

Maria Karadjian  
Dr. med.

## **Vergleichende in vitro-Untersuchung des Einflusses bioaktiven Glases auf die osteoproduktiven Eigenschaften eines klinisch angewandten Calciumphosphat-basierten Knochenersatzmaterials**

Fach/Einrichtung: Orthopädie  
Doktorvater: Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Schmidmaier

Knochendefekte und ihre Therapie sind ein herausforderndes Feld der orthopädischen Chirurgie und Unfallchirurgie, welches aufgrund demographischer Veränderungen noch weiter an Bedeutung gewinnen wird. Zur Therapie von Knochendefekten kommen verschiedene Materialien zum Einsatz, aktueller Goldstandard ist die Transplantation autologen Knochenmaterials. Der autologe Knochenersatz besitzt neben seinen vorteilhaften Eigenschaften für die Osteogenese jedoch auch gravierende Nachteile, insbesondere sind hier die mitunter hohe Morbidität durch die Materialentnahme und die begrenzte Verfügbarkeit des Materials zu nennen. Um diesen Limitationen zu begegnen, steht eine Reihe synthetischer Knochenersatzmaterialien zur Verfügung.

Wichtige Materialklassen der synthetischen Knochenersatzmaterialien sind Calciumphosphate (CaP) wie  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) und bioaktive Gläser (BG) wie 45S5-BG (Zusammensetzung: 45%  $\text{SiO}_2$ , 24,5%  $\text{Na}_2\text{O}$ , 24,5%  $\text{CaO}$ , 6%  $\text{P}_2\text{O}_5$ , in Gewichtsprozent). CaPs ähneln dem biologischen Apatit, sie besitzen demnach eine hohe Biokompatibilität. CaPs wirken vorrangig osteokonduktiv, stimulieren selbst also nicht die Osteogenese. BGs besitzen eine hohe Bioaktivität, sie wirken osteoproduktiv. Durch die Freisetzung bioaktiver Ionen kommt es zu starken Veränderungen der Umgebung der Zellen, die sich mitunter zytotoxisch auswirken können. Weiterhin geht durch die für die Synthese einer dreidimensionalen Struktur notwendige Prozessierung des Materials mechanische Stabilität verloren. Betrachtet man die jeweiligen Vor- und Nachteile der Materialien, so kann rasch der Schluss gezogen werden, dass eine Kombination der Materialgruppen eine Annäherung an ein ideales Knochenersatzmaterial sein kann, bei welchem die positiven Eigenschaften kombiniert und die Limitationen reduziert werden.

In dieser Studie wird das  $\beta$ -TCP-basierte Knochenersatzmaterial Vitoss mit Vitoss BA, einer Kombination von Vitoss und 45S5-BG-Partikeln, hinsichtlich etwaiger Unterschiede der Zellbiologie und osteogenen Differenzierung mesenchymaler Stammzellen (MSC) verglichen.

Zur Evaluation obiger Eigenschaften wurden aus beiden Materialien standardisierte Scaffolds produziert, die vor weiterer Verwendung mittels mikro-Computertomographie hinsichtlich ihrer Äquivalenz untersucht wurden. Die Scaffolds wurden mit im Vorfeld aus Knochenmark von zehn Spendern isolierten MSC besiedelt und für 42 Tage in osteogenem Differenzierungsmedium (ODM) inkubiert. An den Tagen 1, 7, 14, 21 und 42 wurden die zellbesiedelten Scaffolds verschiedenen Assays zur Beurteilung des Materialeinflusses auf die Umgebung, Proliferation, Vitalität sowie die osteogene Differenzierung der Zellen unterzogen. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass der 45S5-BG-Zusatz initial am ehesten durch eine starke Freisetzung bioaktiver Ionen eine sehr alkalische Umgebung schafft, die sich negativ auf die Zellproliferation auswirkt. Im Laufe der Zeit und mit einer Mäßigung der Freisetzung bioaktiver Ionen nimmt der zytotoxische Einfluss des 45S5-BG ab und die Zellpopulation der Vitoss BA-Gruppe stabilisiert sich. Die metabolische Aktivität der überlebenden Zellen wird nicht kompromittiert, sie ist vergleichbar mit der Vitoss-Gruppe. Auf der anderen Seite wird die osteogene Differenzierung der Zellen, ausgedrückt auf Proteinebene durch die verstärkte Aktivität der Alkalischen Phosphatase und auf Genebene durch die erhöhte Expression osteogener Markergene durch die 45S5-BG-Partikel positiv beeinflusst. Die in der Literatur bereits beschriebenen Eigenschaften des 45S5-BG können also auch in der hier vorliegenden Studie objektiviert werden. Die im Vitoss BA vorliegende Materialkombination kann insgesamt als günstig für die osteogene Differenzierung humaner MSC angesehen werden, wenngleich die zytotoxischen Limitationen des 45S5-BG auch durch die Kombination mit dem  $\beta$ -TCP nicht gänzlich überwunden werden.

Es kann angenommen werden, dass durch eine Anpassung der Architektur der BG-Partikel die Freisetzungskinetik der bioaktiven Ionen und deren Effekte beeinflusst und somit auch die biologischen Effekte der 45S5-BG-Partikel gezielt gesteuert und adaptiert werden können. Beide hier untersuchten Knochenersatzmaterialien befinden sich bereits in klinischer Anwendung, eine grundlagenwissenschaftliche Analyse der Effekte des 45S5-BG-Zusatzes auf die Vitalität, Proliferation und osteogene Differenzierung humaner MSC und damit ein genaueres Verständnis der Rolle und Auswirkungen von 45S5-BG-Partikeln in Vitoss BA war bisher jedoch nicht verfügbar. Mit dieser Studie wurde dazu beigetragen, die bestehende Lücke der experimentellen Evidenz für den Einsatz von Vitoss BA weiter zu schließen.