

Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2011

Berichte zur chirurgischen Fort- und Weiterbildung

von

Konrad Meßmer, Joachim Jähne, Peter Neuhaus

2011

ecomед Landsberg 2011

Verlag C.H. Beck im Internet:
www.beck.de

ISBN 978 3 609 76987 5

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei beck-shop.de DIE FACHBUCHHANDLUNG

1.2 Was gibt es Neues bei Gewebeersatz und Tissue-Engineering in der Unfallchirurgie?

K.F. BRAUN, C. GAISSMAIER, T. FREUDE, U. STÖCKLE und A.K. NÜSSLER

1 Einleitung

Infolge der demografischen Entwicklung in den westlichen Industrieländern, die mit einer erhöhten Lebenserwartung der Menschen verbunden ist, nimmt der Bedarf an Methoden zur biologischen Rekonstruktion knöcherner Substanzverluste kontinuierlich zu. Verzögerte Knochenheilung, Pseudarthrosenbildung und vor allem auch die steigende Zahl zu sanierender Knochendefekte im Rahmen der Revisionsendoprothetik großer Gelenke [4], stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar. In der Behandlung solcher Knochenschäden ist die autologe Knochen transplantation bis heute Goldstandard [12, 32]. Aufgrund seiner begrenzten Verfügbarkeit und einer Reihe potenzieller Komplikationen weist der autologe Knochen jedoch erhebliche Limitationen für den klinischen Einsatz auf. Die Entwicklung und Anwendung neuer, zum Teil synthetischer oder teilsynthetischer Ersatzmaterialien nimmt daher eine zunehmend wichtige Stellung in der orthopädisch-traumatologischen Forschung und im klinischen Alltag ein. Diese Materialien reduzieren das Risiko einer Krankheitsübertragung, vermeiden die zusätzliche Entnahmemorbidität, erfordern einen geringeren operativen Aufwand und sind nahezu unbegrenzt verfügbar. Ziel dieses Kapitels ist die Darstellung der aktuellen Möglichkeiten und Entwicklungen auf dem Gebiet der Knochendefektchirurgie.

2 Allgemeine Prinzipien

Die Herstellung bioartifizieller Gewebekonstrukte unter Anwendung von Biomaterialien, lebenden Zellen und einer möglichst optimalen Signalproduktion wird als Tissue-Engineering bezeichnet und ist ein Teilgebiet der regenerativen Medizin. Zellbesiedelung kann dabei *in vitro* oder auch *in vivo* erfolgen. Durch diese Vorgehensweise sollen natürliche Regenerationsmechanismen unterstützt werden, um vor allem bei größeren Defekten und im kritischen Empfängerlager die Ausheilung eines Gewebes Schadens zu ermöglichen.

Für den klinischen Erfolg von Knochenersatzmaterialien ist neben einer hohen Bioverfügbarkeit, die Vitalität des Knochenlagers und je nach Indikation auch die primäre Stabilität der verwendeten Werkstoffe von entscheidender Bedeutung [4]. Weiterhin sollte das Übertragungsrisiko von Infektionen so gering und die biologische Wertigkeit der Materialien so hoch wie möglich sein. Letzteres lässt sich allgemein über die biologischen Eigenschaften der Osteokonduktivität, -induktivität und -genität beurteilen [14].

Osteokonduktion bezeichnet die passive Leitfähigkeit eines Knochenersatzmaterials die autogene Knochenneubildung zu schienen. Das ideale osteokonduktive Material ermöglicht die Einwanderung von Gefäßen und Osteoprogenitorzellen [14]. Weiterhin ist es aufgrund seiner Struktur die Basis für die Mineralisation und den anschließenden Remodellierungsprozess zu Geflecht- oder Laminarknochen. Das optimale Biomaterial lässt zusätzlich eine relevante Krafteinleitung zur primärstabilen Verankerung zu [18].

1.2 Was gibt es Neues bei Gewebeersatz und Tissue-Engineering in der Unfallchirurgie?

Osteoinduktion ist die aktive Stimulation knochenproduzierender Zellen durch im Implantat enthaltene Differenzierungsfaktoren [33]. In aller Regel ist dies, die Umwandlung mesenchymaler Stammzellen zu Osteoprogenitorzellen [38, 39]. Osteoinduktion kann orthotop (im Knochenlager) oder heterotop (z.B. im Muskel oder Fettgewebe) erfolgen [4].

Osteogenität beschreibt die eigenständige Fähigkeit eines Implantats zur Produktion von Knochengewebe induziert durch übertragene Zellen. Meist sind dies Osteoblasten oder Stammzellen.

3 Biomaterialien

Der kontinuierliche Umbau menschlichen Knochens, der je nach Form (spongiös oder lamellär) bis zu einem kompletten Ersatz 12 Monate benötigt, verdeutlicht die komplexen Anforderungen an ein optimales Verfahren zur Knochenregeneration. Die natürliche Knochenstruktur nachzuahmen und dabei die bereits genannten biologischen Eigenschaften zu erfüllen, ist therapeutisches Ziel des Tissue-Engineering. Hierfür ist u.a. die stoffliche Zusammensetzung des Trägers entscheidend.

Die verwendeten Bestandteile müssen biokompatibel und resorbierbar sein und die entsprechenden mechanischen Belastungseigenschaften von Knochen aufweisen. Letzteres gilt insbesondere bei solchen Indikationen, bei denen für die De-

feckheilung eines lasttragenden Knochens, der hohen Belastungen ausgesetzt ist, keine zusätzlich lasttragenden Implantate verwendet werden (wie z.B. eine belastungsstabile Osteosyntheseplatte). Gerade in diesen Fällen ist es besonders wichtig, ein möglichst optimales Gleichgewicht zwischen mechanischer Integrität und Materialresorption zu erreichen [18].

Der ideale Träger sollte somit in der Lage sein, ein stimulierendes Milieu zu schaffen, in welches Knochengewebe einwachsen und ausreifen kann, während er das Gleichgewicht zwischen Resorption und mechanischer Stabilität aufrechterhält [24]. Weiterhin sollte synthetisches Ersatzmaterial, bei möglichst geringen Kosten, unbegrenzt verfügbar sein. Zusammengefasst führt dies zu folgenden Anforderungen (Tab. 1):

Eine Vielzahl verschiedener Strategien, wie Zelltransplantation, azelluläre Träger, Gentherapie, Stammzelltherapie oder Wachstumsfaktorstimulation wurden bereits bezüglich der oben genannten Anforderungen getestet [17]. In Studien konnte gezeigt werden, dass das ideale synthetische Material seine mechanische Stabilität für mindestens 3 Monate aufrechterhalten und anschließend nach 12–18 Monaten vollständig resorbiert sein sollte, um den entstehenden Knochen Schritt für Schritt einwachsen zu lassen [18].

Vor allem Werkstoffe, wie Metalle, Keramiken und Polymere (Abb. 1 und 2) wurden ausführlich getestet. Aufgrund der fehlenden Bioresorption von Metallen, zeigen Keramiken und Polymere die

Tab. 1: Anforderungen an den Träger

Mechanische Stabilität	temporäre, mechanische Stabilität in der zu überbrückenden Defektregion unter Berücksichtigung der Bioerosion
Poröse Architektur	eine poröse Struktur (Porengröße 300–500 µm) zur Vaskularisierung und Knocheninfiltration und somit Osteointegration
Zellrekrutierung	Stammzellen und Osteoblasten sollten zur Einwanderung und Ausdifferenzierung angeregt werden
Resorption	kontrollierte Degradation zur adäquaten Kraftübertragung auf neuen Knochen
Biokompatibilität	keine immunogene Wirkung oder lokal zytotoxischen Effekte und keine Anreicherung von Resorptionsmetaboliten im umliegenden Gewebe
Bioaktivität	Abgabe bioaktiver Substanzen in einer kontrollierten Art und Weise
Sterilität	es muss sterilisierbar sein, ohne dabei seine biomimetischen Eigenschaften zu verlieren



Abb. 1: Knochenersatzmaterialien in Blockform. V.l.n.r.: Cerasorb®B, Cerasorb®M, Tutodent®, BioOss® [14].



Abb. 2: Deproteinierter boviner Knochen als Granulat (BioOss®) [14].

besseren Voraussetzungen für einen optimalen Träger.

Kalziumphosphate (CaP), wie Hydroxylapatite, Trikalziumphosphate, biphasische Kalziumphosphate und multiphasisches Bioglas mit ihrer dem Knochen ähnlichen Mineralisationsstruktur, weisen als Keramiken seit ihrer Einführung vor 40 Jahren gute intra- und extrazelluläre Ergebnisse auf [10, 29]. Durch ihre hohe Biointegration verfügen sie über sehr gute osteokonduktive Eigenschaften. Für ein spezielles biphasisches CaP, wurden in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung für ein Model zur Biointegration von Scaffold und Knochenzellen deutliche Vorteile gegenüber autologem Knochenersatzmaterial bei kritischen Knochendefekten gezeigt [11]. Eine Porengröße $\geq 300 \mu\text{m}$ hat sich hierbei hinsichtlich einer verbesserten Gefäß- und Knochenneubildung als vorteilhaft erwiesen [6, 37]. Allerdings schwächt die poröse Struktur die mechanische Integrität.

Zu beachten ist, dass Kalziumphosphate wie Hydroxylapatit (Friabone®) lediglich über zelluläre Resorption abgebaut werden können und somit über Jahre hinweg nachweisbar sind. Demgegenüber sind Trikalziumphosphate löslich und unterliegen einem chemisch-physikalischen Zerfallsprozess. Die dabei entstehenden Partikel werden von Osteoklasten abgebaut, was bereits nach einigen Monaten zu einem röntgenologischen Dichteverlust führt [14]. Beide Materialien zeigen Schwächen bezüglich der Steuerbarkeit der Resorptionsrate. Bioaktive Gläser (z.B. Perioglas® und Biogran®) hingegen ermöglichen aufgrund ih-

rer biochemischen Eigenschaften und den Abbau über Korrosion die Bindungsrate an das Gewebe zu kontrollieren. Diese Knochenersatzmaterialien bestehen aus Siliziumdioxid, Natrium-, Kalzium- und Phosphatoxiden.

Eine ausreichende mechanische Stabilität konnte bisher jedoch durch keines der oben genannten Materialien allein erreicht werden. Daher stellen Polymere und Polymerkeramiken die aktuell zu bevorzugenden Trägerformen dar. Diese sind biokompatibel, hinsichtlich ihrer Resorption steuerbar (durch die Beeinflussung ihrer kristallinen und hydrophoben Eigenschaften), mechanisch stabiler und einfach zu verarbeiten. Polyester, Polydioxane, Poly-Propylen-Fumarate (PPF) oder Polyethylen-glykol (PEG) sind hierbei die am häufigsten verwendeten Materialien.

4 Autologe Knochentransplantation

Das autologe Knochentransplantat ist aufgrund seiner physiologischen Struktur, fehlender Immunogenität und der teilweise osteogenen Wirkung, sofern Knochenzellen überlebt haben, das ideale Transplantat und bis heute der Goldstandard. Allerdings fällt die Mehrzahl der primär vitalen Zellen bei avaskulärer Transplantation der Nekrose anheim [14]. Zu beachten ist, dass die Komplikationsraten teilweise bis zu 30 % betragen, wobei die Morbidität der Entnahmestelle des autologen Knochens an erster Stelle steht. Neben postopera-