

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Operative Eingriffe am Skelett zur Beseitigung von Defekten oder Tumoren benötigen oftmals zusätzliches implantierbares Knochenmaterial, um die Heilung des Defektes zu ermöglichen. Als Goldstandard hat sich bislang die Transplantation autologer Knochen-spongiosa etabliert. Jedoch birgt die Gewinnung autologen Knochens eine den Patienten nicht unerheblich belastende Morbidität in sich. Oftmals sind mehrere 100 ml Blutverlust durch den Eingriff zu verzeichnen, es besteht das Risiko einer Infektion, und für gewöhnlich entstehen zusätzliche Schmerzen. Der vielleicht schwerwiegendste Nachteil ist jedoch die Begrenztheit des gewinnbaren Materials. Allogener (Spender) Knochen ist zwar wegen geringer Ansprüche an die Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger ohne die sonst aus der Transplantationsmedizin bekannten Abstoßungsreaktionen und ohne immunsuppressive Therapie transplantierbar, er birgt aber ein nicht restlos zu beseitigendes Risiko einer Infektion des Empfängers vor allem mit HIV und Hepatis C in sich. Die Kosten einer zu unterhaltenden Knochenbank sind ebenfalls nicht unerheblich.

Es erscheint daher wünschenswert synthetische Knochenersatzmaterialien zu entwickeln oder zu verbessern, die in ihrer Funktion autologem Knochen möglichst nahekommen. Weiterhin besteht trotz der bereits existierenden grossen Vielfalt an Knochenersatzmaterialien wenig Kenntnis über die Grundlagen der Wirkungsweise dieser Materialien.

1.2 Stand der Forschung

Seit der weitreichenden Entdeckung und Entwicklung von Bioglass[®] durch L.L. Hench [1] als erste bioaktive Keramik Anfang der 70er Jahre gab es vielfältige Publikationen und Entwicklungen vergleichbarer Materialien [2]. Sowohl Blockimplantate als auch partikuläre Darreichungsformen wurden hinsichtlich ihrer Einflüsse auf umliegendes Gewebe untersucht. Besonderes Interesse galt den knochenbindenden Eigenschaften. Bioaktive Glass-Granulate erscheinen aus mehreren Gründen ein vielversprechendes Knochenersatzmaterial zu sein. Als Granulat paßt sich das Implantat hervorragend in die vorgegebene Form des knöchernen Defekts; darüber hinaus wurden bereits mehrfach die gute Handhabbarkeit und die

blutstillende Wirkung dieser Granulate festgestellt [3-6]. Durch die granuläre Applikationsform wird eine enorme Oberflächenvergrößerung erreicht, so dass eine Potenzierung der osteokonduktiven Fähigkeiten erwartet werden darf [3]. Darüber hinaus konnte bereits gezeigt werden, dass bioaktive Gläser als Partikel zumindest partiell degradierbar sind [3, 5, 7], so dass die Idee eines temporären partikularen Gerüstwerks entwickelt wurde, welches kurz- bis mittelfristig den knöchernen Defekt funktionell überbrückt, langfristig jedoch durch originären Knochen ersetzt wird. Diese attraktive Ausführung darf jedoch nicht über die noch zu bewältigenden Probleme hinwegtäuschen. So wurden mit diesem Material bislang recht unterschiedliche Ergebnisse erzielt [3, 5]. Einige der Determinanten, die über eine erfolgreiche Applikation entscheiden, scheinen gesichert zu sein. So ist die chemische Zusammensetzung der Gläser von entscheidender Bedeutung, feinste Spuren von Titan oder Zirkonium beispielsweise hemmen die bioaktiven Eigenschaften [2]. Hench zeigte für Block-Implantate eindrucksvoll, wie die Bioaktivität des von ihm entwickelten Glases abhängig ist von dem relativen Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander [8]. Die Form von Implantatoberflächen wird als ein weiterer Faktor diskutiert [9]. Bei Bioglass[®]-Partikeln wurde in den letzten Jahren vermehrt die Partikelgröße wie auch die Größenverteilung der Partikel mit unterschiedlichen Ergebnissen diskutiert [3, 4, 10, 11].

Eine detaillierte Quantifizierung der Gewebeanantwort ist bislang nicht erfolgt. Das Hauptaugenmerk erfolgter Untersuchungen richtete sich dabei bislang auf die knöcherne Regeneration. Eine histomorphometrische Untersuchung von Bioglass[®] Partikeln unter Berücksichtigung anderer Zell- und Gewebetypen ist vonnöten, um weitere Erkenntnisse für die zukünftige Entwicklung von Glaskeramiken zu gewinnen.

1.3 Ziele

Es sollen die Eigenschaften von Bioglass[®]-Partikeln in knöchernen Defekten untersucht werden. Im Vordergrund der Untersuchungen soll die Löslichkeit des Materials als Einflussgröße stehen. Die Ergebnisse sollen mittels histomorphometrischer Methoden möglichst exakt quantifiziert werden.

1.4 Methodischer Ansatz

Um die Löslichkeit als Einflussgröße zu untersuchen, wurden drei Bioglass[®]-Kompositionen ausgewählt, die als Block-Implantate in ihren bioaktiven Eigenschaften bereits gut charakterisiert sind [8]. Bioglass[®]45s5 ist als das bioaktivste Glas bekannt, es bindet sowohl Knochen als auch Weichgewebe. Bioglass[®]55s bindet Knochen. Kompositionen mit einem höheren Siliziumdioxid-Anteil weisen kaum noch knochenbindende Fähigkeiten auf. Bioglass[®]52s befindet sich innerhalb dieses Spektrums. Somit wurde exemplarisch das wesentliche bioaktive Spektrum von Bioglass[®] in partikulärer Form getestet. Da sich die Implantate sonst nicht unterscheiden, etwa in der Größe, darf angenommen werden, dass beobachtbare Unterschiede am Implantationsort auf ihre unterschiedliche Löslichkeit zurückzuführen sind.

Da die integrative Gewebeantwort unter Berücksichtigung mehrerer Zell- und Gewebetypen im Fokus der Untersuchungen steht, kam nur ein in-vivo Modell in Frage. Nur so ist das ungestörte Interagieren verschiedener Zelltypen miteinander möglich. Bei der Wahl der Tierart sind bei möglichst naher phylogenetischer Verwandtschaft zur menschlichen Spezies ethische und finanzielle Aspekte zu berücksichtigen. Daher wurden Kaninchen als Tiermodell eingesetzt. Ebenso war es aus ethischen und finanziellen Gründen heraus erstrebenswert, möglichst wenige Versuchstiere zu verwenden, ohne jedoch die Ergebnisse durch eine zu geringe Stichprobengröße in Frage stellen zu müssen. In vergangenen Versuchen hatte sich eine Gruppengröße von jeweils 6 Kaninchen bewährt, so dass sich auch in diesem Experiment für 6 Kaninchen je Versuchsgruppe entschieden wurde.

Als Implantationsort wurde die distale Epiphyse des Kaninchenfemurs gewählt, dabei wurde ein Bohrloch von 4 mm Durchmesser in ventro-dorsalem Bohrgang senkrecht zur Längsachse des Femurs geschaffen. In früheren Versuchen konnte gezeigt werden [12], dass dieser Implantationssitus einem sogenannten Critical Size Defect (CSD) gerecht wird [13]. Dies bedeutet, dass der oben beschriebene Defekt auch nach der längsten Untersuchungsdauer - hier 84 Tage - keine oder zumindest lediglich geringe Anzeichen einer knöchernen Durchbauung zeigt. Diese Voraussetzung ist wichtig, da hierdurch eine knöcherne

Regeneration im Implantatgebiet lediglich dem verwendeten Implantatmaterial zuschreibbar wird.

In früheren Arbeiten unserer Arbeitsgruppe [12, 14, 15] konnte gezeigt werden, dass in dem vorgestellten Modell nach etwa 7 Tagen eine Regeneration der Gewebe einsetzt. In Untersuchungsreihen bis zu 168 Tagen konnten zwar weitere Veränderungen des Knochenbaus im Vergleich zu 84 Tagen festgestellt werden, doch schienen die wesentlichen Gewebsreaktionen bereits abgeschlossen. Somit war die Wahl der Liegezeiten 7, 28, und 84 Tage begründet.