Bioanalytik und Biosensorik wurden bereits viele praktische Beispiele erarbeitet, mit deren Hilfe aktive Makromoleküle auf Oberflächen gekoppelt werden konnten. An immobilisierten DNA-Oligomeren lassen sich nicht nur komplementäre RNA- oder DNA-Moleküle hybridisieren, sondern auch eine Reihe enzymatischer Reaktionen durchführen. Dies sind die Strangverlängerungen durch verschiedene Polymerasen, vollständige Amplifikationen (PCR on Chip) bis hin zur Erzeugung langer einzelsträngiger DNA-Fäden durch die Rolling-Circle Reaktion. In „aktiven Arrays“ zeigten wir, dass sogar immobilisierte Gene vollständig abgelesen und transkribiert werden können. Gezielte Immobilisierung von Nukleinsäuren kann auch zur nanoskaligen Strukturierung von Oberflächen genutzt werden.

Sehr viel komplexer sind die Anforderungen, die Zellen an Oberflächen stellen, mit denen sie in reger Interaktion stehen. Heute übliche Standardkultivierungsverfahren üben einen Selektionsdruck aus und verändern die Zellen in oft ungewünschter, aber häufig auch übersehener Weise. Die Beobachtung dieser Interaktionen kann mit Oberflächen-sensitiven Mikroskopieverfahren direkt erfolgen.

Die Stammzellforschung stellt nun die Herausforderung an die Oberflächengestaltung neue inerte Oberflächen zu schaffen, die der Stammzellnische entsprechen können, in der die Zellen von Umgebungssignalen abgeschirmt oder aber gezielt durch Oberflächensignale an der Differenzierung beteiligt werden. Noch ist nicht viel über die biochemische Zusammensetzung dieser Umgebungen bekannt. Erste Versuche zeigen, dass über immobilisierte Faktoren die Differenzierung von Stammzellen lokal initiiert werden kann.



Biologisierung von Oberflächen durch Beschichtung mit Calciumphosphat-Nanopartikeln

Matthias Epple, Anorganische Chemie, Universität Duisburg-Essen, 45117 Essen

Abstract

Calciumphosphat ist das anorganische Mineral in humanem Hartgewebe, d.h. in Knochen und in Zähnen. Im Knochen kommt es in nanopartikulärer Form als Carbonatapatit vor (zusammen mit Collagen). Durch entsprechende Fällungsverfahren gelingt es, das Calciumphosphat in nanokristalliner Form herzustellen. Wenn diese Kristalle geeignet funktionalisiert werden, so erhält man nanodisperse Systeme, d.h. kolloidal stabilisierte Calciumphosphat-Nanopartikel. Zur Stabilisierung können synthetische Polymere (anionisch, kationisch, ungeladen), geeignete funktionalisierte Moleküle (z.B. Porphyrine) und Nucleinsäuren (DNA und RNA) eingesetzt werden. Die Abscheidung solchermaßen funktionalisierter Nanopartikel auf metallischen Oberflächen gelingt durch Elektrophorese. Dazu müssen die Partikel aus dem Dispersionsmittel Wasser in Alkohol überführt werden, um hinreichend hohe Spannungen zu ermöglichen. Durch eine Laserbearbeitung gelingt die zweidimensionale Strukturierung der Oberfläche, wodurch sich ein gerichtetes Zellwachstum erreichen lässt. Wenn die Calciumphosphat-Nanopartikel mit Nucleinsäuren funktionalisiert sind, so können sie als Träger dieser genetischen Information in Zellen verwendet werden (Transfektion bzw. Gen-Stummschaltung). Eine elektrophoretische Abscheidung von solchen Calciumphosphat/DNA-Nanopartikeln führt zu biologisch aktiven Oberflächen, die einen Gentransfer mit hoher Effizienz ermöglichen.

Literatur

- ¹ S. V. Dorozhkin M. Epple, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 3130.
- ² D. Tadic, F. Peters, M. Epple, *Biomaterials*, 2002, **23**, 2553.
- ³ T. Welzel, W. Meyer-Zaika, M. Epple, *Chem. Commun.*, 2004, 1204.
- ⁴ T. Welzel, I. Radtke, W. Meyer-Zaika, R. Heumann, M. Epple, *J. Mater. Chem.*, 2004, **14**, 2213.
- ⁵ H. Urch, S. Franzka, D. Dahlhaus, N. Hartmann, E. Hasselbrink, M. Epple, *J. Mater. Chem.*, 2006, **16**, 1798.
- ⁶ H. Urch, M. Vallet-Regi, L. Ruiz, J. M. Gonzalez-Calbet, M. Epple, *J. Mater. Chem.*, 2009, **19**, 2166.
- ⁷ K. Ganesan, A. Kovtun, S. Neumann, R. Heumann, M. Epple, *J. Mater. Chem.*, 2008, **18**, 3655.
- ⁸ V. V. Sokolova, I. Radtke, R. Heumann, M. Epple, *Biomaterials*, 2006, **27**, 3147.
- ⁹ V. Sokolova, A. Kovtun, O. Prymak, W. Meyer-Zaika, E. A. Kubareva, E. A. Romanova, T. S. Oretskaya, R. Heumann, M. Epple, *J. Mater. Chem.*, 2007, **17**, 721.
- ¹⁰ V. Sokolova M. Epple, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1382.
- ¹¹ M. Wiemann, D. Bingmann, S. Franzka, N. Hartmann, H. Urch, M. Epple, *Adv. Eng. Mater.*, 2007, **9**, 1077

Kryokonservierung von Gewebe – der fehlende Link zur Regenerativen Medizin

Birgit Glasmacher

Institut für Mehrphasenprozesse (IMP) & Zentrum für Biomedizintechnik (zbm),
Leibniz Universität Hannover

Abstract

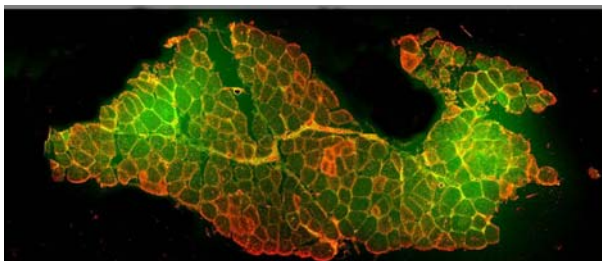
Die Langzeitlagerung von Zellen ist sowohl in der Forschung als auch in der medizinischen Anwendung mittels Kryokonservierung bereits möglich. Die Notwendigkeit, Zellen und Gewebe lebend zu konservieren, liegt in der Medizin begründet, da Blut, zur Transplantation vorgesehene Organe oder im Labor gezüchtete Gewebe – Biohybride - nur über eine begrenzte Zeit außerhalb des Organismus am Leben erhalten werden können. Bei vielen Geweben liegt diese Zeitspanne nur bei einigen Stunden, was den Transport zum geeigneten Empfänger zu einem Wettlauf mit der Zeit macht. Die Lagerung dieser dreidimensionalen Gewebe ist mit den heutigen Mitteln noch nicht möglich, sodass man gezwungen ist, schnellstens zu implantieren. Eine Option aus diesem Dilemma stellt die Lagerung mittels Kryokonservierung dar. Gerade Stammzellen, Spenderorgane und Biohybride durch Tiefkühlung zu konservieren, ohne sie funktionell zu beeinträchtigen, ist daher von immenser Bedeutung für zelluläre Therapieansätze in der modernen Medizin. Dies stellt jedoch derzeit noch eine Herausforderung dar, da ein entscheidender Parameter beim Einfrieren z.B. die Verwendung eines geeigneten Gefrierschutzmittels darstellt, das einerseits keine Nebenwirkungen beim Patienten/bei der Patientin verursacht, dabei aber gleichzeitig sicherstellt, dass Gefrierschäden an den Zellen und im Gewebe möglichst gering gehalten werden. Die Einfrier- und Auftaubedingungen für Zellen (z.B. Nabelblutstammzellen) für die Regenerative Medizin sollen daher derart optimiert werden, dass eine erfolgreiche Tiefkühlung über lange Zeiträume ohne Beeinträchtigung der Zellfunktion oder der Patientin/des Patienten garantiert werden kann.

Im Bereich des Tissue Engineering bietet es sich an, geeignete Kryokonservierungsverfahren parallel zur Entwicklung der Biohybride zu etablieren, damit die Technik rechtzeitig zur Verfügung stehen kann. Außerdem kommen häufig suboptimal tiefgefroren gelagerte Zellen bei der Besiedlung der Scaffolds zum Einsatz. Da durch ungünstige Temperaturprofile beim Einfrieren Zell- und Gewebeschädigungen – siehe folgendes Bild - entstehen, ist die Wahl der Prozessparameter beim Einfrieren aber auch beim Auftauen von großer Bedeutung. Um ein optimiertes Ergebnis

zu erreichen, müssen zunächst die Kühlraten, mit denen die Proben auf Lagerungstemperatur – möglichst unter -135 °C – gekühlt werden, der/den jeweiligen Zellart/en angepasst werden. Eine weitere Möglichkeit des Zellschutzes vor dem Verlust der Vitalität/ Funktionalität ist es, Kryoprotektiva homogen im Volumen verteilt zuzusetzen. Hier gilt es die Diffusion des Additivs im Gewebe zu ermitteln, wobei die auf artifiziellen Scaffolds basierenden Biohybride den Vorteil bieten können, gezielten Wärmetransport „in Kanälen“ zu ermöglichen. Wenig Augenmerk wurde bisher auf den Einfluss von Nukleationstemperatur und Kristallisationsgeschwindigkeit gelegt.

Im Vortrag soll auf die genannten Aspekte eingegangen werden.

Dank an die Förderung durch das Exzellenzcluster REBIRTH.



Porcines Muskelgewebe, Apoptose/Nekrose Assay, aufgetaut.

Roboter in der Unfallchirurgie

Prof. Dr. med. Christian Krettek
 Unfallchirurgische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Zusammenfassung:

Auf dem Gebiet der Orthopädie und Unfallchirurgie bestehen verschiedene Anwendungen von Robotern, teils auf experimenteller Basis teils bereits in der klinischen Anwendung. Die bekannteste Anwendung findet sich sicherlich im Bereich der Hüftendoprothetik. Hier wurde das Robodoc®-System (IntegratedSurgicalSystems ISS, Davis, USA, <http://www.robodoc.com>) 1992 in die Klinik eingeführt. Dieses wurde zur Fräsung des Schaftes bei nicht-zementierten Prothesen genutzt. Der anfänglichen Euphorie folgte jedoch negativ Kampagne in der Presse mit Patientenklagen, so dass die roboterassistierte Hüftfräsung heutzutage in Deutschland bei nahezu null angekommen ist.

Auf dem Gebiet der Unfallchirurgie wird seit einigen Jahren an dem Einsatz eines Roboters zur Reposition von Frakturen gearbeitet. Die Arbeiten beziehen sich fast ausschließlich auf das Femur, da hier im klinischen Alltag Probleme bei der Reposition bekannt sind und ein Robotereinsatz deutliche Vorteile bringen könnte.

Die Probleme bei der Reposition am Femur beziehen sich auf das Erreichen der Reposition, die Repositionskontrolle und die Retention der Reposition bis zur endgültigen Fixierung. Von unserer Forschungsgruppe ist ein experimentelles Roboter-Setup entwickelt worden, dass die geschlossene Reposition mit einem Roboter, der als reiner Manipulator im Master-Slave-Modus arbeitet, an Körper Spendern ermöglicht. Es konnte gezeigt werden, dass die Weiterleitung von haptischen Informationen über den Roboter an den Chirurgen immens wichtig ist. Die Repositionskontrolle erfolgt über eine dreidimensionale Bildgebung unter Verwendung eines Navigationsgerätes (s. Abb. 1).

Die Weiterentwicklung des Manipulators stellt das autonome System dar. Hier liegen erste vielversprechende Arbeiten vor. Der Chirurg orientiert sich in seiner Operation an haptischen und visuellen Informationen. Diese sind bereits beim Roboter als Manipulator eingesetzt. Ein autonomes System muss jedoch eine Vorstellung vom zu erreichenden Repositionsergebnis haben. Dies ist im klinischen Alltag die Erfahrung, wie die Fraktur nach Reposition aussehen sollte. Durch Berechnung der Dislokationsparameter kann anhand dieser eine anatomische Reposition durchgeführt werden. Wir haben einen solchen Algorithmus basierend auf Surface-Matching (s. Abb. 2) der dreidimensional abgebildeten Fragmente entwickelt. Um eine geordnete Reposition unter Berücksichtigung von wirkenden Kräften und anatomischen Gegebenheiten autonom durchführen zu können, sind für den Roboter Aktionsprimitive aufgestellt. Erste Versuche lassen eine autonome Reposition von Frakturen am Femurschaft zu.

Die Reposition von Schaftfrakturen stellt einen möglichen Einsatz von Robotern in der Unfallchirurgie dar. Der Einsatz eines Roboters erscheint sinnvoll, wenn neben der Reposition weitere Operations-schritte mit Hilfe des Roboters leichter und präziser durchgeführt werden können. Ein klinischer Einsatz bedarf nach den Erfahrungen der RoboDoc-Anwendung einer kritischen Evaluation unter Beachtung höchstmöglicher Sicherheit.



Abb. 1

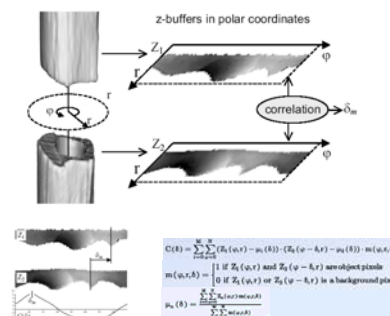


Abb. 2

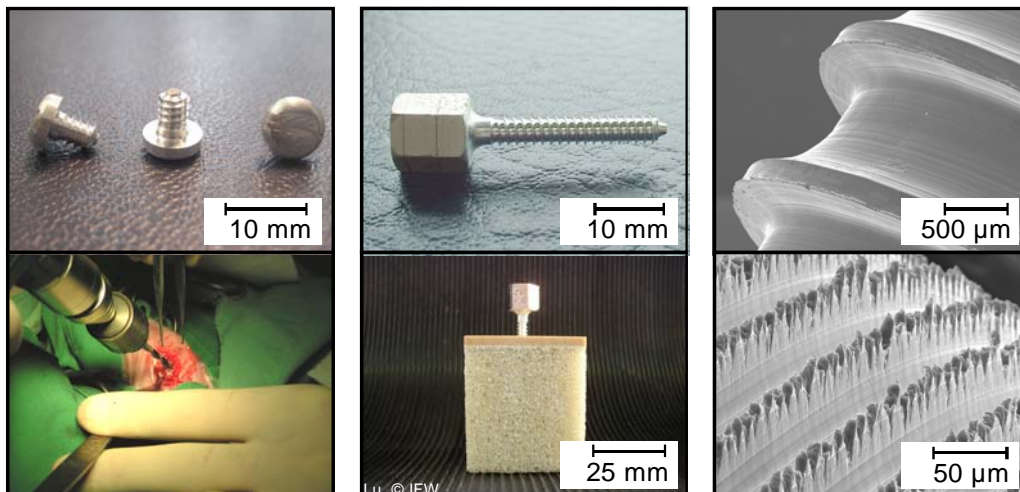
Einstellung der Randzoneneigenschaften resorbierbarer Magnesiumimplantate durch mechanische Bearbeitung

Prof. Dr.-Ing. B. Denkena, Dipl.-Ing. A. Lucas

Abstract

Am Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen an der Leibniz Universität Hannover entwickeln Forscher funktionsangepasste Fertigungsverfahren zur Herstellung medizinischer Implantate. Die Fragestellungen gehen dabei weit über die reine geometriegebende Fertigung hinaus. Schon bei der Herstellung werden wichtige Funktionen und Eigenschaften der Implantate durch Oberflächen und Randzoneneigenschaften eingestellt.

Auf dem Einsatzgebiet der temporären Implantate werden resorbierbare Implantate erforscht, die sich nach Erfüllung ihrer Funktion selbständig im Körper abbauen. Im Bereich der Frakturversorgung (Osteosynthese) haben beispielsweise Knochenschrauben oder Knochenplatten nur eine zeitlich befristete Funktion zur Fixierung des traumatisierten Knochens. Nach Abschluss der knöchernen Heilung entfällt diese Aufgabe und die Implantate sollten nach Möglichkeit wieder entfernt werden. Denn permanente Implantate, die derzeit vorwiegend aus chirurgischem Stahl oder Titan hergestellt werden, stellen einen Fremdkörper im Organismus dar und bilden damit eine lokale Infektionsgefahr. Außerdem besteht aufgrund der lokalen Belastungsabschirmung (Stress Shielding) des Knochens durch das rigide Implantat dauerhaft ein Refrakturrisiko in der Implantatumgebung. Die bisher nötige zweite Operation zur Implantatentfernung könnte aber durch den Einsatz neuer resorbierbarer Implantatwerkstoffe mit hinreichender Stabilität vermieden werden. Hierzu entwickeln Wissenschaftler des Institutes für Werkstoffkunde (IW) in Hannover neuartige biokompatible Magnesiumlegierungen, die als Werkstoff für Implantate zur Osteosynthese eingesetzt werden können. Diese Legierungen weisen günstige mechanische Kennwerte auf, da sie in der Festigkeit dem Knochen nur leicht überlegen sind und damit das Stress Shielding reduzieren. Außerdem ist Magnesium essentieller Bestandteil des Körpers und, wie bereits nachgewiesen wurde, organisch verträglich. Damit sind diese Legierungen sowohl in mechanischer als auch in biologischer Hinsicht biokompatibel. Das Korrosionsverhalten von Magnesium in elektrolythaltigen Lösungen erfüllt außerdem die Voraussetzungen zum graduellen Abbau über die Implantationszeit.



In-vivo Magnesiumproben zur tierexperimentellen Untersuchung des Degradationsverhaltens (links); Schrauben-Demonstrator aus Magnesium für Biomechanikversuche in synthetischem Knochenersatz (Mitte); REM-Aufnahmen der Oberflächentopographie eines Gewindes (rechts oben) und einer Mikrostruktur (rechts unten)

Die Herausforderung ist nun, das Korrosionsverhalten der Implantate zu modifizieren und damit ihr Abbauverhalten korrespondierend zum Heilungsverlauf des Knochens einzustellen. Neben Einstellungsmöglichkeiten durch Einsatz unterschiedlicher Legierungen ist die mechanische Bearbeitung der Werkstücke der entscheidende Faktor, der die Oberflächen- und Randzoneneigenschaften des Implantates bestimmt und damit das Korrosions- und Abbauverhalten maßgeblich beeinflusst. Durch

geometriegebende Zerspanprozesse, wie Drehen oder Fräsen, sowie Nachbearbeitungsverfahren, wie Mikrostrukturieren, Polieren oder Festwalzen, können diese Eigenschaften modifiziert werden.

Effekte in der Werkstückrandzone können über das thermomechanische Lastkollektiv bei der Bearbeitung durch den Einfluss auf das Gefüge, die Härte oder die Eigenspannungen im Werkstoff erzielt werden. Das Induzieren von Druckeigenspannungen beispielsweise führt je nach Werkstoff zu einer deutlichen Erhöhung des Korrosionswiderstandes. Außerdem spielt die resultierende Mikro-Topographie der Oberfläche nach der Bearbeitung eine entscheidende Rolle für das Korrosionsverhalten von Magnesium, denn durch die Vergrößerung der Oberfläche kann auch die Korrosionsrate erhöht werden.

Die detaillierten Kenntnisse der bearbeitungsinduzierten Werkstückeigenschaften und deren Einfluss auf das Korrosionsverhalten werden am IFW erarbeitet und modelliert. Das Einsatzverhalten der Implantate hinsichtlich Degradation und biomechanischer Eigenschaften wird gemeinsam mit Projektpartnern aus der Kleintierklinik der Tierärztlichen Hochschule und aus der Orthopädie der Medizinischen Hochschule Hannover analysiert. Das Zusammenführen der gewonnenen Erkenntnisse soll es in Zukunft ermöglichen, die gewünschten Implantateigenschaften gezielt einstellen zu können.

Diese Arbeiten werden als Bestandteil des Forschungsprogramms im SFB 599 von der DFG gefördert.

Kontakt:

Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen (IFW)

Leibniz Universität Hannover
Produktionstechnisches Zentrum Hannover PZH

Prof. Dr.-Ing. B. Denkena

An der Universität 2

Tel.: +49 (0) 511 / 762 2553

Fax: +49 (0) 511 / 762 5115

Webseite des IFW: www.ifw.uni-hannover.de

Dipl.-Ing. Arne Lucas

Tel: +49 (0) 511 762 18059

Email: lucas@ifw.uni-hannover.de

Webseite des SFB 599:

<http://www.mhh-hno.de/sfb599/>

Polymer Interlayers for Functionalization of Implant Surfaces

C. Lorenz¹, W. Dempwolf¹, A. Hoffmann², G. Gross², H. Windhagen³, F. Thorey³, H. Menzel¹

¹Institut for Technical Chemistry, Braunschweig University of Technology, Braunschweig, Germany

²Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany

³Orthopedic Clinic, Hannover Medical School, Hanover, Germany

Keywords: implants, coating, polymers, growth factors, antimicrobial

Introduction: Titanium and its alloys are widely used as implants because of their good mechanical properties and biocompatibility. However, the performance of implants is not only determined by the mechanical properties but also by their integration into the body. To improve implants in this respect, surface coatings can be used. For example osseointegration of the implant should be improved by attaching signalling proteins (e.g. BMP-2) to the surface (Hoffmann et al., 2001). Poly(4-vinylbenzyl)-phosphonic acid diethylester has been shown to be nicely biocompatible (Adden et al., 2007) and to bind covalently to titanium surfaces via the phosphonate groups (Adden et al., 2006). Copolymerization allows introduction of groups capable of binding peptides (Adden et al., 2006) or having an anti-microbial effect (Tiller et al., 2002).

Materials and Method: For binding of peptides N-hydroxysuccinimide acrylate was copolymerized with 4-vinylbenzyl phosphonic acid ethylester (s. Fig 1A). Copolymerization with vinylpyridine and subsequent quaternization with brom hexane yields a potentially antimicrobial copolymer (s. Fig1B)

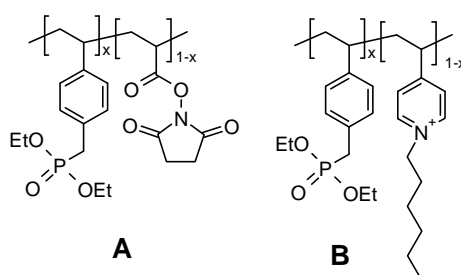


Figure 1. Copolymers as interlayer for binding peptides (A) or having antimicrobial effect (B)

Ellipsometry, FT-IR-spectroscopy, and XPS were used to characterize the chemistry and structure of the copolymer films. The BMP binding was quantified by ELISA tests and its activity checked in a bioassay. For copolymer B not only biocompatibility was tested, but also antimicrobial activity.

Results and Discussion: The copolymers form ultrathin films of about 2-8 nm thickness on titanium surfaces in a simple dipping process. The results of the characterization indicate that that well defined films are formed at the surface and that the immobilization is due to phosphonate groups. Adden et al., 2006

The copolymer films are able to bind amine containing molecules as evidenced by XPS using a fluorine tag. By immunoassay the binding of BMP-2 can be verified. The covalently bound BMP-2 is biologically active as confirmed by a biological assay. The amount of peptide bound depends on the composition of the copolymer and increases with the amount of succinimide ester groups.

Biocompatibility of the copolymers B has been evaluated by investigation of adhesion as well as proliferation of human gingival fibroblasts. Cytotoxic effects could be excluded for all tested compositions as no significant deviation in cell adhesion between coated substrates and titanium oxide have been observed. The tests regarding the antimicrobial activity are under way.

Conclusions: Copolymers films of a few nanometer thickness prepared by dip coating can be used to functionalize titanium implant surfaces. It is possible to bind growth factors in a way that they are still biologically active. It is also possible to establish copolymer films with antimicrobial groups onto the titanium surfaces.

This work was supported by the DFG as part of the SFB 599.

References:

- Adden, N., et al. (2006), *Biomacromolecules* **7**, 2552
Adden, N., et al. (2007), *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* **18**, 303–316,
Hoffmann, A., et al. (2001), *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **57**, 294
Tiller, J. C., et al. (2002), *Biotech. Bioeng.* **79**, 465,

Collagen Matrices: Entwicklung, Herstellung und maßgeschneiderte Eigenschaften hinsichtlich medizinischer Anwendungen

Prof. Dr. Günter Rau, Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik, RWTH Aachen, (rau@hia.rwth-aachen.de)

Dr.-Ing. Ingo Heschel, Matricel GmbH, D - 52134 Herzogenrath, (ingo.heschel@matricel.de)

Abstract

Permanente Implantate zur Wiederherstellung von Organfunktionen sind von großer medizinischer Bedeutung: Heute verwendete Gelenkprothesen als Beispiel stellen hohe Ansprüche an die körperfremden Werkstoffe. Der SFB 599 konzentriert sich auf metallische oder synthetische Werkstoffe und verbessert deren physikalische und chemische Eigenschaften, um neben der funktionellen Anpassung durch Werkstoffwahl und Konstruktion auch die gewünschte Wechselwirkung mit der biologischen Umgebung des Einsatzortes wie Bioverträglichkeit und Biodegradation zu erreichen.

Künftig werden zunehmend Biowerkstoffe in erster Linie als Gerüst oder Matrices für „tissue engineering“ herangezogen, weiter aber zur Gewebe- und darüber hinaus zur Zell- und Gentherapie. Die Entwicklung von Biowerkstoffen als Gerüste (scaffolds) für tissue engineering stellt eine vielfältige Herausforderung dar.

Resorbierbare Biowerkstoffe werden im Metabolismus des Organismus „verstoffwechselt“. Sollten diese Eigenschaften bei nicht körpereigenen und synthetischen Biowerkstoffen in die Nähe von Pharmaka gerückt werden, sind oft extrem teure und zeitaufwendige Zulassungsprozeduren zu durchlaufen. Daher erscheint es attraktiv, nach geeigneten natürlichen Biowerkstoffen zu suchen, die als Biomaterialien im Körper ohnehin vorhanden sind.

Der Blick auf die Zusammensetzung der natürlichen extrazellulären Matrix (ECM), in die die Zellen häufig eingebettet sind, führt auf Collagen (30 Vol.-% aller Körperproteine), das zusammen mit Elastin die Struktur des ECM mitbestimmt. Collagen ist ein fibröser, nicht löslicher, sehr spannungsfester Tripel-Helix-Strang, der u. a. in Fibroblasten, Osteoblasten und Chondrozyten synthetisiert wird und, in den Extrazellulärraum entlassen, enzymatisch zu Fibrillen verbunden wird. Erstaunlich ist, dass Collagen (ähnlich wie die DNA – Helix) in vielen Spezies von den Schwämmen bis zu den Wirbeltieren einheitlich zu finden ist: es handelt sich also um einen universellen Biowerkstoff, der in Bindegewebe, Knorpel, Sehnen, Bändern, Gefäßen, Haut, Lunge, Herzklappensegeln, Zwerchfell etc. vorkommt.

Daher lässt sich Collagen aus natürlichem Gewebe von Tieren gewinnen, die kein Infektionsrisiko für den Empfängerorganismus aufweisen. Um dies sicherzustellen, ist ein aufwendiges Aufbereitungsverfahren erforderlich, das hochreines Collagen ohne Verunreinigung von tierischen Zellen oder Proteinen garantiert. Jede gewonnene Charge muss vor der Freigabe zum Humaneinsatz die eng gesetzten Spezifikationen erfüllen, die in einem zertifizierten (und inzwischen patentierten) Prozessablauf festgelegt sind. – Das gleiche trifft für Elastin zu, denn Collagen und Elastin werden meist im Verbund verwendet.

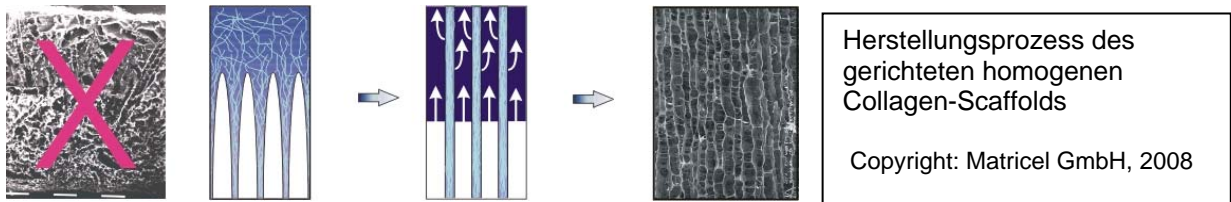
Je nach Anwendung sind 2D- oder 3D-Matrices wünschenswert. 2D-Matrices sind zum Ersatz flächiger Strukturen wie z.B. Haut oder Bändern geeignet. Dagegen ist die Herstellung von 3D-Matrices aus Collagen und Elastin mittels eines Gefrierrocknungsprozesses wegen der breiten Einsatzmöglichkeiten besonders attraktiv. Hierbei sind die Struktur, die Abmessungen sowie die mechanischen Eigenschaften der Poren für jeden Zelltyp, mit dem der Schwamm besiedelt werden soll, speziell zu entwickeln, da die Struktur wachstumleitende und –lenkende Wirkung hat, andererseits die Zellkräfte während des Wachstums auf die Wände der Poren formend wirken.

Es wird gezeigt, wie sich aus einer hochreinen definierten Collagen- Dispersion in einem (patentgeschützten) gerichteten Gefrierprozess Collagenschwämme mit homogener definierter Porenstruktur gewinnen lassen. Die Porenabmessungen können in einem weiten Bereich definiert variiert werden, um verschiedenen Zelltypen für unterschiedliche Anwendungen die jeweils beste Besiedelungsumgebung bereitzustellen. Das in den Körper eingebrachte Collagen (eventuell besiedelt mit autologen Zellen) wird nach der weiteren Zellbesiedelung abgebaut (resorbiert) und durch

körpereigenes ersetzt. Die Verweilzeit ist durch eine ebenfalls geschützte, nicht-toxische Vernetzungsmethode an die jeweilige, medizinisch gewünschte Abbaurrate anpassbar.

Aus dem Forschungsbereich werden einige Anwendungen von 2D- und 3D-Matrices in vitro berichtet. Erste klinisch zugelassene und erfolgreiche Produkte der Matricel GmbH sind: ACI Maix in Anwendung als CACI (Collagen-gedeczte autologe Chondrozyten-Implantation) und MACI (Matrix-induzierte autologe Chondrozyten Implantation). Speziell für die Nutzung im Forschungsbereich wurde die neue OptiMaix-Produktlinie entwickelt, wobei das 3D-Scaffold besonders attraktiv ist, da es wichtige Anforderungen erfüllt:

- **Zellvermehrung und Differenzierung von Zellen möglich** (incl. Stammzellen, Adipozyten, Fibroblasten, Chondrozyten, Nervenzellen, Schwannzellen, etc.)
- **Stabilität für Zellkulturen bis zu 3 Wochen**
- **Degradierbarkeit ohne unerwünscht starke Entzündung**
- **Keine immunologische Reaktionen**



OptiMaix - 3D (offenporig, homogen)

Copyright: Matricel GmbH, 2008

In dem OptiMaix-3D Scaffold kann die Migration, Proliferation, Differenzierung sowie das Wachstum bis in tiefe Schichten erreicht und kontrolliert werden, da die Porenstrukturen der Matrix für Versorgung mit Nährlösung, Wachstumsfaktoren, Gasen etc. sehr gut durchgängig ist. Das Scaffold eignet sich daher auch bestens für den Einsatz in Bioreaktoren.

Im Gegensatz z.B. von Magnesium-Schwämmen haben Collagenschwämme selbst keine hohe mechanische Festigkeit. Diese lässt sich durch Einlagerung von β -Tricalciumphosphat in die Molekularstruktur des Collagens erreichen, wobei auch diese Verbindung im Körper vorkommt. Damit eröffnen sich Anwendungen z.B. im Knochenbereich.

Die Zulassung neuartiger Klasse III Medizintechnikprodukte ist sehr aufwendig, wird Aufwand meist weit unterschätzt und überschreitet die Möglichkeiten eines normalen Hochschulinstitutes. Soll das Klasse III Produkt noch mit Substanzen aus dem Pharmabereich (Wachstumsfaktoren?) kombiniert werden, ist eine Zulassung für den Humaneinsatz finanziell nur durch ein finanzstarkes Pharmaunternehmen realistisch durchführbar.

Erfahrungen und Trends in der robotikgestützten Kopfchirurgie

Prof. Dr. Heinz Wörn,
Head of Institute for Process control and Robotics (IPR)
Department of Informatics / Karlsruhe Institute of Technology (KIT)

Zusammenfassung:

Die prinzipiellen Anforderungen an die robotergestützte Chirurgie wie einfache Integrierbarkeit in den chirurgischen Workflow, einfache Adaptierbarkeit und hohe Genauigkeit werden erläutert.

Es werden prinzipielle Beispiele für Robotikanwendungen am Kopf vorgestellt: Robotergestütztes Knochenschneiden, mobiles intelligentes Werkzeug für Knochenschneiden und Assistenzroboter für die Dysgnathiechirurgie.

Die Vorteile der Laserablation gegenüber Fräsen werden herausgestellt, und es wird betont, dass laserbasiertes Knochenschneiden nur mit Robotik möglich ist und durch Regelung des Knochenabtrags mit Bildverarbeitung deutlich verbessert werden kann.

Es werden aktuelle Forschungsprojekte vorgestellt: Roboterassistierte Laserknochenablation mit einem Leichtbauroboter, minimaltraumatische roboterbasierte Schädelbasischirurgie und Konzipierung entsprechender Werkzeuge, Roboter für Grob- und Feinpositionierung von Endoskopen für die Neurochirurgie, erweiterte Realität für die Visualisierung in Operationsmikroskopen und Endoskopen.

Degradierbare Wirkstofffreisetzungssysteme zur lokalen Steuerung implantatinduzierter zellulärer Prozesse

Katrin Sternberg, Klaus-Peter Schmitz
Universität Rostock, Institut für Biomedizinische Technik, Rostock

Abstract

Die großen Fortschritte in der Biomaterialforschung und Implantattechnologie in den vergangenen Jahren eröffnen neue Möglichkeiten zur Entwicklung innovativer Implantate und somit zur Therapie bisher nicht ausreichend behandelbarer Krankheitsbilder. Neben allen damit verbundenen technologischen Herausforderungen ist die gezielte Gestaltung der Zelle-Implantat-Interaktion von entscheidender Bedeutung. Dabei kann das Implantat aus Polymeren, Metallen, Keramiken oder Kompositen bestehen (Abb. 1). Es können zur Förderung der Geweberegeneration biodegradierbare Polymere als Implantatwerkstoffe Verwendung finden. Zur Verbesserung der Adhäsion und des Einwachsens von Zellen kann es sich auch um mikroporöse Scaffolds handeln. Zur Beeinflussung von Zelldifferenzierung und Gewebeaufbau sind Form-Gedächtnis-Werkstoffe denkbar. Wirkstoff-freisetzende Beschichtungen sowie chemisch modifizierte Implantatoberflächen auch in Kombination mit der Nanotechnologie steuern darüber hinaus als *Local Drug Delivery (LDD)*-Systeme das Zellwachstum und andere Zellfunktionen. Die Begriffe Wirkstoff und Drug werden hier synonym verwendet.

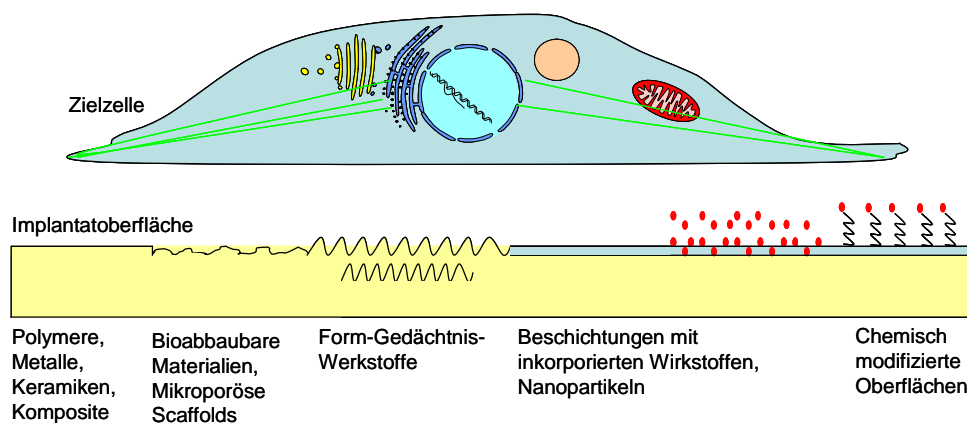


Abb. 1: Möglichkeiten der Implantatmodifizierung zur gezielten Steuerung der Zelle-Implantat-Interaktion (schematisch)

In diesem Zusammenhang erscheinen Wirkstoffträger auf der Basis von Polymerwerkstoffen besonders geeignet, da sie durch einfache Verfahren mit den Wirkstoffen beladen werden können. Außerdem ist von Vorteil, dass die Funktion des Polymers als Implantatmaterial gleichzeitig mit der als lokaler Wirkstoffträger verbunden werden kann. Die polymeren Implantatwerkstoffe sollten dabei den Wirkstoff effektiv gegenüber metabolischen Einflüssen des Organismus abschirmen, zugleich aber eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung im Organismus über einen möglichst definierten Zeitraum gewährleisten.

Um diese Strategie erfolgreich umsetzen zu können, müssen die physikochemischen und biophysikalischen Eigenschaften der Trägermaterialien mit chemischen und physikalischen Methoden gezielt optimiert werden. Dabei spielen die Größe, die Oberflächenladung, die Hydrophilie und die Hydrophobie der Grenzfläche sowie die Morphologie der Oberfläche eine bedeutende Rolle. Außerdem hängt die Wahl des geeigneten Trägersystems stark vom Applikationsort ab. Um ein maximales therapeutisches Ergebnis zu erzielen, erfordert die kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen demzufolge eine Vielzahl unterschiedlicher Trägersysteme. Von Vorteil ist in diesem Zusammenhang der Einsatz biodegradierbarer, bioresorbierbarer Trägersysteme, da diese nach erfolgter lokaler Wirkstoffabgabe vollständig degradieren. Die Wirkstofffreisetzungskinetik wird in diesem Fall zusätzlich durch den Degradationsprozess des polymeren Trägers bestimmt.

Wirkstofffreisetzende Polymerbeschichtungen für Implantate gewinnen an Bedeutung, wenn durch die chemische Ankopplung der Wirksubstanzen an die Implantatoberfläche und die resultierende lokale Wirkstofffreisetzung keine ausreichende pharmakologische Wirkung am Implantationsort erzielt wird. Dies kann der Fall sein, wenn lokal sehr hohe Wirkstoffdosen erforderlich sind und wenn die Wirkstofffreisetzung über lange Zeiträume erfolgen muss. Hier stößt die Wirkstoffapplikation über chemische Modifizierungsreaktionen an Grenzen, da kein ausreichendes Wirkstoffdepot zur Verfügung gestellt werden kann. Darüber hinaus ist es möglich, durch einen Mehrschichtaufbau und eine zeitlich programmierbare Freisetzung verschiedener Wirksubstanzen eine Optimierung der Zelle-Implantat-Interaktion in verschiedenen Phasen des Einheilungsprozesses des Implantats vorzunehmen.

Diese auf der Grundlage der Plattformen der passiven Beschichtungen entwickelten aktiven Implantatbeschichtungen zeichnen sich für ihre Anwendung in verschiedenen Bereichen der Medizin dadurch aus, dass sie die Einheilung der Implantate durch die lokale Freisetzung von beispielsweise antiphlogistischen, antibiotischen und wachstumssteuernden Wirksubstanzen verbessern. Es werden verschiedene Strategien zur Entwicklung derartiger Wirkstofffreisetzungssysteme für verschiedene medizinische Anwendungen in der Kardiologie, Gefäßchirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Augenheilkunde vorgestellt, deren Vorteile vor allem in der vollständigen Biodegradierbarkeit und der exzellenten Biokompatibilität der polymeren Wirkstoffträger sowie in der dosisabhängigen Zellspezifität der verwendeten Wirkstoffe begründet sind.