

Hart wie die Natur

Knochenimplantate aus Calciumphosphat

Ein Stoff mit bemerkenswerten Eigenschaften: Biegsam und elastisch wie ein Metall und gleichzeitig hart wie eine Keramik. Was wie der ganz große Wurf eines Materialwissenschaftlers klingt, ist ein alter Hut aus der Natur: Der Biowerkstoff „Knochen“. Trotz der hohen Stabilität des Knochengewebes kommt es bei Unfällen mitunter zu Brüchen. In schweren Fällen müssen bei deren Behandlung manchmal Splitter entfernt werden, so dass Knochenmaterial fehlt. Auch nach der Entfernung von Tumoren bleiben Hohlräume im Knochen zurück. Sie werden meist mit so genannten Knochenersatzmitteln aufgefüllt, um den Heilungsprozess zu beschleunigen. Auf der Suche nach dem geeigneten Ersatzstoff kommt die Forschung immer mehr zu dem Schluss: Eigentlich ist kaum etwas so gut wie das Original.

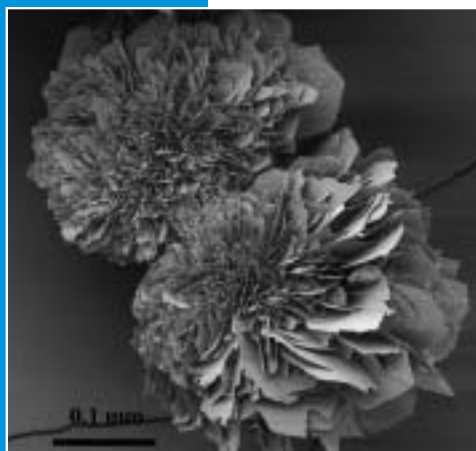


Abbildung 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Octacalciumphosphat-Kristallen.

Knochen bestehen zu 60 bis 70 Prozent aus Calciumphosphat, einem anorganischen Mineral. Dies verleiht ihnen die sprichwörtliche Härte. Die Einbettung in das Protein Kollagen, die zweite wesentliche Komponente, macht den Knochen zäh und zugfest. Bei der Suche nach geeigneten Ersatzstoffen gilt es nicht nur, die mechanischen Eigenschaften des

Knochens nachzuahmen, sie müssen darüber hinaus auch noch körperversäglich sein. Bei konsequenter Umsetzung dieser Strategie endet man zunächst bei dem Material, das nach wie vor als „goldener Standard“ der Knochenersatzmittel angesehen wird: dem patienteneigenen Knochen.

Bei der so genannten „autogenen Knochen transplantation“ wird Gewebe meist aus dem Beckenknochen des Patienten entnommen und an der gewünschten Stelle eingepflanzt. Das Implantat wird entweder passgenau zugeschnitten oder zerkleinert und als Granulat eingesetzt. Leider ist das Verfahren nicht frei von Nachteilen: Die ent-

nehmbare Menge ist begrenzt, der Beckenknochen wird deutlich geschwächt, viele Patienten klagen über starke Schmerzen nach dem Eingriff. Menschliche Spenderknochen oder solche tierischen Ursprungs stellen zwar – gegebenenfalls nach entsprechender chemischer Aufbereitung – eine weitere Materialquelle dar, doch im Zeitalter von AIDS, BSE und anderen übertragbaren Krankheiten wird diese nur ungern genutzt.

Der Bedarf an Knochenersatzmitteln, die gut verträglich, mit Sicherheit frei von Krankheits-erregern und beliebig verfügbar sind, muss daher in erster Linie durch teil- oder vollsynthetische Materialien gedeckt werden. Synthetische Knochenersatzmittel bestehen meist aus Calciumphosphat, gleichen also in ihren chemischen Bestandteilen dem natürlichen Knochenmineral. Die Zellen des Knochengewebes wachsen auf diesen Materialien gut an, so dass das Ersatzmittel wie eine Art Gerüst bei der Knochenneubildung wirkt und fest in den Knochen einwächst.

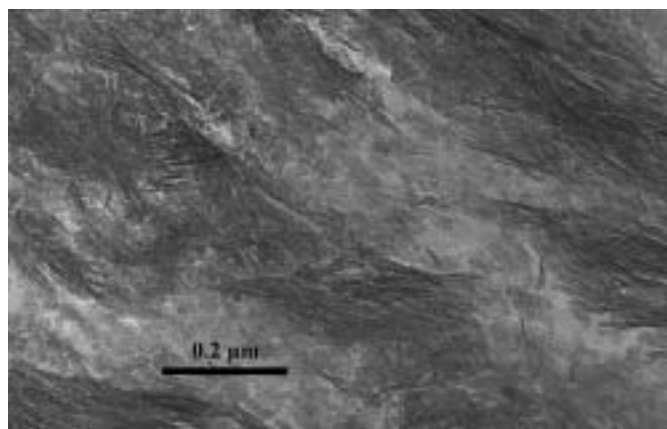


Abbildung 2: Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Dünnschnittes durch menschliches Knochengewebe.

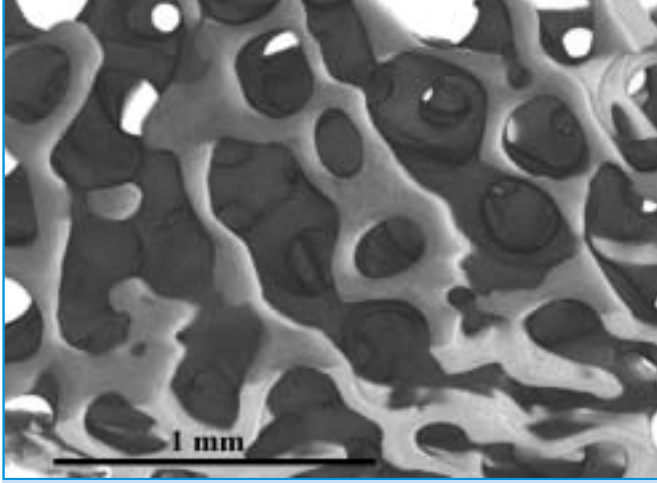


Abbildung 3: Mikro-Computertomographie von porösem Knochengewebe, der Spongiosa.

Ständige Erneuerung

Doch Calciumphosphat ist nicht gleich Calciumphosphat (siehe „Chemiebaukasten der Natur“). Das natürliche Knochenmineral besteht aus Hydroxylapatit, allerdings nicht in reiner Form. Hydroxylapatit besitzt die Fähigkeit, fremde Ionen einzulagern und dadurch von der exakten Zusammensetzung $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ abzuweichen. Bei der Bildung von Knochengewebe kristallisiert das Knochenmineral aus der Körperflüssigkeit aus und baut viele der darin enthaltenen Ionen ein – insbesondere Carbonat (CO_3^{2-}), das zu einigen Gewichtsprozent im Knochenmineral enthalten ist.

Von großer Bedeutung für die Eigenschaften des Knochenminerals ist auch, dass es sich um sehr kleine Teilchen handelt: die Kristalle sind nur wenige Nanometer groß (1 Nanometer = 1 milliardstel Meter). Derartig kleine Teilchen besitzen im Verhältnis zu ihrem Volumen eine besonders große Oberfläche und sind dadurch leichter löslich als große Teilchen gleicher Zusammensetzung.

Im Knochengewebe sind die Kristalle des Knochenminerals in mikroskopisch kleinen Fasern – so genannten Fibrillen – aus dem Protein Kollagen eingebettet (Abb. 2). Diese mineralisierten Fibrillen sind zu größeren Strängen gebündelt, die wiederum nach definierten Ordnungsprinzipien arrangiert sind. Die aufwändige Strukturierung des Knochengewebes setzt sich in einer weiteren, schon mit dem bloßen Auge erkennbaren Hierarchieebene fort: Der Porosität des Gewebes im Knocheninneren (Abb. 3).

Die hierarchische Strukturierung des Knochengewebes ist nicht statisch, sondern einem ständigen Wandel unterworfen. Knochenabbauende Zellen lösen lokal das Knochenmineral auf und

zersetzen die organische Knochenmatrix, das Kollagen. Gleichzeitig bauen knochenbildende Zellen die neue Kollagenmatrix auf, in der dann wieder frisches Knochenmineral auskristallisiert. Diese fortwährende Umstrukturierung hat das Ziel, die Knochen optimal an wechselnde mechanische Beanspruchungen anpassen zu können. Im Zuge dieses dynamischen Gleichgewichtes aus Knochenab- und Knochenaufbau werden auch Defekte wie zum Beispiel Brüche repariert.

So gut wie natürlich

Knochenmineral lässt sich heute synthetisch herstellen. Durch geeignete Verfahren wird an der Universität Duisburg-Essen ein Calciumphosphat produziert, das in seiner Zusammensetzung – insbesondere hinsichtlich des Carbonat-Gehalts – und Kristallinität (Nanometer-kleine Kristalle, Abb. 4) dem natürlichen Knochenmineral nahe kommt. Die Arbeitsgruppe um

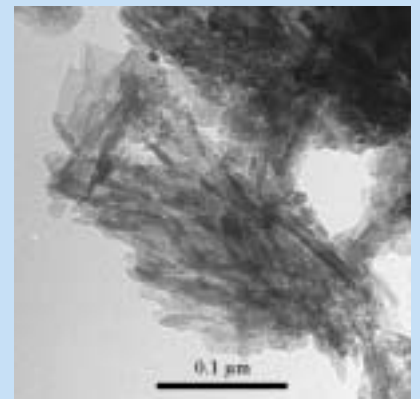
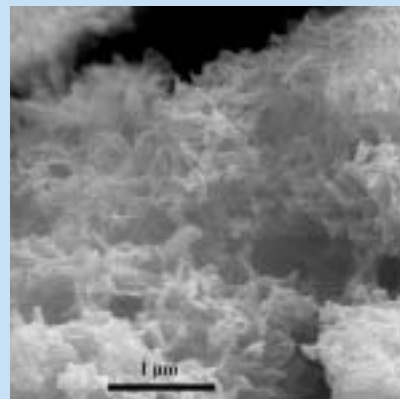


Abbildung 4: Rasterelektronenmikroskopische (links) und transmissionselektronenmikroskopische (rechts) Aufnahmen von synthetischem Knochenmineral.

Matthias Epple verwendet dazu eine automatische Fällungsanlage, die eine gleich bleibende Qualität des Produktes gewährleistet.

In Abbildung 5 sind zur Veranschaulichung Röntgenpulverdiffraktogramme von natürlichem Knochenmineral und von einem an der Universität Duisburg-Essen synthetisierten Material gegenübergestellt. Der sperrige Begriff „Röntgenpulverdiffraktometrie“ bezeichnet dabei eine Analysemethode, bei der die Streuung von Röntgenstrahlen durch eine pulverförmige

Chemiebaukasten der Natur

Calciumphosphat ist nicht gleich Calciumphosphat – es handelt sich um einen Oberbegriff für eine ganze Gruppe von Verbindungen, die alle aus Calcium- und Phosphat-Ionen bestehen. Die wichtigsten Vertreter sind in der Tabelle zusammengestellt.

Die bekanntesten Calciumphosphate und ihre chemische Zusammensetzung

Name	Abkürzung	Summenformel
Monocalciumphosphat-Monohydrat	MCPM	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Monocalciumphosphat-Anhydrat	MCPA	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$
Dicalciumphosphat-Dihydrat	DCPD	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
Dicalciumphosphat-Anhydrat	DCPA	CaHPO_4
Octacalciumphosphat	OCP	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$
alpha-Tricalciumphosphat	-TCP	$-\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
beta-Tricalciumphosphat	-TCP	$-\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$
Hydroxylapatit	HAP	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$
Tetracalciumphosphat	TTCP	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$

MCPM, DCPD, OCP und HAP lassen sich durch Fällung aus wässriger Lösung herstellen. Die Bedingungen (besonders wichtig ist der pH-Wert) entscheiden darüber, welches dieser Calciumphosphate dabei entsteht. Abbildung 1 zeigt eine raster-elektronenmikroskopische Aufnahme von blütenartig verwachsenen OCP-Kristallen. Die Anhydrate MCPA und DCPA entstehen beim Entwässern der entsprechenden Hydrate bei Temperaturen oberhalb von 100 °C. Die Tricalciumphosphate und das Tetracalciumphosphat lassen sich dagegen nur durch keramische Brennprozesse synthetisieren.

Probe untersucht wird. Das Messergebnis, das so genannte Diffraktogramm, gibt Aufschluss über die Kristallstruktur und Partikelgröße der Probe. In der Abbildung wird die hervorragende Übereinstimmung von natürlichem und künstlich hergestelltem Knochenmineral deutlich.

Das künstliche Knochenmineral ist wegen seines naturidentischen Aufbaus sehr verträglich; Knochenzellen wachsen gut darauf an. Genau wie natürliches Knochenmineral kann es von knochenabbauenden Zellen aufgelöst werden. Der frei gewordene Platz kann dann durch nachwachsendes natürliches Knochengewebe aufgefüllt werden. Nach einiger Zeit sollte das künstliche Knochenmineral vollständig abgebaut und der Knochendefekt ausgeheilt sein.

Damit das künstliche Knochenmineral vom Chirurgen in einen Knochendefekt eingebracht werden kann, ohne gleich wieder

vom Blut ausgeschwemmt zu werden, muss das pulverförmige Ausgangsprodukt zu Granulat oder größeren Formkörpern verarbeitet werden. Dies gelingt am besten durch kalt-isostatisches Pressen. Das Pulver wird in eine Kautschukform gefüllt, diese fest verschlossen und in einem Wasser-Öl-Gemisch mit mehreren tausend Bar Druck komprimiert. Da das Pulver auf diese Weise von allen Seiten gleichmäßig verdichtet wird, entstehen keine mechanischen Spannungen im Innern des Presslings. Dadurch entstehen besonders stabile Formkörper (Abb. 6). Diese Implantate können problemlos mechanisch bearbeitet werden, um ihre Form an den Knochendefekt anzupassen.

Individuelle Kopfarbeit

Knochendefekte des Schädels, wie sie zum Beispiel durch Unfälle oder chirurgische Eingriffe entstehen können, stellen allerdings einen Sonderfall dar. Bei ihrer medizinischen Behandlung muss aus ästhetischen Gründen besonderer Wert auf eine korrekte Rekonstruktion der Schädelform gelegt werden. Die herkömmliche Behandlung erfolgt in solchen Fällen mit Knochenzement, der aus zwei Komponenten angemischt wird und dann aushärtet. Das Material wird dabei vom Chirurgen im noch weichen Zustand von Hand in die richtige Form modelliert.

Ein moderneres Verfahren, das zuverlässig ästhetisch hervorragende Ergebnisse liefert, wurde an der Ruhr-Universität in Bochum entwickelt. Anhand eines Computertomogramms des Patienten wird ein individuelles Implantat am Computer geplant und computergestützt gefertigt. Etabliert ist diese Methode mittlerweile für

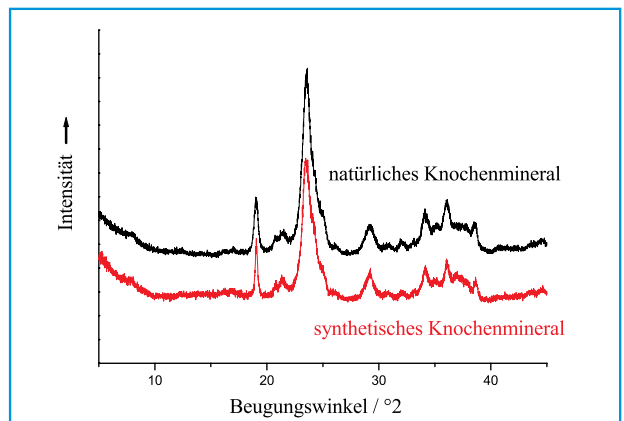


Abbildung 5: Vergleich der Röntgenpulverdiffraktogramme von natürlichem und synthetisch hergestelltem Knochenmineral; die Übereinstimmung belegt die identische Kristallstruktur und Kristallgröße beider Substanzen.

Schädelimplantate aus Titan, einem Metall, das im Körper nicht abgebaut wird. Noch besser wären abbaubare Implantate, die sich innerhalb eines Zeitraums von einigen Monaten bis hin zu wenigen Jahren auflösen und durch nachwachsendes Knochengewebe ersetzt werden, bis das Implantat vollständig verschwunden ist und sich der Schädelknochen regeneriert hat.

Daher hat es sich die Forschergruppe an der Universität Duisburg-Essen gemeinsam mit ihren Bochumer Kollegen zum Ziel gesetzt, die computergestützte Implantatfertigung auf abbaubare Materialien zu übertragen. Zuerst musste die Frage nach dem optimalen Material beantwortet werden. Das synthetische Knochenmineral ist als reine Keramik für diese Anwendung zu spröde, die Bruchgefahr der Implantate wäre zu groß. Man entschied sich - nach dem Vorbild des natürlichen Knochens - für die Kombination des synthetischen Knochenminerals mit einer organischen Matrix. Statt des körpereigenen Proteins Kollagen wird hier der abbaubare Kunststoff Polylactid eingesetzt, der aus Milchsäure aufgebaut ist.

Für eine erfolgreiche Regeneration des Schädels ist aber nicht nur das Material, sondern auch das geometrische Design der Implantate entscheidend. Das nur langsam nachwachsende Knochengewebe steht in Konkurrenz zum schneller wachsenden Weichgewebe, das in den freien Raum nachdrängt. Ist die Lücke erst einmal vom Weichgewebe ausgefüllt, so bleibt



Abbildung 6: Kalt-isostatisch gepresste Formkörper aus synthetischem Knochenmineral für den Einsatz als Knochenersatzmittel.

kein Platz für die Knochenheilung. Das ist auch der Grund dafür, dass Schädeldefekte ohne medizinische Versorgung nicht von selbst wieder zuwachsen.

Außen hart – innen porös

Ein abbaubares Implantat muss also wie ein Platzhalter wirken, den Knochendefekt zum Weichgewebe hin abschirmen und so die Regeneration des Knochens ermöglichen. Im Bereich des Schädels geht die Knochenregeneration von der unter dem Schädelknochen liegenden Hirnhaut aus. Das konkurrierende Weichgewebe wächst dagegen von der Kopfhaut aus in den Schädeldefekt hinein. Für die resorbierbaren Schädelimplantate wurde deshalb ein Design aus zwei Schichten gewählt. Auf der zur Kopfhaut weisenden Außenseite liegt eine kompakte, sich nur langsam abbauende Schicht, die den mechanischen Schutz gewährleistet und



Abbildung 7: Fertigung individueller Implantate zur Rekonstruktion von Schädeldefekten aus einem physiologisch abbaubaren Polymer-Calciumphosphat-Verbundmaterial.

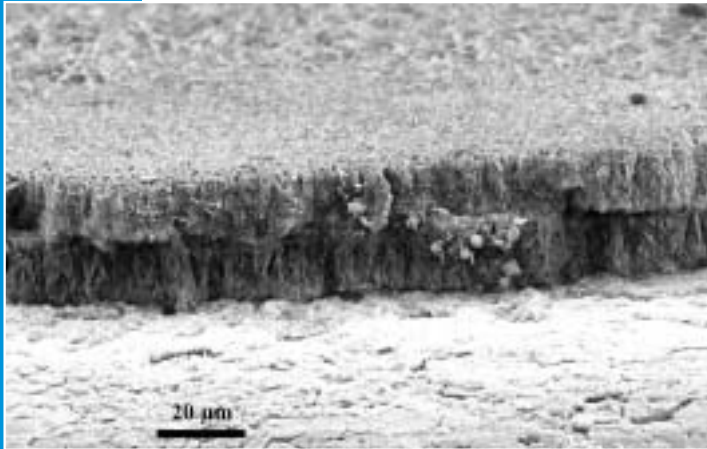


Abbildung 8: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Calciumphosphat-Beschichtung auf Nickel-Titan-Legierung, hergestellt durch Calciumphosphat-Abscheidung aus übersättigter Lösung.

den Defekt zur Kopfhaut hin abschirmt. Die mit der Hirnhaut in Kontakt stehende Innenseite besteht dagegen aus einer porösen, sich schneller abbauenden Schicht, die als Platzhalter und Matrix für nachwachsendes Knochengewebe dienen soll.

Bei der Fertigung der Implantate schließlich kommt ein zweistufiges Verfahren zum Einsatz (Abb. 7). Im ersten Schritt wird die kompakte Außenschicht durch Warmpressen hergestellt, bevor dann im zweiten Schritt die poröse Innenschicht durch ein Aufschäumverfahren aufgebracht wird. In beiden Fällen erfolgt die Verarbeitung in individuellen Hohlformen, die auf Basis der Computertomographie-Daten des Patienten am Computer geplant werden.

Zurzeit sind die Implantate in der tierexperimentellen Testphase. Die bisherigen Ergebnisse sind viel versprechend. Trotzdem wird es noch mehrere Jahre dauern, bevor mit einem klinischen Einsatz zu rechnen ist.

Sicherer Halt für Künstliche Gelenke

Im Gegensatz zu Frakturen und anderen Knochendefekten ist der Verschleiß von Gelenken irreparabel. Der Körper ist nicht in der Lage, defekten Knorpel im Gelenk wieder aufzubauen. Glücklicherweise gibt es Gelenkprothesen, mit denen die Mobilität der Patienten mit großem Erfolg wieder hergestellt werden kann. Bei der Implantation wird das natürliche Gelenk entfernt und die Prothese im Knochen verankert. Dazu wird der metallische Prothesenschaft in den Knochen eingelassen. Dieser Schaft wird entweder mit Knochenzement verklebt oder man lässt ihn in den Knochen einwachsen. Im

letzteren Fall verwendet man Prothesen, deren Schäfte mit Calciumphosphat beschichtet sind, denn eine solche Beschichtung sorgt für ein gutes Anwachsen des Knochengewebes an der Prothesenoberfläche und damit für einen festen Sitz der Prothese.

Die Standardmethode für die Calciumphosphatbeschichtung von Metalloberflächen ist das so genannte Plasma-Spray-Verfahren. Ähnlich wie beim Autolackieren wird hier Calciumphosphat-Pulver durch Gasdruck versprüht. Direkt hinter der Düse passiert der Sprühnebel einen Lichtbogen. In dem heißen Plasma des Lichtbogens schmilzt das Calciumphosphat, und beim Auftreffen auf die zu beschichtende Oberfläche kühlen die Tröpfchen ab und erstarren zu einer Calciumphosphat-Schicht. Jedoch können schwer zugängliche Stellen – zum Beispiel die innere Oberfläche poröser Werkstücke – mit dem Plasma-Spray-Verfahren nicht beschichtet werden.

Ein anderes Verfahren ist das Beschichten durch Eintauchen in eine übersättigte Calciumphosphat-Lösung. Ist die Metalloberfläche durch Ätzen geeignet vorbehandelt, so scheidet sich innerhalb von einigen Stunden eine Schicht aus Calciumphosphat darauf ab. Die einfach anzuwendende Methode erlaubt auch die Beschichtung schwer zugänglicher Stellen. Zudem können pharmazeutische Wirkstoffe schonend mit in die Schicht eingebaut werden. An der Universität Duisburg-Essen konnte dieses Verfahren durch Optimierung der Ätzverfahren erfolgreich an verschiedene Metalle und Legierungen angepasst werden (Abb. 8).

Kontakt

Prof. Dr. Matthias Epple
Dr. Carsten Schiller
Dr. Wolfgang Meyer-Zaika
Oleg Prymak
Thea Welzel

Institut für Anorganische Chemie

Tel.: 02 01/1 83-24 02

Fax: 02 01/1 83-26 21

matthias.epple@uni-duisburg-essen.de

<http://www.uni-essen.de/akepple/Index>

Jeder Erfolg hat seine Geschichte.



Dieselsysteme

Praktikanten ^{w|m} Diplomanden ^{w|m}

Innovationsfähigkeit und Know-how-Vorsprung bestimmen den Bosch Unternehmenserfolg. Meistern Sie zusammen mit uns neue Aufgaben durch Ihre Bereitschaft, ständig Neues zu lernen. Der Standort Stuttgart-Feuerbach konzentriert sich auf die Entwicklung und Fertigung von Dieseleinspritzkomponenten und -systemen. Hier bieten wir Ihnen hochinteressante Themen für Studienarbeiten, Praktika und Diplomarbeiten. **Ihre Aufgabe:** ▶ Mitarbeit an technisch innovativen Projekten im Bereich Entwicklung, Applikation, Fertigung, technischer Verkauf, Controlling und Logistik **Ihr Profil:** ▶ Studium der Ingenieurwissenschaften wie Elektrotechnik, technische Informatik, Mechatronik, Fahrzeugtechnik, Maschinenbau, Feinwerktechnik und Wirtschaftsingenieurwesen

Jeder Erfolg hat seinen Anfang. Bewerben Sie sich jetzt.

Kennziffer 57090602.

Robert Bosch GmbH

Personalabteilung, Feuerbach, Nadine Nafz

Postfach 30 02 20, 70442 Stuttgart

Telefon 0711 811-31978

nadine.nafz@de.bosch.com

www.bosch-career.de

BOSCH