

6. Diskussion

Direkte Vergleiche der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen von anderen Autoren sind nur bedingt möglich. Vielmehr sollte auf die sich hinsichtlich der Zusammensetzung des experimentellen Knochenzementes veränderten Eigenschaften, insbesondere in Bezug auf die von konventionellen Knochenzementen, eingegangen werden.

Es wurden die Erfahrungen genutzt, dass sich das säurezahlmodifizierte PMMA-SZ62 bei der Zugabe von Komplexbildnern nach relativ kurzer Zeit irreversibel verfestigt. Da PMMA-SZ62 in Pulverform vorliegt, mussten Lösungsmittel zum Einsatz kommen. Im Verhältnis 1:1 konnten AEE und 96%iges EtOH erfolgreich angewendet werden. ZnO bzw. die Zn^{2+} -Ionen besitzen eine gute Komplexbildungsfähigkeit. Die Wechselwirkungen zwischen aktiven Absorptionszentren und verschiedenartig koordinierten Hydroxylgruppen, Metallkationen und Sauerstoffanionen werden von Bäss [7] beschrieben. Die Wechselwirkungen treten ebenfalls in AEE auf.

ZnO wird hinsichtlich seiner Biokompatibilität in der Literatur kontrovers diskutiert. Das Zink-Ion spielt jedoch im Organismus bei Wachstum und Entwicklung eine wichtige Rolle. Zink interagiert beispielweise mit Hormonen, die mit dem Knochenwachstum in Verbindung stehen (z.B. Kalzitinin, Wachstumshormon) [14].

Viele Autoren sprechen sich dafür aus, dass Wasserzutritt während der initialen Abbindephase die kritischste Zeit für einen Zement ist [41, 63, 89, 97, 110], so kann man sicherlich behaupten, dass ein frühzeitiger Wasserkontakt oder Feuchtigkeitszutritt negative Auswirkungen auf das Endprodukt haben kann. Der experimentelle Knochenzement ist jedoch in allen seinen Variationen auf Feuchtigkeitszutritt angewiesen, nur so wird die Initialfestigkeit überhaupt erreicht. Der experimentelle Knochenzement haftet unter feuchten Bedingungen an Metalloberflächen und Knochen. Das Wasser aus der Umgebung hat bis zum Erreichen der Festigkeit Zutritt. Dabei fällt das Polymer aus. Es kommt zur Komplexbildung der modifizierten funktionellen SZ (Säurezahl)-gruppen mit den Zink-Ionen und anderen Kationen, wodurch der experimentelle Knochenzement aushärtet. Durch die Anwendung von Alkohol wird die Wasserpenetration erleichtert. Entstehende, aber auch bereits vorhandene Poren, ermöglichen den zutretenden Wassermolekülen, die im Polymer eingebundenen Keramikpartikel anzulösen und so Kalzium- und Phosphat-Ionen freizusetzen, die ihrerseits für die Osteogenese maßgeblich sind. Es entstehen weitere, größere Hohlräume. In diese können nun Zellen einwachsen, die Osteointegration des Implantats schreitet voran.

Knochengewebe zeichnet sich durch eine hohe spontane Reaktionsfähigkeit aus [30], die ihrerseits die Osteointegration unterstützen kann.

Biokeramiken sind die zusätzlichen Füllstoffe. Nach Driessens et al. [25] wandelt sich GB14 unter Wassereinfluss im Laufe der Zeit in Hydroxylapatit um. Die Korngröße der verwendeten Charge liegt bei 50-200µm. Zusätzlich kam TETRA mit einer Korngröße von 90-160µm zur Anwendung. Da es sich bei diesen Keramiken um bioaktive und biokompatible Keramiken handelt, liegt die Vermutung nahe, dass es zu keiner lokalen oder systemischen Reaktion im Organismus kommt. Die eingesetzten Materialien stellen damit gute Voraussetzungen für eine Knochenneubildung dar. Vogel et al. [30, 107] fordern für ein Knochenersatzmaterial eine zügige und möglichst vollständige Resorbierbarkeit, bei einem hohen, den Mineralisationsprozess fördernden Kalzium- und Phosphat-Ionen-Angebot. Gerade dieses Angebot ist im experimentellen Knochenzement in ausreichendem Maß vorhanden. Die Konzentration von Kalzium und Phosphat könnte die Einheilzeit verkürzen und die Verbundfestigkeit zwischen Knochen und Implantat erhöhen.

Der zur Zeit auf dem Markt erhältliche, konventionelle Knochenzement besteht aus dem Monomer Methylmethacrylat (MMA) als Flüssigkomponente. Wird diese mit einer Pulverkomponente vermischt, die Initiatoren (Peroxide), Stabilisatoren (Amine), Antibiotika (Gentamycin), Bariumsulfat und pulverisiertes Präpolymerisat enthält, entsteht über eine radikalische Polymerisation das Polymethacrylat (PMMA). Der radikalische Reaktionsmechanismus bedingt, dass die Reaktion nach Ablauf der Startreaktion sehr schnell und vor allem exotherm abläuft, ohne die Möglichkeit der Reaktionssteuerung von außen zu ermöglichen. Daraus ergeben sich mehrere Nachteile.

Der exotherme Reaktionsmechanismus führt zu einer starken Wärmeentwicklung. Teilweise können bis zu 70°C während der Aushärtephase erreicht werden. Das führt zu Nekrosen, die aufgrund der ineffektiven Kühlung im umliegenden Gewebe entstehen können und so den Einheilungsprozess erheblich verzögern oder gefährden.

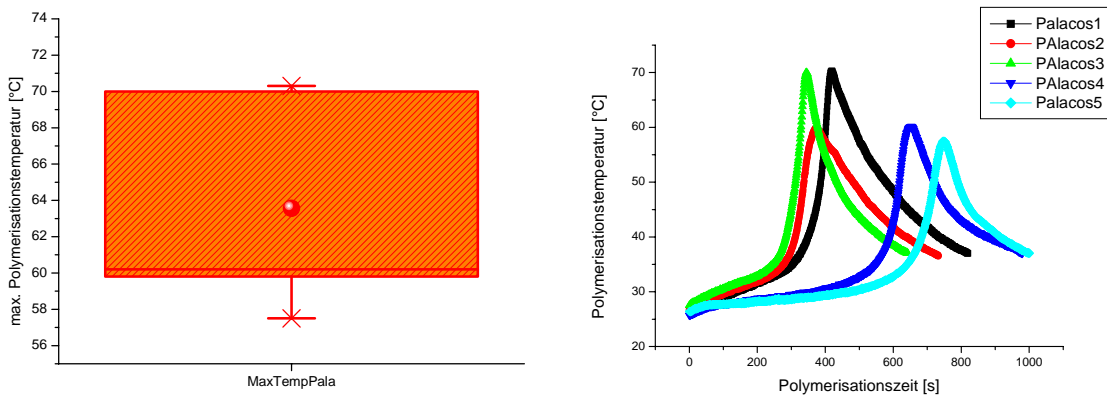


Abb. 41: Temperaturkurve Palacos®

In Abbildung 41 sind die Temperatur-Zeitkurven, gemessen an Proben aus dem konventionellen Knochenzement Palacos®, dargestellt. Die Temperatur während der Abbindephase der radikalischen Polymerisation liegt dabei mit Werten von mehr als 60°C deutlich über der normalen Körpertemperatur von ca. 37°C. Teilweise werden Spitzenwerte von bis zu 70°C erreicht, wie im linken Teil der Abbildung 41 in Box-Plot zu sehen.

Von dem in konventionellen Knochenzementen beigefügten Antibiotikum wird erwartet, entstehende septische und aseptische Infektionen zu reduzieren, bzw. möglichst zu verhindern. Dabei wird das zugesetzte Antibiotikum über einen sehr langen Zeitraum (teilweise bis zu 5 Jahren) im menschlichen Körper freigesetzt. Dies kann sich ebenfalls nachteilig auf den Gesamtorganismus auswirken. Organsysteme, insbesondere die Magen-Darm-Flora, können durch eine Bloßstellung mit Antibiotika nachhaltig negativ beeinflusst werden [31]. Zusätzlich kann eine Entstehung von Antibiotikaresistenzen möglicherweise begünstigt werden.

Der Gehalt in herkömmlichen Acryl-Knochenzementen an Stoffen mit einem erhöhten toxischen Potential ist nicht zu unterschätzen. Einige wesentliche Bestandteile des beigemischten Pulvers, wie Peroxide (Initiatoren), Restmonomere (nicht gebundenes Monomer) und Amine (Radikalstabilisatoren) besitzen toxisches Potential. Sie führen zu chemischen Nekrosen und stellen so die Auslöser für Infektionen dar. Die radikalische Polymerisation läuft bedingt durch den ihr zugrunde liegenden Reaktionsmechanismus sehr schnell ab. Die Verarbeitungszeit (Topfzeit) ist folglich mit ca. 5 min sehr kurz. Dadurch ist die Nutzung in einem Spritzensystem nur bedingt möglich. Die Biokompatibilität der konventionellen Knochenzemente ist, aufgrund der aufgeführten Nebenwirkungen, als durchaus gering zu bewerten.

Die Reaktionsbedingungen haben einen entscheidenden Einfluss auf die Kettenlänge der Polymere. Die Kettenlänge ihrerseits ist für die Stabilität maßgeblich. Die Reproduzierbarkeit der im Labor durchgeführten Versuche, vor allem im Hinblick auf die Biegebruchfestigkeit und die Zugfestigkeit, bleibt aufgrund der unterschiedlichen Reaktionsbedingungen in der Praxis fraglich.

Die Schrumpfspannung (8-25MPa), die durch die Polymerisation zwischen Zement und Knochen sowie dem Implantatwerkstoff entsteht, ist sehr hoch. Dadurch wird die Adhäsion zum Knochen und zum Implantatwerkstoff reduziert. Es können kleine Risse entstehen. Diese Risse sind hinsichtlich der Gesamtstabilität selbstverständlich negativ zu bewerten [75].

Aufgrund der Eigenschaften des konventionellen PMMA-Knochenzementes müssen beim Entfernen des Implantats größere Knochenpartien mit gesunden Knochenzellen entfernt werden. Das wirkt sich nachteilig für den gesamten Heilungsprozess und die Knochenstabilität aus.

Obwohl alle aufgeführten Umstände schon seit langer Zeit bekannt und auch begründet sind, gibt es auf dem Markt für Knochenzemente seit fast 35 Jahren zwar stetig experimentelle Untersuchungen, jedoch keine wesentlichen Neuerungen oder Verbesserungen.

Alle in herkömmlichen PMMA-Zementen toxischen Substanzen kommen im experimentellen Knochenzement weitestgehend nicht zum Einsatz. Die definierten Kettenlängen des Polymers in der Ausgangslösung sorgen für definierte Eigenschaften des Produktes und ermöglichen eine gezielte Modifizierung durch Annäherung der Kettenlängen.

Mit dem experimentellen Knochenzement könnten wesentliche Nachteile erheblich reduziert werden, um somit dem Patienten, nach vollständig abgeschlossener Prüfung, ein verbessertes Produkt anbieten zu können.

Über den gesamten Abbindezeitraum, kommt es zu gar keiner thermischen Reaktion. Der experimentelle Knochenzement erfährt keinerlei Temperaturanstieg, da die Polymerisationsreaktion bereits abgeschlossen ist und es nur noch zu einer Komplexbildungsreaktion kommt. Die Gefahr der Entstehung von Gewebsnekrosen durch thermische Effekte ist damit vollständig ausgeschaltet.

Die vorliegenden Zementansätze bieten ein Produkt, bei dem die radikalische Polymerisation des PMMA beim Anmischen des Zementes umgangen wird. In Lösungsmittel gelöstes modifiziertes PMMA wird mit einem Biokeramikpulvergemisch angemischt, das als Initiator und Füllstoff dient.

Wenn man berücksichtigt, dass bei den Untersuchungen hinsichtlich der Biokompatibilität des experimentellen Knochenzementes, verschiedene Methoden (alarmarBlue™, ALP-Test, Anzahl der abgestorbenen Zellen) zur Anwendung kamen, sollten die teilweise voneinander abweichenden Ergebnisse in Bezug zueinander gebracht werden. Die Bewertung der Viabilität (Stoffwechselaktivität und Reproduktionsfähigkeit) steht im Vordergrund der Zellkulturtests. Zellnekrose und Apoptose sind als toter Aspekt störend und wirken für sich. Zellnekrose bedeutet, dass Zellen infolge einer akuten Verletzung sterben, anschwellen, platzen und ihren Inhalt über Nachbarzellen verteilen, was möglicherweise schädliche Entzündungsreaktionen zur Folge haben kann. In einer Zelle, bei welcher der programmierte Zelltod (Apoptose) abläuft, geschieht das nicht. Benachbarte Zellen werden nicht in Mitleidenschaft gezogen. Hier schrumpft die Zelle, der Inhalt wird dichter, das Zytoskelett kollabiert, die Kernhülle löst sich auf und die Zelle fragmentiert. Es verändert sich die Zelloberfläche. Die sterbende Zelle wird so von Nachbarzellen oder Makrophagen durch Phagozytose aufgenommen, ohne dass ihr Inhalt austritt [4].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Anzahl der abgestorbenen Zellen, sollten folgende Überlegungen mit in die Beurteilung der Ergebnisse einbezogen werden:

Beim Knochenstoffwechsel kommt es als Folge der Mineralisierung zur Einlagerung von Kalziumphosphat in Form von unvollständig kristallinem Hydroxylapatit (HA) in die organische Knochenmatrix und damit zu Kalzifizierung. Die Mitochondrien, deren Aktivität bei Viabilitätstests hauptsächlich bestimmt wird, schalten von der ATP-Synthese auf Energiebereitstellung für die Kalziumspeicherung um. Die desaggregierten kurzen Proteoglykane der hypertrophen Zone lassen die Einlagerung von Mineralsalzen (Mineralisierung) zu [48]. Die Zellen werden von der Matrix eingeschlossen und sind dann als solche nur noch bedingt oder gar nicht nachweisbar, da die Strukturen dieser Zellen nicht mehr als „echte“ lebende Zellen existieren. Als abgestorbene Zellen sind diese folglich ebenfalls nicht nachweisbar. Damit könnte eine Erklärung für die schwankende Zahl der abgestorbenen Zellen und die vergleichsweise hohe ALP-Aktivität (als Marker für osteoblastäre Eigenschaften) gegeben werden.

Die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich von alamarBlue™ und ALP-Test könnten so auf ein Methodenproblem zurückzuführen sein.

Insgesamt konnten die Zellkulturtests zeigen, dass es sich bei dem experimentellen Knochenzement durchaus um einen biokompatiblen, möglicherweise sogar osteoinduktiven Stoff handelt. Die Zellproliferationstests konnten eine Annäherung, vergleichbar mit einem

beginnenden Einwachsen der Osteoblasten in das Material sichtbar machen. Für die finalen Zellkulturtests (Proliferationstest, Direktaufplatetest und Fluoreszenzdarstellung) konnten aus Kostengründen und in Abwägung sämtlicher Vorversuche lediglich die Varianten M3, M4 und M5 untersucht werden.

Die Verarbeitungszeit ist variabel. Sie hängt vom Feststoff-Flüssigkeitsverhältnis ab.

Die Eigenschaften von konventionellen Knochenzementen in bezug auf die Bruchfestigkeit, die Druckfestigkeit, sowie die Belastung während der Polymerschrumpfung liegen bei in Tab.11 dargestellten Werten:

Tab.11: Vergleich der werkstoffkundlichen Parameter

Werkstoff	Bruchfestigkeit	Druckfestigkeit/Druckspannung	Belastung bei Polymerschrumpfung
Konventionelle BC	>50 MPa	>100 MPa	8-25 MPa
Experimenteller BC	<50MPa	<100 MPa	
Glas-Ionomer-Zement (GIZ)	<50MPa	<100 MPa	
Zinkphosphatzement (ZPZ)	<50MPa	<100 MPa	

BC=Bonecement

Der experimentelle Knochenzement zeigt in allen Variationen einen, im Vergleich zu den konventionellen Knochenzementen, sehr geringes Elastizitätsmodul. Die konventionellen Knochenzemente sind aus werkstoffkundlicher Sicht eher Kunststoffkompositionen und nicht Zemente. Daher ist der E-Modul des experimentellen Knochenzementes durchaus mit dem von „echten“ Zementen vergleichbar.

Die ermittelten Werte liegen weit unter dem von konventionellen Knochenzementen. Die Biegebruchfestigkeit variiert zwischen den einzelnen Zusammensetzungen M1 bis M7 nach einer Wasserlagerung von 24 Stunden zwischen 4.56 N/mm^2 (M7) und 6.94 N/mm^2 (M1). Die Ergebnisse der anderen Kombinationen lagen innerhalb diese Bereiches.

Nach einer einwöchigen Wasserlagerung wurde für M2 der niedrigste von Wert 4.4 N/mm^2 und für M6 der höchste Wert von 7.2 N/mm^2 ermittelt.

Tab.12: Vergleich der Medianwerte der Biegebruchfestigkeit von M1-M7 nach 24 Stunden und 1 Woche Wasserlagerung

Variante	24 h Biegefestigkeit in N/mm ²	1Woche Biegefestigkeit in N/mm ²	Vgl. 24h/1Woche
M1	6.94	6.23	0
M2	5.59	4.4	-
M3	4.74	4.53	0
M4	6.05	6.49	+
M5	5.78	6.82	+
M6	5.6	7.2	+
M7	4.56	5.57	+

Durch den geringen Elastizitätsmodul könnte die Spannung im Zementmantel reduziert werden. Da durch die als gut zu bewertende Biokompatibilität des Werkstoffs ein Knochenwachstum bis zur Implantatoberfläche erwartet werden kann, lässt sich auch biologische Stabilität erwarten. Es kommt zur Ausbildung eines Komposit-Polymethacrylat-Knochens, der als Gerüst für die Unterstützung des weiteren natürlichen Knochenwachstums dient. Dadurch wird die physiologische Kraftübertragung zwischen Knochen und Implantat möglich. Geht man von einem Zeitraum von ca. $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Jahr beim Knochenwachstum aus, kann die Anfangselastizität und Lastenübernahme auf das Implantat abgepuffert werden. Die Zellkulturtests zeigten, dass bei der Applikation auf eine möglichst geringe Distanz zwischen Metall und Knochen geachtet werden sollte. Das Einwachsen wird zudem durch den Kontakt mit spongiösem Knochen begünstigt.

Das Konzept des Einwachsens des Implantats über den experimentellen Knochenzement könnte dabei wie folgt aussehen:

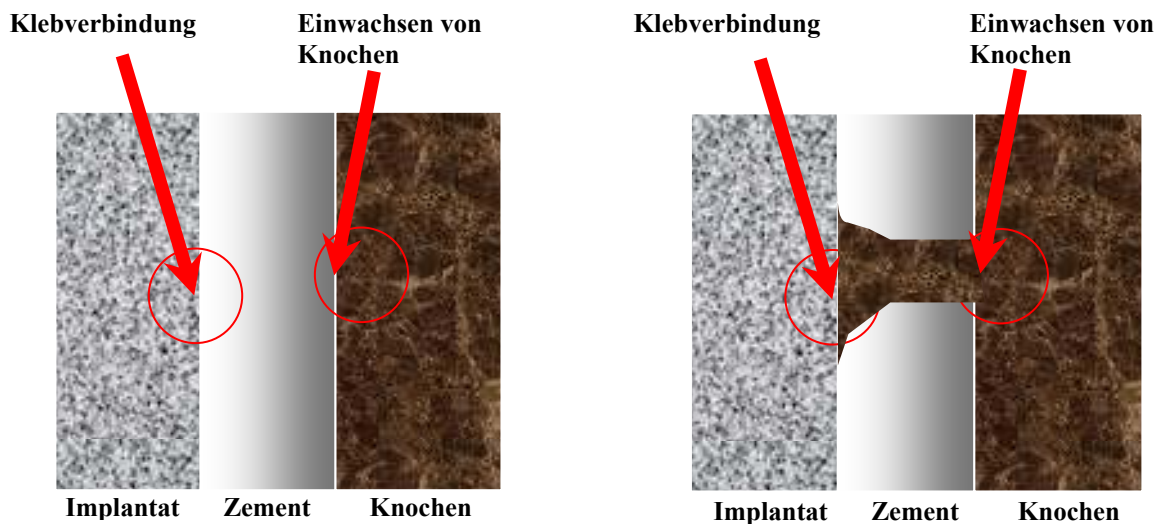


Abb. 42: Konzept des Einwachsens des exp. Knochenzements

Die von den nassgelagerten Bruchstücken vorliegenden rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen, von den Oberflächen und den Bruchkanten der jeweiligen Zementvariationen zeigen einen innigen Verbund und eine dichte Packung der Keramikpulver. Die Poren sind einerseits verarbeitungsbedingt, d.h. durch eingerührte Luftblasen, zum anderen durch herausgelöste Keramikpartikel entstanden. Diese Strukturen zeigen sich bei allen Zementvariationen und ermöglichen das Einsprossen von Osteoblasten in den Zement. Es kann eine Art Verzahnungseffekt entstehen. Durch das Ein- und Umwachsen der Zementpartikel kann so zwischen den Komponenten eine vergrößerte Oberfläche entstehen.

Nicht nur die Chirurgie und Orthopädie, sondern auch Bereiche der Zahnmedizin könnten interessante Anwendungsgebiete des experimentellen Knochenzementes werden. Möglicherweise kann innerhalb der Zahnheilkunde durch entsprechende Modifikation der Einsatz in der Implantologie erfolgen, etwa als primäres Stabilisierungsmaterial eines Implantats, bzw. in gewisser Hinsicht ebenfalls in Form eines primären „Knochenfüllers“.

Aufbauend auf sämtliche bereits gewonnene Erkenntnisse sind zusätzlich weitere Untersuchungen des Materials erforderlich. Insbesondere fortführende Biokompatibilitätstestungen in Form von In-vivo-Untersuchungen (Tierexperimente). Gleichzeitig müssen die Portionierung von größeren Mengen überprüft und geeignete Systeme zum Erreichen eines konstanten Mischungsverhältnisses getestet werden. Die

Applikation der in dieser Arbeit untersuchten Mengen mit einer Spritze stellte sich unproblematisch dar.

Um das Material erfolgreich in der Chirurgie und Orthopädie einsetzen zu können, sind umfangreiche klinische Studien erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Grundlagen hinsichtlich der Zusammensetzung, werkstoffkundliche Parameter und erste Biokompatibilitätstests unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt und überprüft. Leider konnten bislang die Biokompatibilitätskontrollen nur in geringem Umfang erfolgen.