

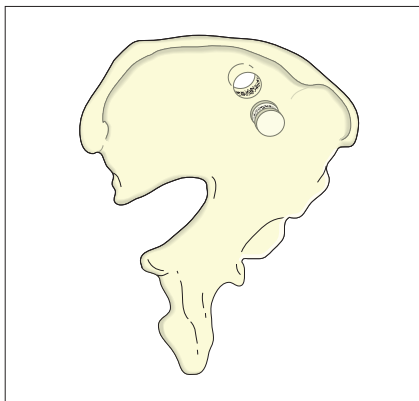
# Für Sie gelesen

■ Hans-Jörg Östern

## Regeneration of bicortical defects in the iliac crest of estrogen-deficient sheep, using new biodegradable polyurethane bone graft substitutes

Gogolewski S, Gorna K, Turner A. S, J Biomed Mater Res. a. 2006; 77: 802–881

Die Arbeitsgruppe um S. Gogolewski aus dem Polymer-Forschungslabor in Davos beschäftigt sich mit der Regeneration von bikortikalen Defekten im Bereich des Beckenkamms. Man verwendete dabei neue biodegradable Polyurethane als Knochentransplantate. Die Untersucher gingen davon aus, dass gewöhnliche autogene Spongiosa als Standard für die Behandlung von Defekten langer Röhrenknochen oder auch in der maxillofazialen Chirurgie Verwendung findet. Die Entnahme der Transplantate ist naturgemäß ein zusätzliches Trauma, verursacht Morbidität an der Entnahmesite und kann zu Komplikationen führen (Blutung, Infekt, Nervenschaden etc.). Andere gebräuchliche Verfahren, die Heilung kritischer Knochendefekte zu beschleunigen, schließen zum einen den Seg-



Schematische Darstellung des biokortikalen Defekts im Ilium (modifiziert nach J Biomed Mater Res. A 2006; 77: 802–810).

menttransport, vaskularisierte Knochentransplantate, demineralisierte Knochen, Homo- und Heterotransplantate sowie Knochenersatzmaterialien ein. Eine Knochenheilung mit Tissue Engineering befindet sich noch im experimentellen Stadium.

Knochenersatzmaterialien basieren im Wesentlichen auf Kalziumphosphat, Keramik und Kalziumsulfat. Keramische Knochentransplantate ergeben in bestimmten Situationen recht gute Ergebnisse, weisen jedoch auch ihre Grenzen auf. Weitere Überlegungen der Arbeitsgruppe gingen in Richtung bioresorbierbare und biodegradable Polymere, wie z.B. Polyhydroxiazide. Dreidimensionale poröse Träger aus Polylactid, die im Verhältnis 80 zu 20% mit autogenem Knochenmark beschichtet wurden, zeigten bei Segmentdefekten in der Schafsstibia eine deutliche Beschleunigung der Knochenregeneration. Die Knochenheilung in den Defekten war vergleichbar mit der Heilung ähnlicher Defekte, die mit einem autogenen Spongiosatransplantat versorgt wurden. Ähnliche Effekte zeigten in einer ausgewählten Patientengruppe [2] die gleichen Polylactid-Träger, wenn sie mit Spongiosa angereichert wurden. Eine andere Gruppe von Polymeren, die sich als Knochenersatzstoffe eignen, sind biodegradable Polyurethane. Diese Polymere können steif oder elastisch gefertigt, abhängig von den Monomeren, die verwendet werden und von den Synthesebedingungen. Bei der Verwendung elastischer Polyurethan-Träger als Knochenersatzstoffe wird ein enger Kontakt erstellt zwischen Implantat und Knochen, wodurch Scherkräfte an der Knochenimplantatgrenze vermindert werden. Dadurch wird die Proliferation der osteogenen Zellen in das Implantat erleichtert und die Knochenregeneration gefördert. Zwei Polyurethan-Materialien mit unterschiedlichen hydrophilen zu hydrophoben Segmentverhältnissen wurden in monokortikalen Defekten des Beckenkammes am Schaf getestet [1]. Die

Regeneration des spongiösen Knochens in den Defekten wurde gefördert, das Ausmaß der Knochenheilung war ähnlich für die Implantate beider Polyurethan-Typen, aber der relative Anteil von Mineralien war höher in dem neugebildeten spongiösen Knochen in den Trägern mit einem höheren Anteil hydrophiler Segmente [1]. Diese Studie führte zu der Fragestellung, ob es möglich sei, die Knochenregeneration in bikortikalen Defekten des Beckenkammes experimentell beim Schaf durch Implantation poröser biodegradabler Polyurethan-Träger, die als Knochenersatzstoffe konzipiert waren, zu beschleunigen und ob die chemische Zusammensetzung und die Struktur der Poren in den Trägern den Heilungsprozess beschleunige. Vier biodegradable elastische, poröse Polyurethane mit unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung wurden getestet [3].

Der Polyurethan-Träger A enthielt 70% hydrophile und 30% hydrophobe Anteile sowie Vitamin D<sub>3</sub>. Das Poren zu Volumenverhältnis in diesem Träger betrug 89% und die Porengröße lag im Bereich zwischen 120 und 1600 µm.

Das Polyurethan B bestand aus 50% hydrophilem und 50% hydrophobem Anteil und einer Polysaccharid-Einheit. Das Poren zu Volumenverhältnis betrug 86% und die Porengröße lag im Bereich zwischen 70 und 690 µm.

Das Polyurethan C bestand aus 30% hydrophilem und 70% hydrophobem Anteil und einer Kalziumkomplexeinheit. Das Poren zu Volumenverhältnis betrug 88% und die Porengröße lag in der Größe zwischen 100 und 2000 µm.

Das Polyurethan D bestand aus 70% hydrophilem und 30% hydrophobem Anteil und einer Kalziumkomplexeinheit. Das Poren zu Volumenverhältnis für dieses Material betrug 85% und die Porengröße lag im Bereich zwischen 70 und 700 µm.

Die hydrophile Einheit, die bei dieser Synthese verwendet wurde, war Polyäthylenoxidol (PEO) mit einem Molekulargewicht von 600 Dalton und der hydrophobe Anteil war Poly( $\gamma$ -Caprolacton)diol (PCL) mit einem Molekulargewicht von 2000 Dalton.

Die biomechanischen Tests ergaben, dass die elastischsten Materialien Vitamin D<sub>3</sub> enthielten und die rigidesten Implantate die mit einem 30%igen hydrophilen und 70%igen hydrophoben Anteil sowie einer Kalziumkomplexeinheit waren. Im Durchschnitt waren die Träger der Polymere mit inkorporiertem Kalziumkomplex am effektivsten in der Beschleunigung der Knochenregeneration, gefolgt von denen mit einem Polysaccharid-Polymer.

Die schlechtesten Resultate in der Heilung der Beckenkammdefekte wurden bei den Trägermaterialien mit einem 70%igen hydrophilen Anteil und einem 30%igen hydrophoben Anteil sowie inkorporiertem Cholecalciferol gefunden.

## Diskussion

Das Design biologisch funktioneller poröser Träger als Knochenersatzstoffe ist eine Herausforderung. Die Fähigkeit der Träger, die Knochenregeneration zu fördern, hängt von deren Interaktion mit den osteogenen Zellen ab. Unter den Faktoren, die diese Interaktion beeinflussen, wird eine dominierende Rolle der Qualität des Materials zugesprochen, welches für die Träger-Präparation verwendet wurde, zum anderen bestimmen die chemischen und physikalischen Charakteristika der Träger-Oberfläche sowie die Geometrie, Struktur und Größe der Poren das Ergebnis.

Man glaubt, dass eine minimale Porengröße von 100  $\mu\text{m}$  für das Einwachsen von mineralisiertem Knochen in poröse Strukturen notwendig ist. Das Einwachsen von osteoidem Gewebe erfordert eine minimale Größe im Bereich von 40 bis 100  $\mu\text{m}$  und das Einwachsen von fibrösem Gewebe braucht eine minimale Porengröße im Bereich von 5 bis 14  $\mu\text{m}$ .

Die Bildung von reifen Osteonen erfordert eine Porengröße von 200  $\mu\text{m}$ . In Zellkulturexperimenten mit polymeren Trägern unterschiedlicher Porengröße im Bereich von 150 bis 300, 300 bis 500 und 500 bis 710  $\mu\text{m}$  war die Tiefe des Stromazelleneinwachsens am höchsten bei den Trägern mit der größten Poren-

größe. Erstaunlich in diesem Zusammenhang war eine Untersuchung von Whang [4], der berichtete, dass Träger mit einer mittleren Porengröße von 16  $\mu\text{m}$  bei einem ähnlichen Polymer die Knochenregeneration an der Ratte positiv beeinflussten [4]. Aufgrund ihrer Daten kamen die Autoren zu der Überlegung, dass das z. Z. gültige Paradigma für die minimale Porengröße neu überdacht werden sollte. Man könnte annehmen, dass die optimale Porengröße abhängig ist von der Lokalisation des Knochendefektes. So wären Träger mit unterschiedlicher Porengröße notwendig für die Defekte langer Röhrenknochen und ähnlich unterschiedlich für den maxillofazialen Bereich. Die Arbeitsgruppe des AO-Forschungsinstitutes hat in den letzten Jahren ihren Untersuchungsschwerpunkt auf eine Gruppe biokompatibler biodegradabler Polyurethane mit unterschiedlichen chemischen Zusammensetzungen mit unterschiedlichem hydrophilen Anteil und mechanischen Eigenschaften gesetzt.

Die Gründe, Polyurethan als Spongiosersatz zu verwenden, waren zweifach:

1. Diese Polymere sind geeignet für eine Kalzifizierung *in vivo*, eine Forderung an Knochentransplantate.
2. Können sie synthetisiert werden mit einem weiten Bereich mechanischer Charakteristika, wodurch die Produktion von Trägern mit kontrollierten elastischen Eigenschaften ermöglicht wird.

Die Ausdehnung des elastischen Knochentransplantatersatzes ist meist größer als die des Knochendefektes. Nach Zusammendrücken kann es dann in den Defekt implantiert werden. Eine Ausdehnung des Implantates gewährleistet einen engen Kontakt mit dem Knochen, während seine Elastizität gegen Scherkräfte an der Knochenimplantatgrenze schützt. Dies fördert auch die Proliferation der osteogenen Zellen vom Knochen in das Implantat und unterstützt so die Knochenregeneration.

Osteokonduktive Eigenschaften der Polyurethan-Träger können verbessert durch deren Beladung mit Kalziumphosphat-Keramiken, vorzugsweise im Nano-Bereich. Die Beschichtung mit autogenen Knochenmarksaspiraten oder Thrombozytenkonzentraten gibt dem Implantat ein osteoinduktives Potential. Zusätzlich können die Interaktionen des Polyurethan-Trägers mit Zellen, Gewebe und Gewebsflüssigkeit durch biologisch aktive

Anteile verbessert werden. Dies kann auf zwei verschiedene Arten durchgeführt werden, durch Beschichtung und durch Inkorporation der aktiven Anteile in die Polymer-Kette während der Synthese. Konsequenterweise können solche biologisch funktionellen Polyurethan-Knochentransplantat-Ersatzstoffe statt autogener Spongiosa für die Behandlung großer Knochendefekte Verwendung finden und falls ein Spongiosatransplantat entnommen wird, zur Verbesserung der Knochenheilung im Beckenkammdefekt.

Zusammenfassend können biodegradable elastische poröse Polyurethan-Träger, die in bikortikale Defekte des Ileums beim Schaf implantiert werden, die Regeneration von neuem spongiosen Knochen und das Wachstum einer neuen Kortikalis fördern. Solche Implantate mit verbesserten biologischen Eigenschaften, z. B. beschichtet mit autogenem Knochenmark, Blutkonzentraten und gefüllt mit Kalziumphosphat oder Kalziumcarbonat-Keramik im Nano-Bereich können möglicherweise statt Spongiosatransplantaten verwendet werden, um kritische Knochendefekte zu behandeln.

## Literatur

1. Gogolewski S, Gorna K, Rahn B, Wieling R. Biodegradable polyurethane cancellous bone graft substitute promotes bone regeneration in the iliac crest defects. In: Transactions, 27<sup>th</sup> Society for Biomaterials Annual Meeting, Saint Paul, MN, USA. 2001; 24:573
2. Gogolewski S, Gorna K, Turner AS. Regeneration of bicortical defects in the iliac crest of estrogen-deficient sheep, using new biodegradable polyurethane bone graft substitutes. *J Biomed Mater Res A*. 2006; Jun 15; 77(4): 802-10
3. Ip WY, Gogolewski S. Clinical application of resorbable polymers in guided bone regeneration. *Bioeng Biomaterials* 2004; 37:6
4. Whang K, Healy E, Elenz DR, et al. Engineering of bone regeneration with bioabsorbable scaffolds with novel microarchitecture. *Tissue Eng* 1999; 5:35-51

**Prof. Dr. med. Hans-Jörg Östern**  
Chefarzt

Klinik für Unfall- und  
Wiederherstellungschirurgie  
Allgem. Krankenhaus Celle  
Siemensplatz 4  
29223 Celle