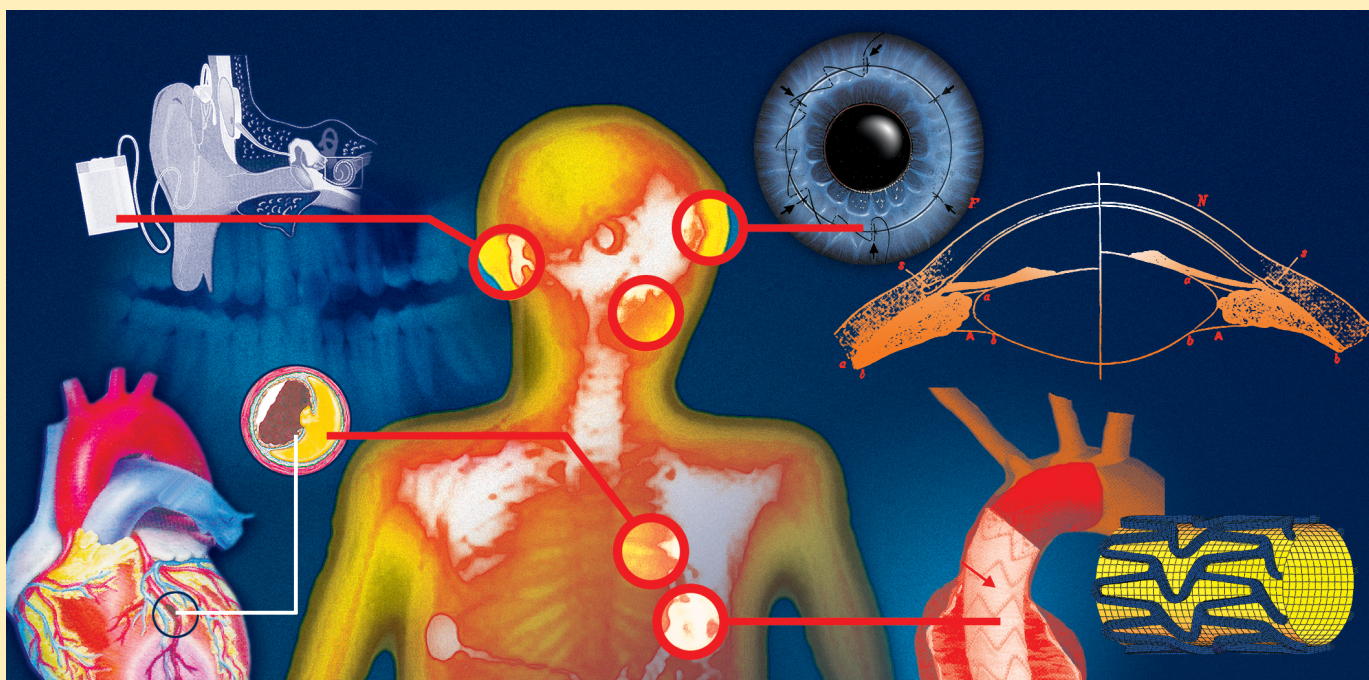
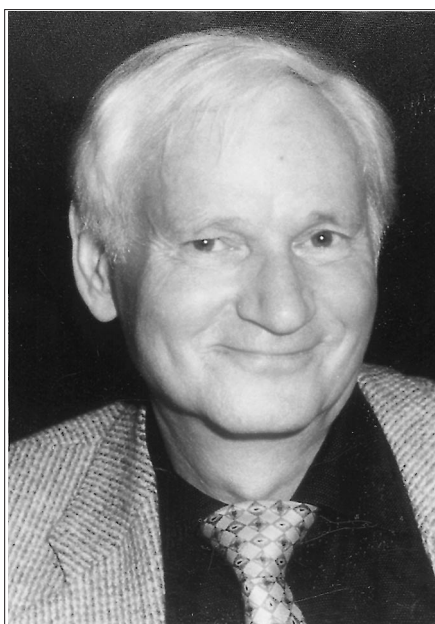




TRADITIO ET INNOVATIO

Das Forschungsmagazin der Universität Rostock 7. Jahrgang • **HEFT 2/2002** • 4,50 Euro





ORGANERSATZ ERHÄLT LEBENSQUALITÄT

*Prof. Dr. Stefan Liebe,
Prodekan für Forschung
und Wissenschaftsentwicklung
Medizinische Fakultät der
Universität Rostock*

LIEBE LESERIN, LIEBER LESER,

Viele Organfunktionen des Menschen können durch gesunde Lebensweise, eine optimale Ernährung und durch eine moderne medikamentöse Behandlung bis in ein hohes Lebensalter aufrechterhalten werden. Aber nicht alle Organe unseres Körpers sind den Anforderungen für ein so langes Leben gewachsen und beeinträchtigen bei nachlassender Leistung die Lebensqualität. Ein geistig frischer und beweglicher älterer Mensch wird bei Verlust des Augenlichtes durch einen grauen Star erheblich in seiner Lebensqualität eingeschränkt. Gleiches gilt für einen Menschen mit schweren Blutgefäßerkrankungen, der keine körperlichen Belastungen mehr verträgt. Schwere degenerative Gelenkerkrankungen schränken die Beweglichkeit stark ein und behindern vielfach schon bei einfachen täglichen Verrichtungen.

Nicht jedes menschliche Organ kann durch ein anderes ersetzt werden. Leber, Herz, Niere, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Darm können transplantiert werden, aber sind diese Organe immer verfügbar, wenn sie gebraucht werden? Spenderorganmangel ist nicht nur in Deutschland

ein Problem. Viele Patienten warten Jahre auf ein Spenderorgan und hoffen doch umsonst. Die Funktion menschlicher Organe zu verbessern, zu unterstützen oder zu ersetzen sind Ziele der Forschung an der Universität Rostock. Organersatz, Organmodifikation, Tissue Engineering, künstliche Organe, Biomaterialien und Biogeneratoren sind Begriffe, welche die Vielfalt dieser Forschungsarbeiten andeuten. Organe, Gewebe, Zellen oder Fremdkörper, welche in einen menschlichen Körper eingebracht werden, setzen sich mit diesem auseinander. Sie treten mit ihm in Wechselwirkung, rufen Abwehrreaktionen hervor und werden schließlich abgestoßen. Wie kann ich diese Auseinandersetzung zwischen Körper und Fremdgewebe beeinflussen? Wie kann ich ein künstliches Gelenk besser im Knochen verankern? Was spielt sich an der Oberfläche dieses Fremdkörpers dabei ab? Kann ich Knochen ganz ersetzen? Dies sind Fragen, die nicht nur den Orthopäden interessieren. Ein exzellentes Beispiel für Forschungsarbeiten, die in die tägliche ärztliche Arbeit Eingang gefunden haben, ist der Ersatz der mensch-

lichen Linse durch ein Biomaterial. Auch das Einbringen von Prothesen oder Stents in die Blutgefäße ist klinischer Alltag, aber die Weiterentwicklung dieser Materialien ist noch längst nicht abgeschlossen. Ein ganz anderer Weg ist die Züchtung von Gewebe (z.B. Herzklappen) mit dem Ziel einer besseren Verträglichkeit beim Empfänger. Solches Tissue Engineering ist schon im Labor mit den Problemen der Wechselwirkung eines Biomaterials mit Zellen und Geweben konfrontiert. Forschungen auf diesen Gebieten reichen von Oberflächenbeurteilungen, Analysen der Zell-Biomaterial-Wechselwirkung, intrazellulären Signaltransduktion bis zur funktionellen Genomforschung. Das vorliegende Heft zeigt einen Ausschnitt aus der Vielfalt der Forschungsarbeiten auf diesen Gebieten.

Prof. Dr. med. Stefan Liebe
Prodekan für Forschung
und Wissenschaftsentwicklung
Medizinische Fakultät der
Universität Rostock



Eine neue Leidenschaft beginnt.

Die E-Klasse. Sie wird viel für Sie tun.

► Geboren 1947. So steht es in der Chronik der E-Klasse. Ihre Ahnen feierte man als Dieselmotoren, als eleganten „Ponton“ der 50er, später als „Strich-Achter“ der 70er Jahre und natür-

lich als E-Klasse mit dem typischen Vieraugengesicht, um nur einige ihrer markanten Vorgänger zu nennen.

► Exklusiv für die E-Klasse wurde die semiaktive Luftfederung AIRMATIC

DC entwickelt. Auch neueste Sicherheitstechnologien stehen Ihnen zur Seite, allen voran das neue Bremssystem Sensor Brake Control SBC™.

► Erleben Sie die E-Klasse.

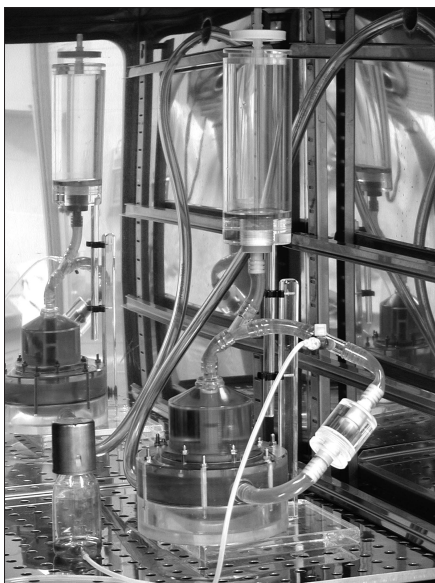


Mercedes-Benz

DaimlerChrysler Vertriebs GmbH • Mercedes-Benz Niederlassung Rostock
Tessiner Straße 96 • 18055 Rostock • Telefon (0381) 6666-0 • Fax (0381) 6666-112
An der Stadtautobahn 2 • 18069 Rostock • Telefon (0381) 6666-0 • www.rostock.mercedes-benz.de

TISSUE ENGINEERING

Konzepte zur künstlichen Gewebeherstellung

S. 4

UROLOGIE

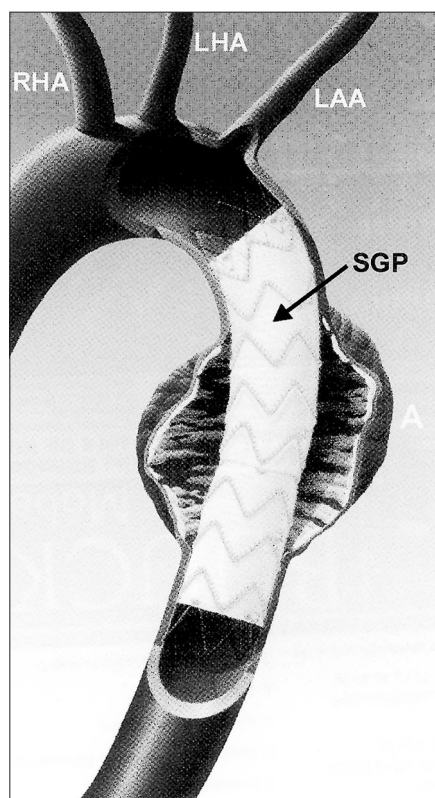
Harnblasenersatz durch Tissue Engineering

S. 8
ZAHNMEDIZIN

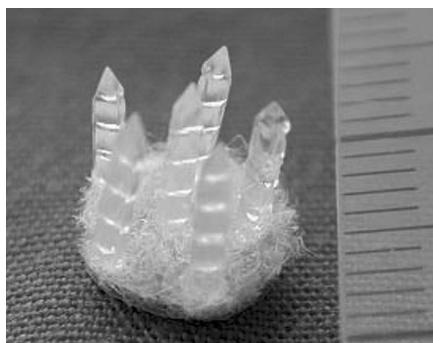
Wie lassen sich die Erfolgschancen dentaler Implantate weiter erhöhen?

S. 10
KARDIOLOGIE

Drohende Ruptur der menschlichen Hauptschlagader

S. 13

BIOENGINEERING

Reparatur von Knorpeldefekten durch Bioengineering

S. 17

IMPLANTATE

Die Implantatoberfläche - ein interdisziplinäres Forschungsgebiet

S. 21

BIOMEDIZINISCHE TECHNIK

Stützen im Blutgefäß - Stents als Herausforderung für die Medizintechnik

S. 25
AUGENHEILKUNDE

Die akkommodationsfähige Intraokularlinse -

S. 30
PLASTISCHE CHIRURGIE

Knochenersatzmaterial

S. 34
HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE

Taub – und doch hörend

S. 38
RECHTSWISSENSCHAFT

Walter Hallstein in Rostock

S. 40
BAUINGENIEURWESEN

Polymerbeton - ein innovativer Konstruktionsbaustoff

S. 44
NACHRICHTEN

Biowerkstoffe für die Urologie

S. 48
IMPRESSUM
Herausgeber:

Der Rektor der Universität Rostock

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. Siegmund Adomssent

Prof. Dr. Dr. Volker Bienengraber

Prof. Dr. Wilfried Erbguth

Prof. Dr. Heiner Hastedt

Dipl.-Phys. Renate Kurth

Prof. Dr. Karl-Heinz Meiwes-Broer

Prof. Dr. Wolfgang Riedel

Dr.-Ing. Olaf Wild

Redaktion:

Presse- und Informationsstelle
der Universität Rostock

Dr.-Ing. Karl-Heinz Kutz (V.i.S.d.P.)

Universitätsplatz 1, 18051 Rostock

Tel. 0381/4 98 10 12, Fax: 0381/4 98 10 32

E-Mail: pressestelle@uni-rostock.de

Gesamtherstellung:

Hinstorff Verlag GmbH

Lagerstr. 7, 18055 Rostock

Druck: Stadtdruckerei Weidner GmbH

Auflage: 3000

ISSN-Nr.: 1432-1513

Erscheinungsweise:

zweimal jährlich

Heft 1/2003 (8. Jg.) erscheint

im Juni 2003

Redaktionsschluss für das Heft 1/2003:

7. April 2003.

Die Rechte der veröffentlichten Beiträge einschließlich der Abbildungen, soweit nicht anders gekennzeichnet, liegen bei der Universität Rostock. Copyright nur bei vorheriger Anfrage in der Redaktion und mit Angabe der Quelle.

Bildnachweis:

Der Nachweis der Abbildungen und Fotos wird von den Autoren in den einzelnen Beiträgen geführt. Bild Seite 40 Bundesarchiv Koblenz.

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems sind weltweit die führenden Morbiditäts- und Mortalitätsfaktoren. In Deutschland sind 22 Prozent der Todesursachen auf Herzerkrankungen zurückzuführen. Krankheiten an den Herzklappen bilden hierbei einen beträchtlichen Bestandteil und betreffen etwa 1,5 Millionen Menschen weltweit. Es werden jährlich rund 300 000 Operationen durchgeführt, davon allein in Deutschland etwa 15 000 Eingriffe.

Die bisherigen Methoden des chirurgischen Gewebeersatzes von Herzgewebe (z. B. Herzklappenprothesen, Herzwandpatch) ermöglichen derzeit keine Wiederherstellung vitaler Strukturen. Auf der Basis des "Tissue Engineering" sind in den letzten Jahren Ansätze zur Herstellung von vitalem Gewebe etabliert worden.

Cardiovascular disease is the most frequent cause of morbidity and mortality worldwide. 22.1 percent of the death causes can be attributed to cardiac diseases in Germany. Pathological changes of the heart valves represent an important subgroup and affect to about 1.5 million persons. 300 000 operations are being performed every year worldwide, of which approximately 15 000 take place in Germany.

None of the current available methods for replacement of cardiac tissue (heart valve prostheses, cardiac patches) allow the reconstitution of vital structures. In the recent years new approaches to engineer viable tissue have been established on the basis of tissue engineering.

Die Therapiemöglichkeiten bei Erkrankungen mit Gewebedegeneration oder (partiell) Organversagen basieren neben der Prävention und medikamentösen Behandlung im Endstadium immer mehr auf Gewebeersatzverfahren durch verschiedenste Implantate oder Transplantation.

Die chirurgischen Verfahren für den Gewebe- und Organersatz im kardiovaskulären Bereich umfassen die Transplantation von autologem Gewebe (Herzklappen, Bypassgefäße), die mechanische Unterstützung einer oder beider Herzkammern (Kunstherz) oder den kompletten Ersatz des Herzens durch Herztransplantation.

TISSUE ENGINEERING VON HERZGEWEBE

KONZEPTE ZUR KÜNSTLICHEN GEWEBEHERSTELLUNG

• Christiane Backhaus-Pohl, Thomas Freier, Chrstof Stamm, Gustav Steinhoff

Herzklappenersatz

Der chirurgische Herzklappenersatz ist ein etabliertes Behandlungskonzept bei schweren Herzklappenerkrankungen. Zur Zeit gibt es drei Formen für den Herzklappenersatz. Hierzu gehören künstliche Klappenprothesen, biologische Klappenprothesen, z. B. aus dem Schwein und solche von menschlichen Gewebespendern. 1995 wurden allein in Deutschland 18285 Herzklappen implantiert. Dabei wurden 71,7 % mechanische Herzklappenprothesen und 28,3 % biologische Prothesen eingesetzt.

Jeder dieser Typen des Herzklappenersatzes bringt jedoch gewisse Probleme mit sich. So sind prothetische Klappen heute schon sehr haltbar, aber der Patient bedarf einer lebenslangen Antikoagulation, um das Risiko einer Thrombose oder Embolie des thrombotischen Materials zu verringern. Das Klappenmaterial besitzt in der Regel eine extrem glatte Oberfläche und ähnelt nicht der natürlichen Oberfläche der Endothelzellen, die die Blutgefäße auskleiden. Die Herzklappe wird also vom Organismus als "fremde Oberfläche" erkannt. Proteine des Blutes, die an der künstlichen Herzklappe binden, werden so verändert, dass sie die Gerinnung auslösen. Würde die Gerinnung nicht gehemmt werden, würden weitere Gerinnungsfaktoren aktiviert, und eine Thrombusbildung an der Klappe wäre die Folge. Außerdem ist die mechanische Form des Herzklappenersatzes anfällig für Infektionen. In seltenen Fällen kann eine Prothesenendokarditis auftreten. Bei bioprothetischen Klappen ist das Risiko einer Thrombose weitaus geringer, aber die Haltbarkeit – besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen – ist eingeschränkt, und das Infektionsrisiko steigt. Bei Spenderklappen besteht immer das Risiko einer immunologischen Abstoßung. Außerdem sind die Klappensegel eines biologischen Klappenersatzes in der Regel nach 8 bis 10 Jahren nicht mehr

funktionstüchtig, da an ihnen Verkalkungen auftreten können. Dies ist vor allen Dingen bei jungen Patienten der Fall. Daher wird die Implantation einer biologischen Klappe erst im fortgeschrittenen Alter (über 70 Jahre) vorgenommen. Alle drei Formen des Klappenersatzes besitzen kein Wachstumspotenzial. Daraus resultiert besonders für Kinder die Notwendigkeit wiederholter Operationen.

Tissue Engineering

Mit dem Beginn der Weiterentwicklung der Implantattechnologie innerhalb der letzten Jahre in Richtung eines Ersatzes vitaler Gewebefunktion (Tissue Engineering) ist eine völlig neue medizinische Therapieperspektive eröffnet worden. Inzwischen gibt es kaum noch einen Bereich in der Biomedizin, der sich nicht mit dem Tissue Engineering auseinandersetzt.

Tissue Engineering erlaubt es, die Prinzipien der Ingenieurtechnik mit denen der biologischen Wissenschaften zu verbinden, um lebende Strukturen zu erzeugen, die in der Lage sind, defekte Strukturen im Körper zu ersetzen. Dieses Feld der Wissenschaft wurde in den 80er Jahren im wesentlichen von Charles und Josef Vacanti sowie Charles Patrick Antonius Mikos und Larry McIntire begründet. Gegenwärtig befindet sich der Forschungsbereich in einer Übergangsphase von der materialtechnischen Rekonstruktion (Implantat) zur biologischen Geweberegeneration mit Wiederherstellung vitaler Strukturen (Tissue Engineering). Ziel dabei ist es, die vielfältigen Nachteile des avitalen Gewebeersatzes (Funktionsinkompatibilität, limitierte Langzeitfunktion, Entzündungsreaktion, mikrobiologisches Risiko) und der derzeitigen Organersatztherapie (Abstoßungs-, Entzündungsreaktion, limitierte Langzeitfunktion) zu reduzieren und eine Funktionsverbesserung zu erreichen, die einen Langzeit-Gewebeersatz ermöglicht.

Tissue Engineering von Herzklappen

Der Ansatz des Tissue Engineering bietet die Möglichkeit, viele der oben genannten Probleme bei den heute üblichen chirurgischen Ersatzverfahren mit den zur Verfügung stehenden mechanischen oder biologischen Herzklappenprothesen zu umgehen.

Grundidee ist hierbei die Herstellung von neuem funktionellen Gewebe basierend auf einem biodegradablen und resorbierbaren Grundgerüst. Das Gerüst wird mit autologen Gefäßwandzellen (Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Endothelzellen) besiedelt. Während die Zellen extrazelluläre Matrix produzieren und dem Gewebe so zunehmend Struktur und Stabilität verleihen, wird das Grundgerüst schrittweise abgebaut. Nach kompletter Resorption verbleibt das neu geschaffene funktionsfähige Zell-Matrix-Gewebe.

Das ideale Klappensubstitut wäre die Kopie einer gesunden nativen Herzklappe aus lebendem Gewebe (Tab.1). Sie sollte ideale Flußeigenschaften besitzen, keine immunologische Barriere darstellen und durch eine konfluente Endothelzellschicht Antikoagulation überflüssig machen. Durch die natürliche Fähigkeit zur Regeneration wäre die Klappe unbegrenzt haltbar, und sie würde bei pädiatrischen Patienten mitwachsen.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, ein Gerüst zu schaffen, um es mit körpereigenen Zellen zu besiedeln (Abb. 1). Dieses Gerüst kann entweder vollständig aus einem Polymer bzw. einer Polymermischung oder aus einem dezellularisierten Gerüst (z. B. aus dem Schwein) bestehen. Eine weitere Möglichkeit ergibt sich aus der Beschichtung einer dezellularisierten Klappe mit einem Polymer. Das Ziel ist es, dass dieses Gerüst solange die Aufgabe der Herzklappe übernimmt, bis sich die Zellen darauf angesiedelt haben und

eine extrazelluläre Matrix bilden, die vorwiegend aus Kollagen und Glycosaminoglycanen besteht. Während des Prozesses der Entwicklung soll es dann zum langsamen Abbau des Gerüsts kommen.

Bioresorbierbare Polymere als Stützgerüst

Langer und Vacanti (1993) zeigten die Notwendigkeit, angesiedelten Zellen eine Leitstruktur zu geben, die ihnen das Anhaften und die Ausbildung einer dreidimensionalen, mehrschichtigen Kultur in einer vorgegebenen Form und Größe ermöglicht. Erforderlich ist ein biokompatibles Material, das die Zelladhäsion und -proliferation durch eine geeignete Oberfläche unterstützt, das Zellwachstum in die benötigte Richtung lenkt und organisiert, das Einwachsen von Gewebe sowie den Nährstoffaustausch ermöglicht und in gewünschten Zeiträumen zu ungiftigen Abbauprodukten degradiert. Im Fall von Herzklappen sind beispielsweise auch die mechanischen Eigenschaften der Stützgerüste sowie deren Blutimpermeabilität von Bedeutung.

Verschiedene synthetische und natürliche Substanzen wurden bis heute für die Gerüste verwendet. Eine wichtige Rolle spielen hierbei Polymere.

Seit den 70er Jahren werden verschiedene Polymere für den Organersatz erforscht, wobei zunächst der Hautersatz an erster Stelle stand. Seit 1994 wurde versucht, dieses Konzept für die Entwicklung von Herzklappen zu adaptieren. Die Forschungen begannen mit einem Copolymer aus Polyglycolid (PGA) und Polylactid (PLA), welches bereits als resorbierbares Nahtmaterial verwendet wurde. Nach Besiedlung mit autologen Gefäßzellen konnte das erste Pulmonalklappensegel hergestellt werden. Die Polymermatrix war innerhalb von 6-8 Wochen vollständig resorbiert. In einer weite-



Abb. 1 Bioreaktor für Zellbesiedlung unter pulsatilen Bedingungen

Fig. 1: Bioreactor for cell seeding under pulsatile conditions

(Foto: Dipl.-Ing. M. Pracejus, KHC)

ren Studie konnte nach demselben Konzept eine Pulmonalarterie erzeugt werden. Eine schnelle Resorption hat den Vorteil minimaler chronischer Fremdkörperreaktionen. Andererseits hängt die Elastizität und strukturelle Integrität der gezüchteten Klappen von der Elastin- und Kollagenproduktion durch Fibroblasten ab, so dass ein zu schneller Polymerabbau zu sehr weichen Klappen führen kann. Versuche, einen Ersatz der Trikuspidalklappe mit PGA/PLA zu schaffen, scheiterten an der geringen Elastizität des Gerüsts. Deshalb wurden in nachfolgenden Untersuchungen Elastomere aus der Gruppe der Polyhydroxyalkansäuren (PHA) wie z. B. Poly(3-hydroxyoctansäure) (P3HO) eingesetzt. Diese Polymere werden biologisch von apathogenen Bakterien hergestellt. Auf eine Antikoagulation konnte bei den Im-

Gewebecharakteristiken	Biologisch (denaturiertes xenogenes Gewebe)	Mechanische Prothese (Homograft)	Allo- Transplantat	Idealer Gewebeersatz
Autologes Gewebe	–	–	–	+
Kein Infektionsrisiko	+/-	–	(+)	+
Keine Antikoagulation	+	–	+	+
Haltbarkeit	5–10 Jahre	> 25 Jahre	5–15 Jahre	lebenslang
Wachstumspotenzial	–	–	–	+
Regenerationsfähigkeit	–	–	–	+
Ideale Flußeigenschaften	(+)	+/-	+	+

Tab. 1: Idealer funktionaler Herzklappenersatz und derzeitige Möglichkeiten

Tab 1: Ideal functional heart valve replacement and current possibilities

plantationen verzichtet werden. Aufgrund der langen Degradationszeit von P3HB wurde jedoch kein Gewebewachstum beobachtet.

Die eigene Arbeitsgruppe untersucht derzeit mit Poly(3-hydroxybuttersäure) (P3HB) und Poly(4-hydroxybuttersäure) (P4HB) weitere Vertreter aus der Gruppe der PHA. P3HB ist bereits umfangreich für Anwendungen in der Medizin getestet worden und wird als ein Polymer mit einem hohen Potenzial für den Einsatz als biodegradierbares Implantatmaterial angesehen. In Gewebeverträglichkeitsstudien an Mäusen wurde nachgewiesen, dass P3HB das Zellwachstum und biologische Vorgänge im Gewebe nicht signifikant beeinflusst. Da sowohl P3HB als auch deren Abbauprodukt 3-Hydroxybuttersäure im menschlichen Blut vorkommen, ist von einer sehr guten Bioverträglichkeit auszugehen. Nachteilig ist die relativ hohe Sprödigkeit und geringe Reißfestigkeit. Deshalb wurde der natürlichen P3HB synthetisch hergestellte als Weichmacher hinzugesetzt. Dieses Gemisch wurde im Tierversuch ebenfalls als verträglich eingestuft, und die Abbauprodukte konnten von 2 Jahren auf wenige Wochen (im Darmtrakt) herabgesetzt werden. Seit kurzem steht mit P4HB ein Polymer zur Verfügung, das verbesserte mechanische Eigenschaften und eine verkürzte Abbauproduktzeit im Vergleich zu P3HB aufweist. Ursache sind geringe Unterschiede in der chemischen Struktur. In einer Reihe von Untersuchungen zum Tissue Engineering von Herzwertgewebe erwies sich P4HB als bioverträglich. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Abbauprodukt 4HB zwar im menschlichen Organismus vorhanden ist und zugleich ein gebräuchliches Pharmakon darstellt, in höheren Dosen jedoch psychopharmazeutische Wirkungen aufweist, was zur missbräuchlichen Anwendung als "liquid ecstasy" geführt hat. Zu klären bleibt, ob im Verlauf der Degradation möglicherweise toxische Mengen 4HB freigesetzt werden. In der Arbeitsgruppe werden daher auch Copolymere aus P3HB und P4HB getestet. Interessant ist, dass in den Copolymeren bereits geringe 4HB-Anteile zu einer Verbesserung mechanischer Eigenschaften und zur beschleunigten Degradation führen.

Xenogene Matrix als Grundgerüst

Ein alternativer Ansatz zur Verwendung reiner, biodegradierbarer Polymere ist der Einsatz einer xenogenen Matrix als Grundgerüst. Hierbei wird eine xenogene

Klappe (Schwein) nach der Explantation mit enzymatischen und chemischen Reagenzien azellularisiert. Dabei werden die Zellen entfernt und damit auch zelluläre Antigene, Lipide und lösliche Glycosaminoglycane. Die azelluläre Matrix besteht dann vorwiegend aus unlöslichem Kollagen, Elastin und Glycosaminoglycanen. Die strukturellen Proteine des Gerüsts bleiben gut erhalten und sind normal angeordnet. Durch diese Behandlung wird die Thrombogenität verringert und das Entzündungspotential gesenkt. Das Gerüst kann nun mit autologen Zellen (Fibroblasten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen) wiederbesiedelt werden. Im Gegensatz zum Polymerkonzept wird die xenogene Proteinmatrix nicht resorbiert, sondern metabolisiert. Diese Metabolisierung ist ein auch im Rahmen des natürlichen Regenerationsprozesses nativer Klappen stattfindender Prozess, der von endogenen Proteinasen (Metalloproteinasen) und deren Inhibitoren gesteuert wird. Versuche in vitro zeigten nach Besiedlung der Matrix mit einer Mischpopulation von glatten Muskelzellen und Fibroblasten eine Migration der Empfängerzellen in die Spendermatrix. Klappenkonstrukte wurden nach ihrer Schichtbesiedlung mit einer initialen Mischung aus Fibroblasten und glatten Muskelzellen und nachfolgend Endothelzellen in Schafherzen implantiert. Auf postoperative Antikoagulation wurde verzichtet. Bereits nach 4 Wochen war die Matrix vollständig metabolisiert, und echokardiographisch konnte eine intakte und kompetente Klappenfunktion nachgewiesen werden.

Bisher war die Stabilität der Gewebeimplantate jedoch nicht ausreichend für eine Implantation in die systemische Zirkulation. Die beiden Rekonstruktionsverfahren durch Polymer- oder biologische Matrix-Stützgerüste weisen derzeit noch verschiedene Limitationen auf, die einer weiteren Entwicklungsarbeit bedürfen.

In der Rostocker Arbeitsgruppe der Forschungslaboratorien für kardialen Gewebe- und Organersatz (FKGO) laufen die Weiterentwicklungen in Verbindung mit dem Kompetenzzentrum für Biomaterialien. Im Rahmen dieser Arbeiten werden die Vorteile des Polymerkonzepts mit denen der Verwendung einer dezellularisierten Proteinmatrix verknüpft. Azellularisiertes Material aus dem Schwein wird mit P3HB bzw. P4HB überzogen, um die Hämkompatibilität gegenüber dem reinen Proteingerüst sowie die mechanische Festigkeit zu erhöhen.

Für in vitro Versuche wurde ein spezieller

Bioreaktor konstruiert, in dem eine pulsatile dynamische Besiedlung einer Drei-flügel-Herzklappe erfolgen kann (Abb. 1). Der Bioreaktor ermöglicht die funktionsgerechte Arbeitsweise der Klappe durch einen speziellen Pumpmechanismus, der die Perfusion des Lumens und der Außenseite des Klappenkonstrukts erlaubt.

Die durch das BMBF geförderte Forschergruppe "Kardiovaskuläre Genexpression und Tissue Engineering" beschäftigt sich mit weiterführenden molekularbiologischen Untersuchungen mit dem Ziel, die Genexpression von nativen Herzklappen/Herzwertgewebe mit gezüchtetem Herzwertgewebe zu vergleichen.

Zellbesiedlung

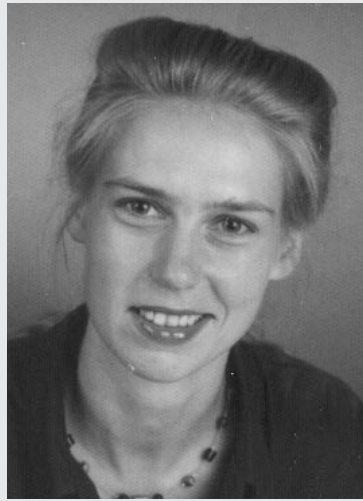
Sollen künstliche Gewebe hergestellt werden, so benötigt man dazu entwicklungsfähige Zellen. Um Entzündungen und ein späteres Abstoßungsrisiko so gering wie möglich zu halten, werden am besten Zellen des jeweiligen Patienten entnommen. Die Gewinnung und Expansion von autologen Zellen zur Transplantation ist ein grundsätzliches Problem des Tissue Engineerings bei Zellen, die eine begrenzte Regenerations- oder Teilungsfähigkeit aufweisen (z. B. Myokardiozyten, Nervenzellen). Die Menge autologer Gefäße, aus denen die entsprechenden Zellen für die Besiedlung eines biologischen Matrixgerüsts präsentiert werden können, ist oft nicht ausreichend. Fraglich ist, inwieweit eine Redifferenzierung der adulten Zellen in neu gebildetem Gewebe erfolgt.

In der aktuellen Diskussion gelten humane Stammzellen als Zellquelle. Die Stammzellen können sowohl aus embryonalem, fötalem wie auch adultem Gewebe gewonnen werden. Wenn Stammzellen aus dem eigenen Körper für die Generierung eines Gewebekonstrukts verwendet werden, besteht aus immunologischer Sicht kein späteres Abstoßungsrisiko. Favorisiert werden heute adulte Stammzellen aus dem Knochenmark, die Differenzierungspotenzial für alle Zelltypen der Gefäßwand und der Herzklappe aufweisen. Bei der Kultur von Stammzellen entstehen jedoch nicht automatisch funktionelle Gewebe. Vielmehr können aus Stammzellen Vorläufer von Gewebezellen, also Zellen mit beginnenden Gewebeeigenschaften entstehen. Die funktionelle Gewebeentwicklung muss experimentell gezielt gesteuert werden. Die Faktoren, die zur Differenzierung in die organspezifischen Zelltypen führen, sind weitgehend unbekannt und Bestandteil aktueller Forschungsansätze.

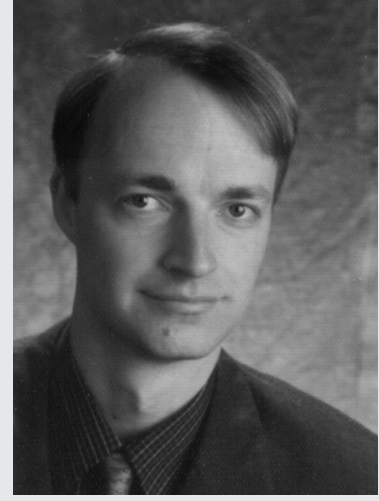
Die Autoren



Prof. Dr. med. Gustav Steinboff wurde 1958 in Kleve geboren. Medizinstudium an der Erasmus Universität Rotterdam, Niederlande 1977-84. Chirurgische Facharztausbildung an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) 1985-1992. Gebietsbezeichnung Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 1993-1997, außerplanmäßige Professur 1998 (MHH). Seit dem 1. Juli 2000 Professor für Herzchirurgie und Direktor der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock. Gründung der Forschungslaboratorien für kardialen Gewebe- und Organersatz (FKGO) und des Steinbeis Transfer Zentrum für Herzkreislaufforschung (HKFZ Rostock).



Dr. rer. nat. Christiane Backhaus-Pohl wurde 1971 in Rostock geboren. Studium der Biologie an der Universität Rostock. Diplom 1996. Promotion 1999 zum Thema "Identifizierung von differentiell exprimierten Genen im normalen und maligne veränderten Pankreasgewebe". Dezember 1999 bis November 2000 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Medizinische Genetik der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock. Seit Dezember 2000 Leiterin der Forschungslaboratorien für kardialen Gewebe- und Organersatz (FKGO) der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie. Leitung bzw. Mitarbeit an verschiedenen Projekten der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.



Thomas Freier
Dr. rer. nat. Thomas Freier, geb. 1967 in Rostock.
Chemiestudium an der Universität Rostock, Anfertigung der Dissertation am Fachbereich Chemie und am Institut für Organische Katalyseforschung der Universität Rostock, 1998 Promotion.
seit 1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock, seit 2002 Nachwuchsgruppenleiter innerhalb der BMBF-Forschergruppe "Tissue Engineering und Biomaterialien".



Dr. med. Christof Stamm, geb. 05.08.1965 in Frankenberg (Hessen). Studium der Medizin an der Julius-

Maximilians-Universität Würzburg sowie der University of the Witwatersrand, Johannesburg (Südafrika), unterbrochen durch 1 Jahr Mitarbeit im medizinischen Dienst im Sudan, Tanzania und Malawi. Praktisches Jahr in Luzern (Schweiz). Promotion 1994. 1995-1998 Assistenzarzt an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Göttingen. 1996 Forschungsaufenthalt am National Heart & Lung Institut, Imperial College School of Medicine, London (UK). 1998-2001 Research Fellow am Dept. of Cardiac Surgery, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston (USA). Seit Juli 2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter - Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie der Universität Rostock.

Kontaktadresse:

Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Forschungslaboratorien für kardialen Gewebe- und Organersatz
Schillingallee 70, 18055 Rostock
Tel.: 0381/4946105, Fax: 0381/4946102
E-Mail:
christiane.backhaus@med.uni-rostock.de

HARNBLASENERSATZ DURCH TISSUE ENGINEERING - VISION ODER BALD WIRKLICHKEIT?

Hendrik Bamberg, Jörg Töllner, Hansjörg Seiter, Claudia Nischan, Thomas Freier, Klaus-Peter Schmitz

Die Harnblase dient als Hohlorgan der Speicherung und kontrollierten Entleerung von Urin. Sie ist Teil der unteren harnableitenden Wege und demzufolge von einem Übergangsepithel, dem sog. Urothel ausgekleidet. Diese Schleimhaut hat im Wesentlichen eine Barrierefunktion und verbindet die Resorption harnpflichtiger Substanzen aus dem Urin. Darunter befindet sich die dreidimensional angeordnete Blasenmuskulatur, deren komplexes Zusammenspiel sowohl zur Kontinenzhaltung als auch zur Austreibung des Harnes führt.

Abstract

Reconstructive surgery for bladder replacement is usually performed for the treatment of congenital anomalies, trauma, cancer or infection. The use of bowel for bladder replacement is associated with metabolic abnormalities, urolithiasis, increased mucous production and malignancy. Autologous urothelial cells for tissue engineering in the urinary tract could be of considerable value but have not yet been used clinically. The aim of our study group was to facilitate transplantation of cultured urothelium by establishing a reliable method for culturing urothelium on biodegradable structure.

Unterschiedlichste Erkrankungen (z.B. Malignome, Entzündungen, Anomalien) können den Verlust der Blasenfunktion oder sogar des gesamten Organes zur Folge haben. In den meisten Fällen muß aufgrund eines bösartigen Blasen Tumors mit dem Ziel der Radikalität die Harnblase vollständig entfernt werden (Zystektomie). Dann ist ein rekonstruktiver Harnblasenersatz notwendig. Zur Zeit gilt die Implantation der freien Harnleitenden in den Dickdarm oder in aus der Kontinuität ausgeschaltete Darmsegmente als etabliert. Diese Verfahren sind durch die Tatsache, dass nun resorptives Darmepithel in direktem Urinkontakt steht, mit einigen sogar lebenslimitierenden Komplikationen behaftet. Dazu gehören das bis zu 200fach erhöhte Risiko an einem Darmkrebs zu erkranken, Entgleisungen des Säure-Basen-Haushaltes (metabolische Azidose), Stoffwechselstörungen sowie die Steinbildung. Außerdem kann es durch die physiologische Schleimbildung des Darmepithels zur Obstruktion und konsekutiven Harntransportstörung kommen. Trotz dieser durch das Darmepithel per se verursachten Nebenwirkungen konnte bisher keine funktionell bessere Alternative für den Harnblasenersatz gefunden werden.

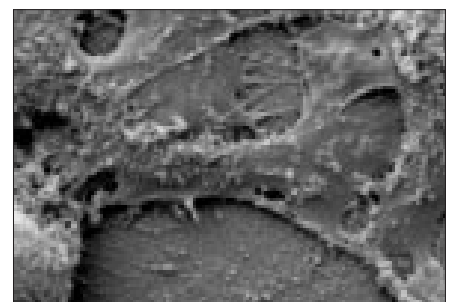
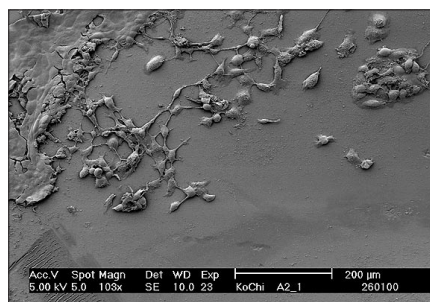
Fortschritte auf dem Gebiet der Zellkultur-Techniken und der Biomaterial-Wissenschaften haben einen neuen Lösungsweg eröffnet, das Tissue engineering. Auf dem

Gebiet des Tissue engineering arbeiten Biologen, Materialwissenschaftler und Mediziner Hand in Hand. Grundidee dabei ist neben der Generierung von großen Zellmengen aus winzigen Probeentnahmen, die Beschichtung einer bioresorbierbaren Matrix mit diesen Zellen und die Implantation dieses biologisch nachgebildeten Organes in den Organismus. Durch Imitation des anatomischen bzw. physiologischen Aufbaus unter Verwendung originärer Zellen ist die Minimierung von unerwünschten Reaktionen und Nebenwirkungen bei guter Funktionalität beabsichtigt. Für den Harnblasen-„Neubau“ werden zunächst heterologe Harnblasen oder Harnleiter als Quelle für urotheliale und glattemuskuläre Zellen genutzt. Durch enzy-

matische Behandlung werden die Urothel- und Muskelzellen ohne Schädigung aus dem Gewebeverband herausgelöst. Anschließend müssen diese in einer Gewebekultur mit Hilfe von Wachstumsfaktoren vermehrt werden. Schließlich soll das Trägermaterial mit den Zellen besiedelt und in den Organismus implantiert werden.

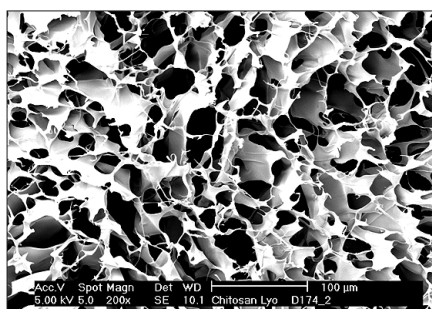
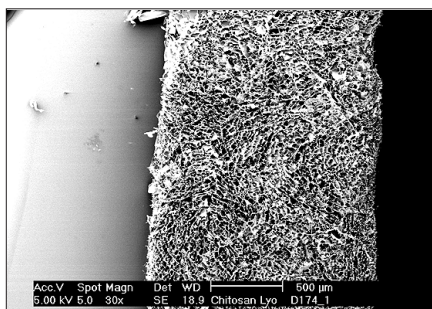
Der Auswahl des geeigneten Biomaterials kommt eine große Bedeutung zu. Verwendung finden hierbei synthetische oder natürliche zellfreie Materialien. Diese sollten folgende Anforderungen erfüllen:

- Biokompatibilität, gute Zelladhärenz, Diffusionsförderung
- Gute mechanische Belastbarkeit, Flexibilität und Formstabilität
- Biodegradierbarkeit



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen primärer urothelialer Zellen nach 14 Tagen Kultur in vitro auf Chitosan.

Scanning electron microscopic view of primary urothelial cells grown on chitosan for 14 days.



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen eines Chitosanschaumes
Scanning electron microscopic view of a chitosan foam

- Fehlende Immunogenität
- Förderung der Gefäßneubildung im Sinne einer Leitstruktur.

Seit 1999 befassen wir uns mit dem Tissue engineering zur Rekonstruktion der ableitenden Harnwege. Die Entnahme, die Expansion und die Passage von primären humanen Urothelzellen wurden etabliert. Die

Zellen wurden auf verschiedene Biomaterialien (Polyhydroxybuttersäure, Polylaktidsäure, Chitosan) aufgebracht. Mittels licht- und elektronenmikroskopischer Beurteilung, sowie enzymatischer Tests wurde eine Chitosan-Kollagen-Kombination als das am besten geeignete synthetische Biomaterial definiert. Für eine bessere Ge-

fäßeinsprossung und Biodegradation konnte durch Gefriertrocknung eines Chitosan-Kollagen-Gels eine dreidimensionale, wabenartige Struktur hervorgerufen werden. Demnächst ist die Testung des besiedelten Materials, in Form eines kugelförmigen Gebildes (Sphäroid) im Tiermodell geplant. Hierbei stehen neben der Frage nach möglichen Abstoßungsreaktionen und Schrumpfungsprozessen in der Umgebung der künstlichen Harnblase insbesondere das Überleben der implantierten Zellen im Empfänger-Organismus und die dafür unabdingbare Gefäßneubildung der Matrix im Mittelpunkt.

Die in der internationalen Fachliteratur publizierten Untersuchungen der Autorengruppe Atala et al. (Boston, USA) haben bisher ermutigende Ergebnisse bezüglich der Funktionalität derartiger Konstrukte im Tiermodell gezeigt.

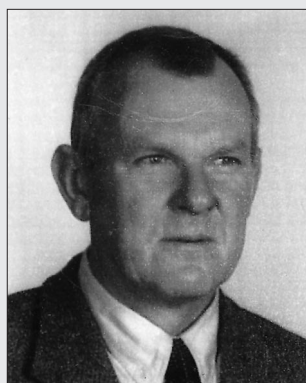
Eine Überführung in die klinische Forschung ist bisher allerdings nicht gelungen.



Autoren:

Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz

geb. 1946 in Warnemünde, Studium der Angewandten Mechanik in Rostock, 1972 Promotion in Technischer Mechanik, 1980 Habilitation, 1972-1984 Entwicklungsingenieur in der Schiffbauindustrie, ab 1984 Tätigkeit in der Forschungsabteilung Künstliche Organe der Klinik für Innere Medizin, 1992 Professur für Biomedizinische Technik an der Universität Rostock und Direktor des Instituts für Biomedizinische Technik, seit 1993 ordentliches Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften



Prof. Dr. med. Hansjörg Seiter

wurde im Jahr 1940 in Plauen im Vogtland geboren. Er studierte in der Messestadt Leipzig. Hier auch promovierte er 1966. Seine Ausbildung begann Hansjörg Seiter in Dresden. 1971 erhielt er die Facharztanerkennung für Urologie. 1975 erwarb er zudem die Anerkennung als Facharzt für Chirurgie. 1976 bis 1981 war er als Oberarzt an der Urologischen Klinik der Universität Rostock tätig und von 1982 bis 1995 Chefarzt der Urologischen Klinik am heutigen Klinikum Rostock Südstadt. 1989 habilitierte er sich und erhielt 1995 den Ruf auf den Lehrstuhl für Urologie an der Universität Rostock.

Dieser Beitrag entstand unter der Mitarbeit von Dr. med. Hendrik Bamberg, Jörg Töllner, Klinik für Urologie Dr. rer. nat. Claudia Nischan, Dr. Thomas Freier, Institut für Biomedizinische Technik (siehe auch Nachrichten Seite 44)

Kontaktadressen

Urologische Klinik und Poliklinik, Ernst-Heydemann-Straße 6, 18055 Rostock, Tel. 4947801 / Fax 4947802
 e-mail. www.uni-rostock.de/fakult/medfak/urolog/pageuuk.htm
 Institut für Biomedizinische Technik, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18055 Rostock, Tel. 4947601/Fax 4947602
 e-mail www.uni-rostock.de/fakult/medf/biomed/IBMT00.htm

WIE LASSEN SICH DIE ERFOLGSCHANCEN DENTALER IMPLANTATE WEITER ERHÖHEN?

OBERFLÄCHENOPTIMIERUNG VON TITANIMPLANTATEN MITTELS BIOPOLYMER-BESCHICHTUNG

• Heinrich von Schwanewede und Detlef Behrend

Einführung

Neben dem Knochen stehen die dentalen Implantate im Kontakt mit zwei anderen wichtigen Gewebestrukturen, dem Epithel und dem Bindegewebe. Die Kontaktzone mit der Schleimhaut wurde im Vergleich zum Knochen bisher weniger bei der Optimierung dentaler Implantate berücksichtigt.

Gerade aufgrund des durch die Schleimhaut hindurchführenden Verlaufs von Implantaten sollte jedoch dem umgebenden Weichgewebe verstärkt Aufmerksamkeit geschenkt werden. Vornehmlich infolge der direkten Verbindung von Implantatbett und keimbelaadener Mundhöhle besteht die Gefahr der Infektion.

Durch ein schnelles Anheften und Abheilen des Weichgewebes im Implantathalsbereich können postoperative Entzündungserscheinungen minimiert und die Einheilphase verkürzt werden. Die Wahrscheinlichkeit einer in der Implantatnachschaft auftretenden Entzündung, nicht selten Ursache für einen Implantatverlust, könnte sich dadurch verringern.

Bisher werden dentale Implantate aus Reintitan im Bereich des Weichgewebedurchtritts hochglanzpoliert ausgeführt. Die klinisch

eingesetzten Systeme besitzen im Halsbereich meist eine Oberflächenrauigkeit, die bei 200 nm liegt.

Ziel der Untersuchungen ist es, zu überprüfen, ob durch die Beschichtung des Implantathalses die Ausprägung eines Schleimhaut-attachments am Implantat unterstützt werden kann.

To obtain a better healing performance of dental implants including the minimization of the risk of periimplantitis coatings are state of the art. Special polymer coatings should improve the biocompatibility of a metallic implant substrate, especially in the region we used as a coating material the relatively slowly resorbable poly- β -hydroxybutyrate (PHB), a biopolymer. Additionally the surface was activated with a chemical vapour deposition process (CVD) in a NH_3 -plasma. In vitro biocompatibility was determined using a primary human gingival fibroblast cell culture. Surface morphology and roughness were determined with atomic force microscopy (AFM) and environmental scanning electron microscopy (ESEM).

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Polylactid- γ -buttersäure PHB gehört zu den natürlichen Biopolymeren. Ihre Herstellung ist synthetisch und mikrobiell möglich.

Zu den wichtigen Eigenschaften zählen ein hohes Elastizitätsmodul, Gasdurchlässigkeit und eine hohe optische Aktivität. Durch Modifikationen (z. B. Weichmacher) können physikalische Eigenschaften verändert werden. Die PHB und deren hydrolytische Abbauprodukte sind biokompatibel und abbaubar. In histologischen Untersuchungen zur Osteosynthesefähigkeit der PHB traten keine zytotoxischen Reaktionen auf (Knowles, 1993).

Als Prüfkörper dienten Scheiben ($d = 10 \text{ mm}$, $h = 0,9 \text{ mm}$) aus Reintitan vom Grad 2. Dieser Werkstoff kommt in der dentalen Implantologie zur Anwendung. Er ist standardisiert und entspricht der ISO 5832-2.

Die Prüfkörper wurden aus einem zylinderförmigen Titangusskörper durch Drehen und Fräsen gefertigt und ihre Oberfläche entsprechend industriell hergestellter Implantate auf eine Rautiefe (R_a) von 200 nm feingeschliffen (Kontrolle mittels

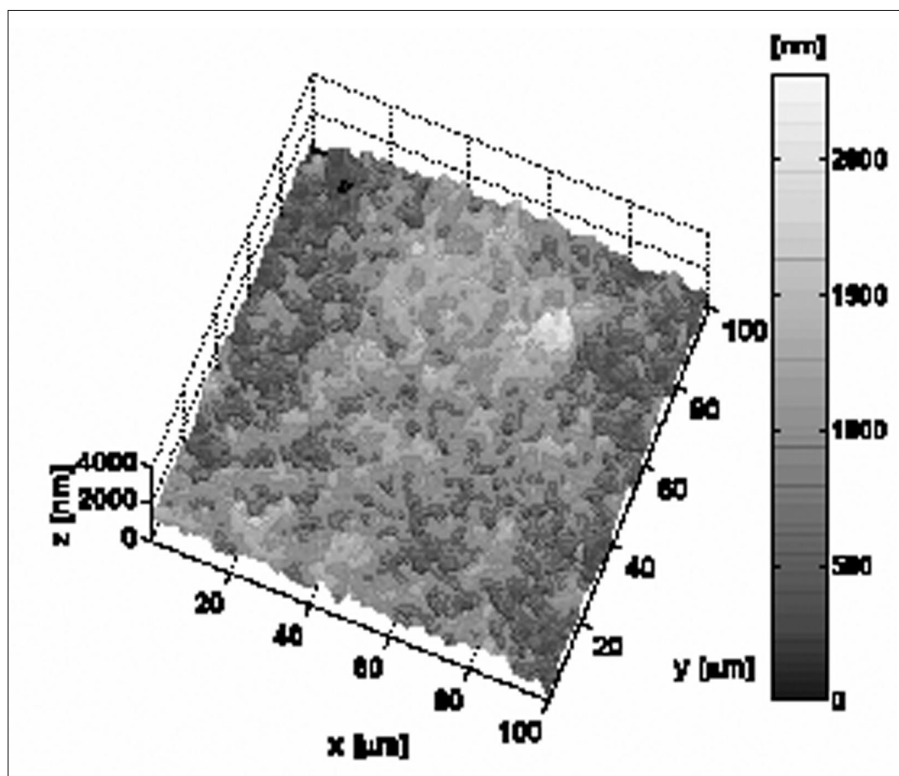


Abb. 1: AFM-Topologie, Titan PHB-beschichtet

Fig. 1: Surface Morphology, PHB coated Titanium, Atomic Force Micrograph

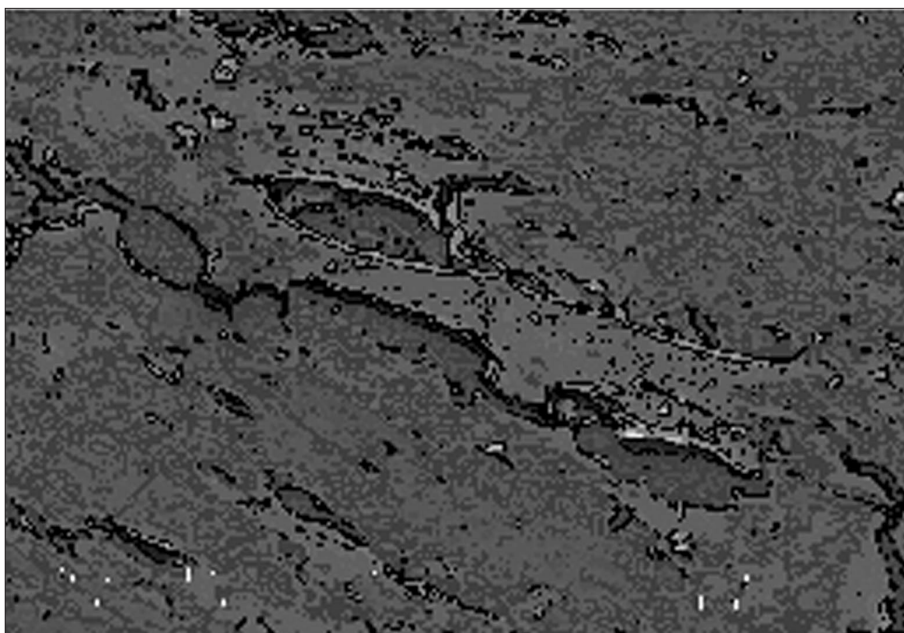


Abb. 2: REM-Topologie, Titan PHB Humangingivafibroblasten

Fig. 2: Surface Morphology, Gingiva Fibroblasts onto PHB coated Titanium, SEM-Micrograph

Atomic Force Microskopie).

Für eine 2. Untersuchungsgruppe wurden je 20 Prüfkörper mit PHB (Molmasse 800000) sowohl mit als auch ohne Weichmacheranteil und in einem weiteren Verfahrensschritt 20 Prüfkörper durch zusätzlich mit Ammoniak-Plasma modifizierte PHB oberflächenaktiviert.

Die Beschichtung erfolgte in einer Stärke von 35 µm im Tauchverfahren. Die polierten und mit nicht modifizierter PHB beschichteten Titanprüfkörper wurden mittels Gas sterilisiert. Bei den mit Amino-

gruppen aktivierten polymerbeschichteten Prüfkörpern erfolgte die Sterilisation bei 120°C in Wasserdampf.

Zur Bewertung der Oberflächen erfolgte unter standardisierten Bedingungen die Inkubation der Prüfkörper mit aus zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen stammenden humanen Gingivafibroblasten (HGF), d. h. mit Zellformen, die der Implantatregion entsprechen. Vorversuche ergaben, dass die optimale Zellkonzentration zwischen 3×10^4 bis 5×10^4 cell/ml liegt.

Zur Messung der Zellaktivität kam der

XTT-Test zur Anwendung. Als Referenzsubstrat wurde Tissue Culture Polyesterene (TCPS) gewählt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Mann-Whitney U-Tests.

Zur Prüfung der Oberflächenrauigkeit polierter Prüfkörper und zur Evaluierung von Veränderungen durch den Sterilisationsvorgang kam die Rasterkraftmikroskopie (AFM) zur Anwendung (Abb. 1). Rasterelektronenmikroskopische (REM) Untersuchungen zur Bewertung des Wachstumsverhaltens der HGF vervollständigten die Untersuchungen (Abb. 2).

Im Ergebnis der XTT-Testungen (Abb. 3) kann festgestellt werden, dass die Stoffwechselaktivität der HGF auf den mit PHB (Weichmacher nicht ausgelöst) beschichteten Titanoberflächen (36 %) signifikant geringer ausfiel als auf den polierten Titanoberflächen (52 %). Die Herauslösung des Weichmacheranteils führte zu keiner wesentlichen Veränderung der PHB-beschichteten (42 %) gegenüber den polierten (52 %) Oberflächen. Die Aktivitätsraten unterschieden sich auch hier signifikant. Das dürfte auf die unzureichende Benetzbarkeit und die geringe Anzahl polarer Bindungsstellen der PHB zurückzuführen sein. Mit der Modifizierung der PHB in Form von Ammoniakplasma konnte eine wesentliche Steigerung der Zellaktivität erreicht werden. Im Vergleich zur Kontrolloberfläche ergab sich für die mit Ammoniak-Plasma modifizierte PHB-Beschichtung eine Zellaktivität von 80 % gegenüber 52 % bei den polierten Titanoberflächen.

Die Ergebnisse unterschieden sich signifikant. Die vergleichsweise hohe Funktionsrate weist auf einen gut funktionierenden Zellstoffwechsel und auf die Qualität der ausgewachsenen Zellen hin.

Die Untersuchung sterilisierter Prüfkörper ergab, dass die Gassterilisation der polymerbeschichteten Titanoberflächen am günstigsten ist.

Rasterkraftmikroskopische Untersuchungen verdeutlichen, dass nach Inkubation mit HGF und nach Sterilisation eine Aufrauung der Polymeroberflächen zu beobachten ist.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Modifizierung der Oberfläche dentaler Implantate im bisher polierten Zervikalbereich mit der Ammoniak-Plasmaaktivierten PHB führt zu einer verbesserten Zellanheftung und damit zu einer günstigen Wechselwirkung mit dem benachbarten Weichgewebe. Ein weiterer Vorteil der Anwendung von PHB-Beschichtungen ist ihr

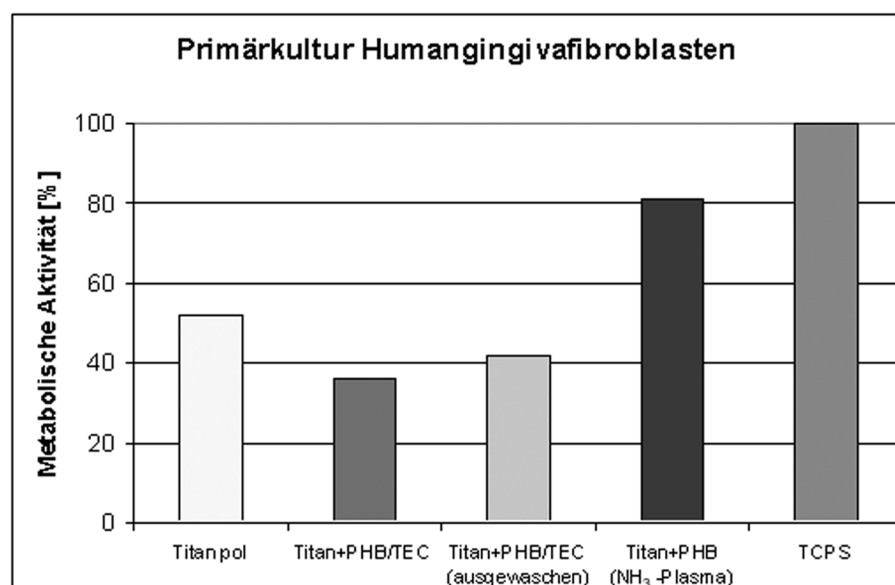


Abb.3: Stoffwechselaktivität humaner Gingivafibroblasten auf unterschiedlich modifizierten Substraten

Fig. 3: Metabolic Activity of Gingiva Fibroblasts onto different substrates (XTT-Test)

Modifizierungspotential. Es ist bereits jetzt im experimentellen Stadium möglich, entzündungshemmende Medikamente an die PHB zu binden bzw. diese zu inkorporieren. Dadurch könnten Entzündungsercheinungen in der ersten Phase der Wundheilung schnell und wirksam bekämpft werden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Verwendung von Antibiotika als Weichmacher. Es ist somit denkbar, das periim-

plantäre Gewebe lokal gegen eine bakterielle Besiedlung abzuschirmen und Infektionen während der Einheilphase einzuschränken.

Die Weiterführung der Polymermodifizierung bei dentalen Implantaten erscheint sinnvoll. Gezielt sollte die Belastbarkeit des Verbundes von Titan und Polymerfolie untersucht werden. Dabei ist auch der Einfluss der Sterilisationsverfahren eingehend

zu prüfen. Wichtig erscheint es auch, den exakten Vorgang der Degradation zu bestimmen. Der Zeitraum des Abbaues, mögliche Steuerungsmechanismen und entstehende Polymerfragmente sind hier von Interesse. Für den klinischen Einsatz spielen die Plaqueakkumulation und die Veränderung des Polymers im Kontakt mit dem Speichel eine wichtige Rolle.

Die Autoren



Prof. Dr. Heinrich von Schwanewede,
geb. 1939 in Röbel/Müritz

- 1959-1964** Studium der Zahnmedizin an der Universität Rostock
1964- 1983 Assistent, Oberarzt u. Hochschuldozent an der Prothetischen Abteilung
1984 Ordentliche Professur u. Lehrstuhl für Prothetische Stomatologie an der Universität Rostock
1983-1990 1. Vorsitzender der Stomatologischen Gesellschaft an den Universitäten Greifswald u. Rostock
1990 1. Vorsitzender der Gesellschaft für Prothetische Stomatologie
seit 1991 Geschäftsführender Direktor der Klinik und Polikliniken für ZMK der Universität Rostock
1992 C4-Prof. für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde
1994-1998 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik u. Werkstoffkunde e. V.
1995 Wiss. Leitung der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde in Rostock
1997 Wiss. Leitung der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Magdeburg

Kontaktadresse:

Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde, Strepelstraße 13, 18057 Rostock Tel. 03 81/4 94 65 02, Fax: 03 81/4 94 65 03
 E-Mail: heinrich.von_schwanewede@med.uni-rostock.de



PD Dr.-Ing. Detlef Behrend
geb. 1956 in Rostock

- 1976-1980** Studium der Werkstofftechnik an der TH Merseburg
1981 Zusatzqualifikation "Kunststoffanwendungsingenieur" am Zentralinstitut für Schweißtechnik (ZIS) Halle
1988 Promotion (extern) an der TH Merseburg
1981-91 Wiss. Mitarbeiter an der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock
1995 Stellv. Institutsdirektor des Institutes für Biomedizinische Technik der Universität Rostock
1998 Habilitation an der Ingenieurwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock

Kontaktadresse:

Universität Rostock, Medizinische Fakultät, Institut für Biomedizinische Technik, Ernst-Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock Tel. 03 81/4 94 76 05, Fax: 03 81/4 94 76 02
 E-Mail: detlef.behrend@medizin.uni-rostock.de

DROHENDE RUPTUR DER MENSCHLICHEN HAUPTSCHLAGADER

Alte und neue Therapieoptionen bei akuten und chronischen Aortenerkrankungen

• Tim C. Rehders, Christoph A. Nienaber

Zusammenfassung:

Aneurysmen (umschriebene Gefäßerweiterungen) im Bereich der Aorta (Hauptschlagader) sind sowohl im Brustkorb- als auch Bauchbereich lokalisiert und stellen mit zunehmendem Alter der Bevölkerung zunehmend häufig eine lebensbedrohliche Situation dar.

Obwohl mit der chirurgischen Behandlung von Patienten mit Aortenaneurysmen in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte erzielt worden sind, ist weiterhin eine hohe postoperative Sterblichkeits- und Komplikationsrate zu verzeichnen. Gefährdet sind häufig ältere Patienten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen, wie Bluthochdruck, chronischer Lungenerkrankung oder **koronarer Herzkrankung** (arteriosklerotisch bedingte Verengungen der Herzkranzgefäße). Gerade diese Begleiterkrankungen haben einen wesentlichen Einfluss auf das postoperative Ergebnis und die Lebenserwartung der operativ behandelten Patienten. Postoperative Komplikationen wie beidseitige Beinlähmungen, akutes Nierenversagen oder Lungenfunktionsstörungen tragen zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt bei und können so zu erheblichen Krankenhauskosten führen.

In diesem Übersichtsartikel soll eine neue vielversprechende Therapiealternative zur chirurgischen Versorgung von **thorakalen** (im Brustkorb gelegen) und **abdominellen** (im Bauchraum gelegen) Aortenaneurysmen, nämlich die endovaskuläre Stentgraft-Implantation, vorgestellt werden.

Summary

Aneurysms (circumscribed dilatations of arterial vessels) of the aorta can be localized at the thoracic as well as at the abdominal level and represent growing threat to life in an aging population.

Although progress has been achieved in the management of patients with aortic aneurysms by new surgical techniques, postoperative morbidity and mortality rates still remain high. Patients of higher risk are usually of older age and present with various comorbidities such as high blood pressure, chronic pulmonary disease or coronary artery disease. Especially these comorbidities have a significant impact on postoperative outcome and further life expectancy. Postoperative complications such as paralysis of both legs, acute renal failure or pulmonary dysfunction contribute to prolonged hospital stay and higher medical costs. In this review we report on a promising alternative approach to surgical treatment of **thoracic** (localized in the chest) and **abdominal** (localized in the abdomen) aortic aneurysms, namely the currently emerging utilization of the endovascular stentgraft implantation.

Als **Aneurysma** (griechisch: Erweiterung) gilt die umschriebene Durchmesserzunahme eines Segmentes der **Aorta** (Hauptschlagader) um das eineinhalb- bis zweifache der altersentsprechenden Norm. Physiologischerweise zeigt die Aorta im Anfangsbereich unmittelbar nach Abgang aus dem Herzen den größten Querschnittsdurchmesser, um sich im weiteren Verlauf bis zur Aufzweigung in die beiden Becken-Beinarterien zu verjüngen. Beim Erwachsenen werden bezüglich des Aortendurchmessers Richtwerte für die **Aortenwurzel** (Aortensegment unmittelbar oberhalb der Aortenklappe des Herzens) mit bis zu 40 mm, für die **Aorta ascendens** (Aortensegment nach der Aortenwurzel bis zum Abgang der rechten Halsschlagader) mit 37 mm und für die **Aorta descendens** (absteigende Aorta nach Abgang der linken Armschlagader) mit 28 mm angegeben. Die Aneurysmen werden hinsichtlich ihrer Lokalisation in abdominelle und thorakale unterteilt. Die **abdominellen**

Aortenaneurysmen sind in dem Teil der Aorta lokalisiert, der sich unterhalb des Zwerchfells im Bauchraum befindet. Die **thorakalen** Aortenaneurysmen hingegen befinden sich im Brustkorbbereich oberhalb des Zwerchfells. Etwa 80 % der Aortenaneurysmen betreffen den abdominalen Abschnitt; diese sind meist unterhalb des Abgangs der beiden Nierenarterien lokalisiert. Unter den thorakalen Aneurysmen sind die der Aorta descendens häufiger als die der Aorta ascendens. Im Bereich des Aortenbogens sind sie selten lokalisiert. Bemerkenswert ist, dass bei 13 % der Patienten mit einem proximalen Aneurysma ein zusätzliches in der distalen Aorta gefunden wird.

Im Laufe der Jahre hat sich das quantitative Verhältnis von thorakalen zu abdominalen Aneurysmen zugunsten der letzteren verschoben. Diese Entwicklung lässt sich einerseits zurückführen auf die abnehmende Häufigkeit **Syphilis**- (infektiöse Geschlechtskrankung) bedingter Aneu-

rysmen und andererseits auf eine steigende Lebenserwartung. Neben anderen entzündlich-bedingten, arteriosklerotischen und **traumatischen** (Unfall-bedingten) Aneurysmen sind noch weitere Ursachen für die Entstehung eines thorakalen Aneurysmas zu nennen. Beim Marfan-Syndrom, einer autosomal-dominant vererbten Bindegewebserkrankung, kommt es in Folge der gestörten Bildung des Strukturproteins Fibrillin zu einem Elastizitätsverlust der Aortenwand und im weiteren Verlauf zum erhöhten Risiko für die Ausbildung eines Aortenaneurysmas.

Im Gegensatz zu den thorakalen Aneurysmen, ist das infrarenale Bauchaortenaneurysma (Lokalisation: zwischen Abgang der Nierenarterien und Aufzweigung der Aorta in rechte und linke Becken-Beinarterie) in erster Linie die Folge einer Arteriosklerose bei Bluthochdruck. Nicht selten sind in diesem Zusammenhang auch die Becken-Beinarterien selbst aneurysmatisch verändert.

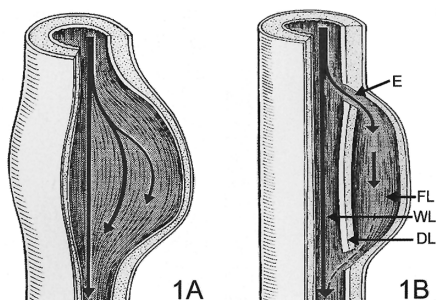


Abbildung 1: Pathomorphologie der Aortenaneurysmen.

Abb. 1a zeigt ein Aneurysma verum (wahres Aneurysma) mit umschriebener Gefäßerweiterung unter Einbeziehung aller Gefäßwandschichten.

Abb. 1b zeigt ein Aneurysma dissecans (dissezierendes Aneurysma). Der Blutstrom (rote Pfeile) hat sich durch das Entry (Eintrittsoffnung) in die mittlere Schicht der Gefäßwand hineingewühlt und anschließend die Gefäßwand der Länge nach in zwei Schichten getrennt. Hierdurch ist ein zweites Hohlraum (falsches Lumen) parallel zum Gefäßverlauf entstanden, der wie das wahre Lumen kontinuierlich durchblutet wird.

Abkürzungen: DL = Dissektionslamelle; E = Entry; FL = falsches Lumen; WL = wahres Lumen.

Figure 1: Pathomorphology of aortic aneurysms.

Figure 1a shows a true aneurysm with regional vessel dilatation comprizing all vessel layers.

Figure 1b shows a dissecting aneurysm with separation of the wall components resulting in a true and false lumen. This new hollow (false lumen) has a continuous blood flow.

Abbreviations: DL = dissecting lamella; E = entry; FL = false lumen; TL = true lumen.

Pathoanatomie der Aortenaneurysmen

Aneurysmen lassen sich auch nach ihrem pathologisch-anatomischen Substrat differenzieren. Während beim Aneurysma verum (wahres Aneurysma) alle Wandschichten betroffen sind, kommt es beim Aneurysma dissecans zunächst zu einem Einriss der Aortenwand mit nachfolgender Wühlblutung innerhalb der Aortenwand (Abbildung 1). Als Folge der Wühlblutung kommt es zur Spaltung der bisher kompakten Aortenwand in zwei dissezierte Wandschichten mit Ausbildung eines neuen und nun durchbluteten Hohlraumes (falsches Lumen).

Die Beschreibung des Aneurysma dissecans im Bereich der Aorta erfolgt nach

der De-Bakey- oder der Stanford-Klassifikation (Abbildung 2).

Die De-Bakey-Klassifikation ist eher deskriptiv-anatomisch und unterscheidet 3 Typen. Der Typ I zeigt das Entry (Eintrittsoffnung der Wühlblutung) in der Aorta ascendens, und die Dissektion (Längsspaltung der Gefäßwand) reicht von der Aorta ascendens über den Aortenbogen bis in die Aorta descendens und häufig weiter bis in die abdominelle Aorta. Beim Typ II liegt das Entry ebenfalls in der Aorta ascendens und die Dissektion beschränkt sich ausschließlich auf das Segment der Aorta ascendens. Beim Typ III liegt das Entry in der Aorta descendens und die Dissektion hat sich entweder rückwärts in den Aortenbogen (und/oder Aorta ascendens) und/oder parallel zur Blutflußrichtung bis in die abdominelle Aorta ausgedehnt.

Bei der Stanford-Klassifikation werden alle dissezierenden Aneurysmen, die die Aorta ascendens einbeziehen, zum Typ A gerechnet. Für den Typ B gilt die Nicht-Beteiligung der Aorta ascendens als Hauptkriterium.

Etwa 74 % aller thorakalen Aortenaneurysmen rupturieren mit einer Sterblichkeitsrate von 94 %. Unbehandelt ist die 5-Jahres-Überlebensrate im Mittel 13 % (nur 7 % bei vorangegangener Dissektion und

19,2 % bei wahren Aneurysmen). Immer bedarf es einer raschen Diagnose, da nur die unverzügliche Behandlung die Lebenserwartung günstig beeinflusst.

Chirurgische Therapie

Die chirurgische Excision eines Aortenaneurysmas mit Einsetzen einer Rohr-Gefäßprothese (aus Goretex oder Dacron) war lange Zeit die einzige therapeutische Option. Die erste erfolgreiche chirurgische Behandlung eines Aneurysma verum im Bereich der Aorta ascendens gelang 1956, die im Bereich des Aortenbogens 1957, jeweils Cooley und De Bakey. Kouchoukos et al. konnten zeigen, daß die Indikation zur Operation eines asymptomatischen Aneurysma verum im Bereich der Aorta ascendens besteht, wenn der Durchmesser 5,0 cm überschreitet. In einer Langzeitstudie an 230 Patienten mit einem Aneurysma verum im Bereich der Aorta ascendens konnten Coady et al. zeigen, dass das Risiko einer Ruptur (Gefäßwanddurchriß mit anschließender innerer Verblutung) für Aneurysmen mit einer Größe zwischen 6,0 bis 6,9 cm 8,8fach höher liegt als für Aneurysmen mit einer Größe zwischen 4,0 bis 4,9 cm. Es besteht Konsens, bei einem Durchmesser von 5,5 cm eine prophylaktische chirurgische Entfernung des Aneurysmas im Bereich der Aorta

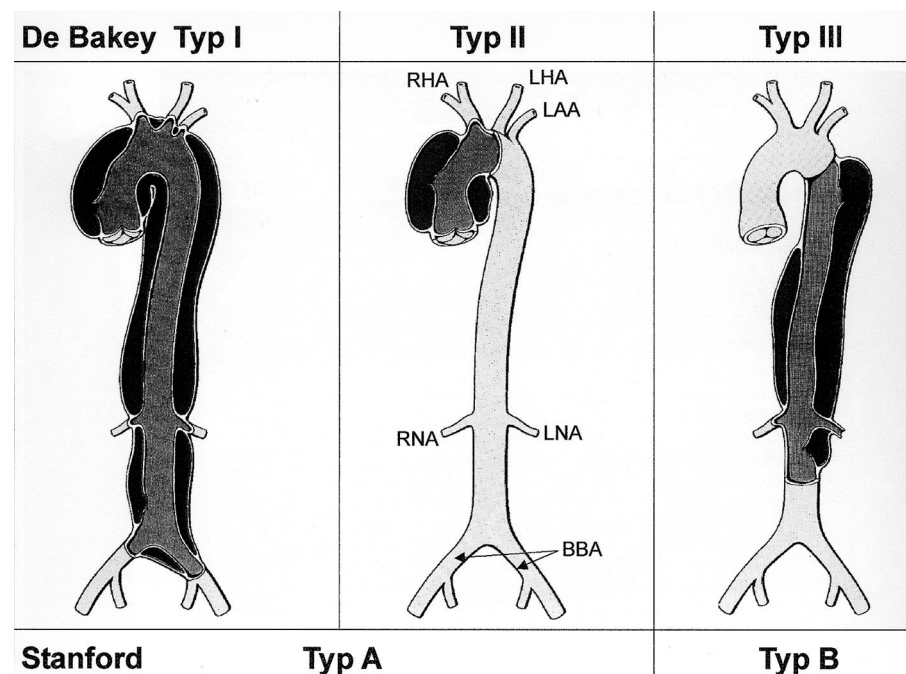


Abbildung 2: Gebräuchliche Klassifikationen für Aortendissektionen.

Abkürzungen: BBA = Becken-Bein-Arterien; LAA = linke Armarterie; LHA = linke Halsarterie; LNA = linke Nierenarterie; RHA = rechte Halsarterie; RNA = rechte Nierenarterie.

Figure 2: Commonly used classifications for aortic dissections.

Abbreviations: BBA = iliac arteries; LAA = artery of the left arm; LHA = left carotid artery; LNA = left renal artery; RHA = right carotid artery; RNA = right renal artery.

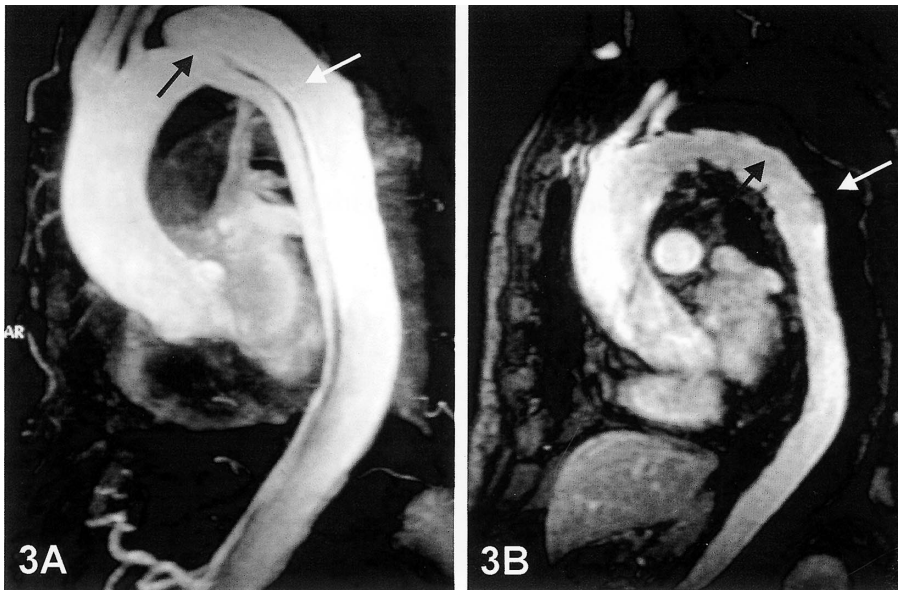


Abbildung 3: Magnetresonanztomographie vor und nach Implantation einer Stentgraft-Prothese bei einem Patienten mit Typ B-Aortendissektion.

Abb. 3a zeigt den Befund vor Prothesen-Implantation. Mit Kontrastmittelgabe zeigt sich nach Abgang der linken Armarterie die Eintrittsöffnung (schwarzer Pfeil) in das neu entstandene falsche Lumen (weißer Pfeil). Das falsche Lumen zeigt über die gesamte Strecke einen deutlich größeren Durchmesser als das wahre Lumen und verursacht hierdurch eine erhebliche Komprimierung des wahren Lumens.

Abb. 3b zeigt den Befund beim identischen Patienten 3 Monate nach Prothesen-Implantation. Die Eintrittsöffnung ist durch die Prothese vollständig abgedeckt und das falsche Lumen (weißer Pfeil) ist ausschließlich mit geronnenem Blut ausgefüllt. Aus diesem Grund fließt das weißlich zur Darstellung kommende Blut-Kontrastmittel-Gemisch nur noch im wahren Lumen, dessen Querdurchmesser nach Prothesen-Implantation deutlich zugenommen hat.

Figure 3: Magnetic resonance angiography before and after stentgraft implantation in a patient with aortic dissection type B.

Figure 3a shows the aortic pathology prior to stentgraft implantation. After injection of contrast-dye into the blood circulation the entry (black arrow) into the newly developed false lumen (white arrow) becomes apparent. The false lumen is in comparison with the true lumen of significant greater diameter causing a relevant compression of the true lumen.

Figure 3b shows the finding in the identical patient three months after stentgraft implantation. The entry is completely sealed by the stentgraft-prosthesis and the false lumen (white arrow) is completely thrombosed, while the true lumen is reconstructed. Note, that the diameter of the true lumen has significantly increased after stentgraft implantation.

ascendens vorzunehmen. Bei Patienten mit hohem Risiko aufgrund familiären Auftretens einer Dissektion bei niedrigem Lebensalter (unter 40 Jahren) oder einer hohen Wachstumsgeschwindigkeit des Aneurysmas mit einer Durchmesserzunahme von mehr als 5 mm pro Jahr, sollte eine chirurgische Behandlung schon bei einem Durchmesser von 4,5 cm erfolgen. Auch beim Marfan-Syndrom mit angeborener Bindegewebsschwäche sollte ein chirurgischer Ersatz der Aorta ascendens bereits bei einer Erweiterung von mehr als 4,5 cm angestrebt werden. Besondere Eile für eine chirurgische Behandlung ist bei jedem Aneurysma dissecans vom Typ A (nach Stan-

ford-Klassifikation) geboten. Der Grund hierfür ist die Tatsache, dass einen Tag nach Symptombeginn etwa 25% der nicht operierten Patienten an einer Aortenruptur verstorben sind.

Bei Patienten mit Bauchortenaneurysma ohne Beschwerdesymptomatik wird eine Operation empfohlen, wenn der Durchmesser der Bauchorta 5,5 bis 6,0 cm erreicht. Neue Untersuchungen legen nahe, dass Patienten mit einem symptomfreien Bauchortenaneurysma, welches kleiner als 5,5 cm ist, keinen Nutzen von einer chirurgischen Behandlung haben. Dies geht aus der kürzlich publizierte „United Kingdom Small Aneurysm Study“ hervor,

an der 1.090 Patienten mit einem Aneurysma kleiner als 5,5 cm teilnahmen.

Interventionelle Therapie

Neben der chirurgischen Therapieoption, die immer die Eröffnung des Brustkorbs bzw. des Bauchraumes erforderlich macht, gibt es seit einigen Jahren für bestimmte Patienten mit Aortenaneurysmen die alternative Behandlungsmöglichkeit der endovaskulären Stentgraft-Implantation, die lediglich einen kleinen Hautschnitt in der Leistenregion erfordert und somit den einzelnen Patienten deutlich weniger belastet. 1991 konnte Parodi erstmalig eine endovaskuläre Stentgraft-Prothese bei einem Patienten mit einem Aneurysma der abdominalen Aorta platzieren.

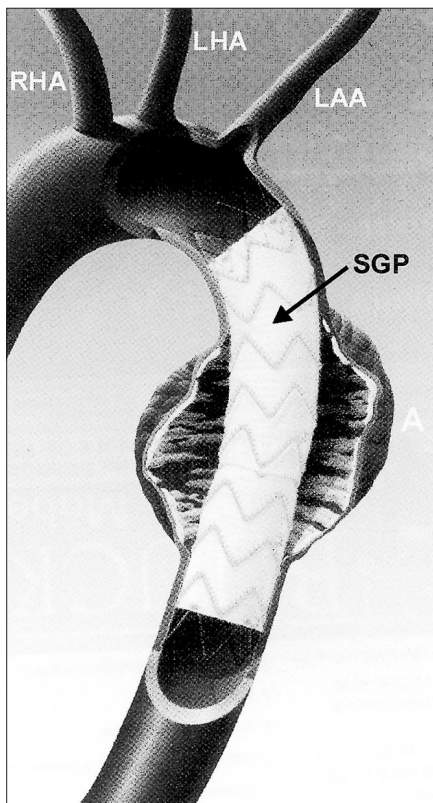
Prinzipiell besteht eine endovaskuläre Stentgraft-Prothese aus einem röhrenförmigen, Maschendraht-ähnlichen Metallgerüst, dass für jeden einzelnen Patienten gemäß den individuellen Aortenabmessungen „maßgeschneidert“ wird und mit einem tuchähnlichen Gefäßersatzstoff (in der Regel Dacron) ummantelt ist. Nach chirurgischer Freilegung der Beinschlagader in der Leistenregion wird die zusammengefaltete Prothese, die sich in einem 6-8 mm durchmessenden Kathetersystem befindet, in Lokal- oder Vollnarkose im krankhaft veränderten Aortensegment unter Röntgendurchleuchtung platziert. Nach genauer Ausrichtung der Prothese erfolgt dann durch Zurückziehen einer Plastikhülse die Freisetzung der sich selbst entfaltenden Prothese. Abschließend erfolgt unter Verwendung eines flüssigkeitsgefüllten Ballons die optimale „Anmodellierung“ der Stentgraft-Prothese an die gesunden Aortenwandsegmente mit dem Ziel, das Aneurysma vollständig von der Blutzirkulation auszuschließen (Abbildung 3 und 4).

Durch Ausschaltung des Aneurysma-Hohlraums von der Blutzirkulation wird ein Gerinnungsprozess im verbliebenen Blut in Gang gesetzt, der im Laufe von Wochen und Monaten zu einer bindegewebigen Umwandlung führt und so zur Stabilisierung des erkrankten Aortensegmentes führt. Dünnwandige Aortenwandabschnitte, denen bei Blutdruckspitzen die Gefahr der Zerreißung droht, werden durch die in die Aorta eingesetzte Stentgraft-Prothese geschützt.

Gewisse Voraussetzungen müssen aber für eine erfolgreiche Stentgraft-Behandlung erfüllt sein: Sowohl vor als auch hinter dem Aneurysma müssen nichterweiterte Aortensegmente zur sicheren Fixierung der Prothese vorhanden sein. Darüber hi-

naus sollte kein ausgeprägtes Kinking (geschlängelter Verlauf) der Aorta vorliegen. Auch die Beinschlagadern, durch die das Einführbesteck bis zur Aorta vorgeschoben wird, sollten einen ausreichenden Querdurchmesser aufweisen und lebenswichtige Gefäße wie z. B. die Eingeweidearterien oder Nierenarterien dürfen nicht im Bereich des von der Prothese abgedeckten Aortensegmentes abzweigen, da sonst die Durchblutung der entsprechenden Organe nach Prothesen-Implantation unterbunden wäre.

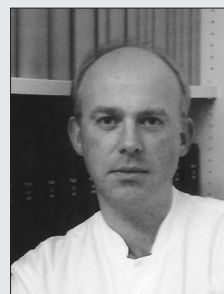
Die endovaskuläre Stentgraft-Implantation wird inzwischen auch zur Behandlung von Aneurysmen der thorakalen Aorta (sowohl wahre als auch dissezierende Aneurysmen vom Typ B) eingesetzt. Unsere Arbeitsgruppe begann 1997 (damals noch im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) mit dem Einsatz von Stentgraft-Prothesen bei akuten und chronischen Aortenerkrankungen. Mit dem Wechsel in die Abteilung für Kardiologie der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock haben wir diese Therapiemodalität in Kooperation mit den Kollegen aus der Abteilung für Gefäßchirurgie (Direktor: Herr Prof. Dr. med. W. Schareck) sowie der Abteilung für Anästhesiologie (Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Nöldge-Schomburg) im hiesigen Klinikum etabliert und regelmäßig eingesetzt. Seit Januar 2001 führten wir insgesamt 46 Stentgraft-Implantationen durch, wobei die Mehrzahl der behandelten Patienten krankhafte Veränderungen im Bereich der thorakalen Aorta aufwiesen. Im Rahmen der Nachbeobachtung von insgesamt 133 Patienten mit Aneurysmen im Bereich der thorakalen Aorta, die von unserer Arbeitsgruppe seit 1997 mit einer Stentgraft-Prothese versorgt wurden, konnten wir eine 98%ige Erfolgsrate des Eingriffes sowie eine Sterblichkeitsrate von nur 1,7 % sowohl 30 Tage als auch 1 Jahr nach erfolgreichem Eingriff erzielen. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass bei keinem unserer Patienten eine andauernde Lähmung von einem bzw. beiden Beinen aufgetreten ist. Diese gravierende und gefürchtete Komplikation wurde bei chirurgisch therapierten Patienten in bis zu 25% der Fälle beobachtet. Darüber hinaus stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit Studien anderer Arbeitsgruppen hinsichtlich der Eingriffs- und Krankenhausaufenthaltsdauer. Patienten mit konventioneller chirurgischer Therapie kommen im Durchschnitt auf 23 Tage Krankenhausaufenthalt bei einer mittleren Operationsdauer von 320 Minuten. Beim Einsatz von Stentgraft-Prothesen dauert der Krankenhausaufent-



Schematische Darstellung einer endovaskulär implantierten Stentgraft-Prothese bei Aneurysma verum im Bereich der Aorta descendens. Abkürzungen: A = Aneurysma verum; LAA = linke Armarterie; LHA = linke Halsarterie; RHA = rechte Halsarterie; SGP = Stentgraft-Prothese.

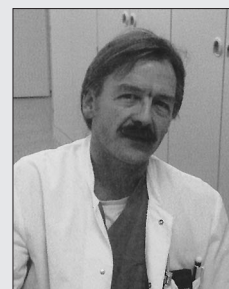
Figure 4: Schematic diagram of endovascular stentgraft implantation into a true aneurysm in the descending thoracic aorta. Abbreviations: A = true aneurysms; LAA = artery of the left arm; LHA = left carotid artery; RHA = right carotid artery; SGP = stentgraft-prosthesis.

halt in der Regel 6 Tage und die Interventionsdauer ohne Kreislaufstillstand etwa 150 Minuten. Die bisherigen Ergebnisse deuten – bei aller Zurückhaltung – darauf hin, dass die endovaskuläre Implantation von Stentgraft-Prothesen eine echte Alternative zur chirurgischen Therapie von Aortenaneurysmen darstellen kann. Die derzeit noch erforderliche Freilegung einer Beinschlagader zur Einführung der Stentgraft-Prothese wird in Kürze durch ein vollständig perkutanes Vorgehen (wie bei einer Herzkatheteruntersuchung) ersetzt, womit die Mobilisierung der Patienten noch rascher erfolgen kann. Trotz aller Euphorie sind wichtige Fragen zum Langzeitverlauf, Spätkomplikationen etc. noch ungeklärt, werden aber derzeit im Rahmen von sorgfältigen multizentrischen Langzeitstudien untersucht.



Dr. med. Tim Christopher Rehders

geboren: 1964 in Hamburg
Studium: 1985–86 Studium der Anthropologie/Psychologie, Universität Hamburg 1986–93 Studium der Humanmedizin, Universität Hamburg, Promotion 1993 an der Universität Hamburg (Thema: Synchronisierte koronarvenöse Retroperfusion: Ischämieprotektion bei elektiver perkutaner transluminaler Koronarangioplastie), 1994–2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, seit 01/2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Kardiologie in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock



Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber

geboren: 1955 in Hamm/Westfalen
Studium: 1974–80 Studium der Humanmedizin, Universität Düsseldorf und Münster, Promotion 1980 an der Universität Münster (Thema: Zirkadiane Schwankungen der Enzymaktivität im Pentosephosphat-Zyklus), 1981–1983 Stipendiat am Max-Planck-Institut für experimentelle Kardiologie in Bad Nauheim, Habilitation 1991 an der Universität Hamburg (Thema: Experimentelle und klinische Untersuchung zum Glukose-Metabolismus beim Menschen mittels Positronenemissionstomographie), 1983–2000 Wissenschaftlicher Mitarbeiter und zuletzt leitender Oberarzt der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, seit 12/2000 Leiter der Abteilung für Kardiologie in der Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock

Cartilage defects are a challenging problem for orthopaedic surgeons. Several treatment strategies have been developed without completely solving the issue of the development of early osteoarthritis, especially in younger physically active patients. The clinical use of harvested and in situ multiplied and retransplanted chondrocytes showed promising results in some patient groups, although the regenerated cartilage usually does not show the biochemic and structural pattern of normal hyaline cartilage.

The use of three-dimensional structured autografts owns the benefit of better surgical reconstruction and early bio-mechanical stability. The used construction with a cartilage substitute layer and a bone substitute layer should allow the ingrowth of autologous stem cells into the fleece and the replacement of the transplant by newly formed hyaline cartilage under physiologic joint conditions, especially intermittent pressure.

A project funded by the Federal Ministry for Research and Education (Bundesministerium für Bildung und Forschung) should show the long-term stability of the new developed bioimplants in the treatment of cartilage defects. Thus both, a promising treatment option for the isolated cartilage defect of the young patient, for example after sport injuries and the treatment of the cartilage disease of the elderly evolves in the future.

REPARATUR VON KNORPELDEFEKTEN DURCH BIOENGINEERING

DIFFERENZIERUNG VON MESENCHYMALEN STAMMZELLEN DURCH MECHANISCHE BELASTUNG ZU GELENKKNORPEL

• Peter E. Müller, Hans Roland Dürr, Volkmar Jansson

Knorpelschäden stellen im Patienten-gut des Orthopäden ein großes und noch nicht befriedigend gelöstes Problem dar. Momentan werden zahlreiche Verfahren zur Therapie von Knorpeldefekten angeboten. Dies reicht von der einfachen Glättung der Knorpeloberfläche, über die Verpflanzung von Knochen-Knorpelzylindern aus weniger belasteten Arealen in die Defekte bis zur Entnahme und Vermehrung von Knorpelzellen im Reagenzglas und anschließenden Retransplantation. Alle Verfahren bieten keine überzeugende Heilungschance, da sich meist nur minderwertiger Faserknorpel bildet und zusätzlich weitere Schäden an den Entnahmestellen entstehen.

Die Folge ist in den meisten Fällen ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur Arthrose. In diesen Fällen hilft dann oft nur noch der Kunstgelenkersatz. So werden in Deutschland jährlich rund 60.000 künstliche Kniegelenke und ca. 145.000 Hüftprothesen eingesetzt. Diesen Operationen geht oft ein jahrelanger und schmerzvoller Leidensweg voran. Nicht selten sind junge Menschen durch Sportverletzungen betroffen.

Die Verwendung von Gewebetransplantaten in der Orthopädie ist ein seit langem etabliertes Verfahren. Körpereigene und -fremde Knochentransplantate sind in der Knochendefektrekonstruktion weit verbreitet, Sehnen-transplantate, insbesondere des Kreuzbandapparates am Kniegelenk, unbestritten erfolgreich. Auch zellfreie oder anorganische Träger, welche lediglich eine beschränkte mechanische Stabilität bis zum Einwachsen normalen Gewebes bieten, sind insbesondere bei Knochendefekten von großer Bedeutung. Aus dieser Situation heraus resultierte letztlich auch der Gedanke, Knorpeldefekte des Gelenkes bei jüngeren Patienten durch Gewebetransplantate zu rekonstruieren.

Eine natürliche Regeneration von Knorpel ist nur sehr eingeschränkt möglich. Unverändert gilt die Feststellung, die Hunter schon 1743 getroffen hatte: "From Hippocrates to the present age it is universally allowed that ulcerated cartilage is a troublesome thing and that, once destroyed, is not repaired". Der typischerweise gebildete Ersatzknorpel (Faserknorpel) ist sowohl hinsichtlich seiner feingeweblichen, biochemischen und biomechanischen Eigenschaften natürlichem Gelenkknorpel (hyalinen Knorpel) unter-

legen. Insbesondere Knorpeldefekte des jüngeren Patienten sind dabei aufgrund der eher mäßigen konventionellen Therapieergebnisse problematisch. Der Versuch der körpereigenen (autologen) Chondrozytentransplantation wurde deshalb bereits 1989 eingeführt und zeigte bei geeigneter Patientenauswahl gute klinische Ergebnisse. Aktuell sind eine Reihe von Techniken in der Entwicklung, wie die alleinige Transplantation von Knorpelzellen mit oder ohne Träger, die Transplantation von Vorläuferzellen aus Knochenhaut, Knorpelbindegewebe oder Knochenmarkstammzellen mit oder ohne Träger, die Implantation von zellfreien Transplantaten als Platzhalter bis zum Einwachsen des Gewebes oder die Transplantation genetisch modifizierter Zellen mit der dann folgenden Ausbildung spezifischer Produkte zur Beschleunigung der Defektreparatur. Im Gegensatz zur klinisch bereits etablierten Transplantation körpereigener, im Brutschrank ("in vitro") vermehrter Knorpelzellen, die letztlich als gelartige Substanz nur mittels umschließender Hilfstechniken in topographisch sehr umschriebenen Defekten erfolgen kann, steht die Entwicklung von strukturierten, dreidimensionalen Transplantaten. Neben den pragmatischen Vor-

zügen der besseren Implantation und der primären mechanischen Stabilität ist zudem die Wahrscheinlichkeit von Zellverlusten durch Abschwemmung geringer. Eine trotz autologer Entnahme bestehende potentielle Immunogenität der isolierten Chondrozyten wird durch die Matrixumhüllung vermieden, die primäre 3-D-Kultur verhindert weitestgehend eine Differenzierung der Zellen in der Präimplantationsphase und die Formgebung der Transplantate kann zudem den geometrischen Gegebenheiten der Gelenke angepasst werden.

Entscheidend für das physiologische Verhalten und die langfristige Stabilität des transplantierten Neoknorpels ist aber nicht nur die histologische und biochemische Zusammensetzung, sondern insbesondere auch der typische strukturelle Aufbau. Entsprechende Versuche mit zwar biochemisch identischem, aber unstrukturiert gewachsenem Knorpel zeigten dramatische Differenzen im biomechanischen Verhalten. Entsprechend dem sogenannten Wolf'schen Gesetz, welches eine enge Beziehung zwischen den von außen auf Gewebe einwirkenden Kräften und dem sich entwickelnden strukturellen Gewebewachstum beschreibt, ist auch bei der Entwicklung des Knorpels ein solcher Einfluss zu vermuten. Ob dieser durch Reorganisation von vorhandenen Chondrozyten abläuft und damit auch nach Implantation eines unformatierten Knorpeltransplantates zu differenzierten Strukturen führt, oder besser während der Wachstumsphase des Transplantates bereits in vitro erfolgen sollte, ist nicht eindeutig bekannt.

Es ist interessant, als Ausgangsmaterial nicht nur Chondrozyten, sondern auch humane Knochenmarkstammzellen zu verwenden. Diese sind in der Lage, sich in eine Reihe von Zelltypen zu differenzieren. Entsprechende Versuche mit biochemischen Transformationsfaktoren zeigten ein hohes Potenzial zur Knorpelbildung, wie sie ja auch im typischen Reparaturmechanismus kombinierter Knochen- und Knorpeldefekte stattfindet und letztlich auch schon lange therapeutisch genutzt wird, in dem man bewusst die freiliegende Knochenschicht bei Knorpeldefekten perforiert um Knochenmarkstammzellen in den Defekt einwachsen zu lassen.

Generell ist es derzeit jedoch günstiger, zur Generierung eines Knorpeltransplantates auch Chondrozyten als Ausgangszellen einzusetzen (Abb. 1). Das gewonnene Transplantat sollte damit hinsichtlich der

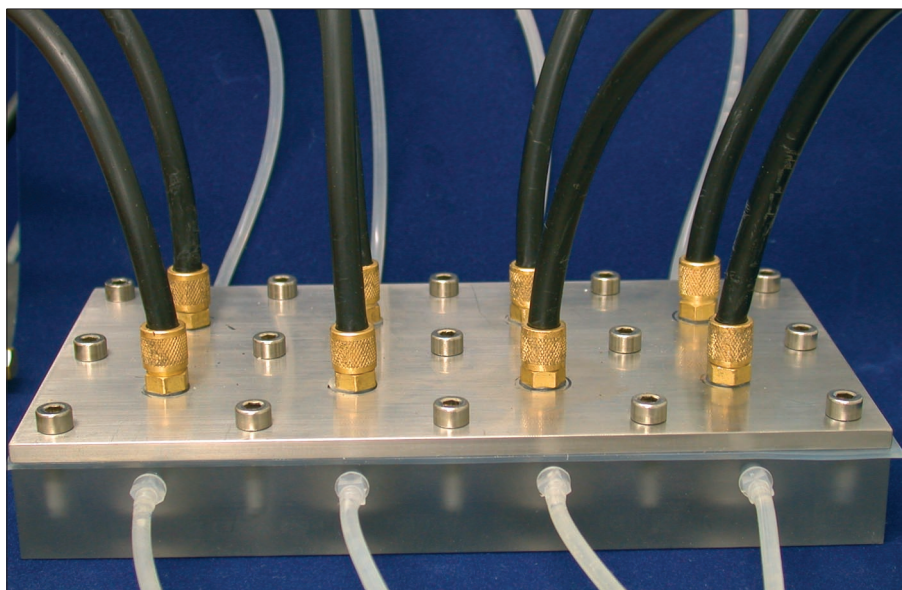


Abb. 2: Bioreaktor zur Erzeugung von Knorpeltransplantaten unter alternierendem Druck. Schwarz die Zufuhrleitungen der Druckluft, hell die Perfusionsleitungen für das Nährmedium.

Bioreactor for production of cartilage transplants under alternating pressure. In black colour are the supplying tubes for compressed air; the light tubes deliver the medium.

gebildeten Matrix wie Kollagen II und Proteoglykanen dem gewünschten Zielgewebe möglichst ähnlich sein. Zudem sind Chondrozyten durch Entnahme während einer Gelenkspiegelung vergleichsweise einfach zu gewinnen und in homogener Verteilung zu isolieren. Nachteilig ist allerdings die nur begrenzt zur Verfügung stehende und vergleichsweise geringe Masse an Ausgangszellen im menschlichen Körper. Ohne größere Defekte zu setzen, lassen sich Chondrozyten meist nicht in den Mengen gewinnen, die zur dichten Besiedlung von größeren Transplantaten not-

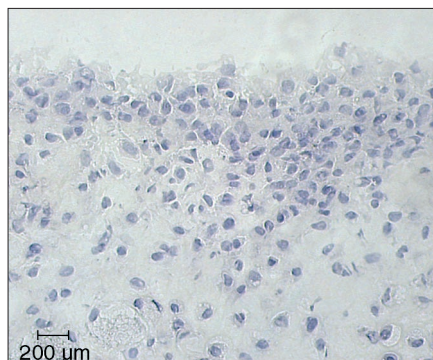


Abb. 1: Histologischer Schnitt durch ein Knorpelpräparat, welches im Bioreaktor erzeugt wurde. Man sieht die Zellen blau gefärbt umgeben von deutlicher Produktion an Knorpelmatrix.

Histology of human cartilage grown in a bioreactor: Clearly visible the blue stained cells surrounded by produced matrix.

wendig wären. Auch die Position der Zellen in ihren unterschiedlichen Knorpelschichten führt offensichtlich zu einer Spezifizierung des Verhaltens, so dass Zellen aus verschiedenen Schichten nicht ohne Nachteile in Differenzierungsgrad und Matrixproduktion an beliebigen Stellen im Transplantat verwendbar sind. Vor allem aber kommt es durch die Vermehrung der Zellen in einfacher Schalenkultur zur Differenzierung mit Ausbildung eines bindegewebsähnlichen Zelltypus.

Als Alternative zur Generierung von Knorpeltransplantaten aus Zellen mit chondrogener Potenz bietet sich die Möglichkeit einer Differenzierung anderer Zelltypen, welche einfacher oder in größerer Anzahl verfügbar sind, zum chondrogenen Muster an. Letztlich stellt dieser Mechanismus die Situation der Knorpeldefektheilung nach Einstrom von Zellen des Blutes oder Markraumes dar. Stammzellen des Muskels oder des Knochenmarkes, lassen sich unter bestimmten biochemischen Bedingungen in Knorpelzellen differenzieren und in Defekte implantieren. Der Begriff der bindegewebigen Stammzelle wurde deshalb von Caplan geprägt. Letztlich erfolgt durch bestimmte Faktoren die Differenzierung von der bindegewebigen ("mesenchymalen") Stammzelle über Chondroprogenitorzellen, Chondroblasten, Chondrozyten 1 und 2 hin zum hypertrophen Chondrozyten. Dies kann zum Beispiel durch Kultur der Transplantate in speziellen Bioreaktoren (Abb. 2) erreicht werden.

Interessant sind neuere, experimentelle Ansätze bei denen unter Umständen durch mechanische Belastung von mit Stammzellen beimpften Trägern dem Gelenkknorpel ähnliche Transplantate erzeugt werden können, die sich unter Umständen direkt zur Rekonstruktion von Defekten eignen. Problematisch bleibt jedoch auch hier der Erhalt des spezifischen knorpeligen Zelltypus über längere Zeiträume.

Eine weiterer experimenteller Ansatz zur Therapie von Knorpeldefekten ist die Umdifferenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Knorpel "in vivo" (also direkt im Körper) durch mechanische Belastung. Ausgangspunkt für die Experimente war die Beobachtung von knorpelähnlichem Gewebe unter gelockerten explantierten Knieprothesen. Man hypothesierte, dass unter der mechanischen Druckbelastung der gelockerten Knieprothese mesenchymale Stammzellen sich in Knorpelgewebe umdifferenzierten. Dies ist eine Theorie, die in der Literatur unter dem Schlagwort "Kausale Histogenese" schon länger bekannt ist. So nimmt man an, dass mesenchymale Stammzellen sich unter spezifischen Belastungen in alle Arten von Gewebe, wie z.B. Sehnen-, Knochen- oder Knorpelgewebe differenzieren können. Daher wurden Implantate aus resorbierbaren Stoffen entwickelt, die durch ihre Offenporigkeit das Einwandern von körpereigenen Stammzellen in die Defekte ermöglichen, gleichzeitig eine Platzhalterfunktion besitzen und unter Vollbelastung spezifischen Druck und somit einen Differenzierungsreiz auf die Stammzellen ermöglichen. Die Implantate sollten aus resorbierbaren Materialien hergestellt werden, um nicht später der Ausgangspunkt einer neuen Arthrose zu sein. Es war klar, dass das Implantat zweischichtig sein musste und aus einer harten Knochensatzschicht und einer weichen vliesartigen Knorpelersatzschicht bestehen musste. Unter dem Namen "Bioimplantat" wurde mit einem "Muliphas Jet Solidification Verfahren" aus Poly-Laktiden ein maschenartiger Grundkörper gefertigt, auf dem ein Vlies aus Polyglykolid befestigt wurde. In künstlich erzeugten Defekten am Kaninchenkniegelenk wurde die Funktionsweise dieser Bioimplantate überprüft. Es zeigte sich, dass durch die Bioimplantate im Vergleich zu den Leerlöchern eine deutlich bessere Knochen- und Knorpelbildung erreicht wurde, wobei der neue Knorpel dem normalen hyalinen Gelenkknorpel sehr ähnlich war. Weitere Versuche am Schaf waren notwendig, um an

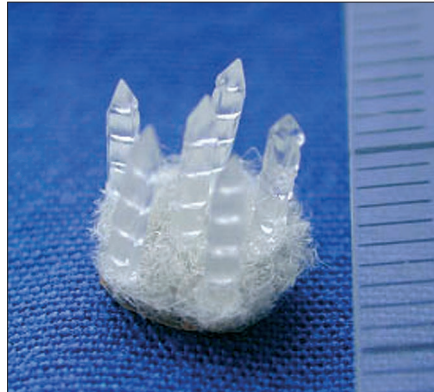


Abb. 3: Bioimplantat zur Behandlung von resorbierbaren Knorpeldefekten. Die Knorpelersatzschicht besteht aus einem Vlies aus Polyglactin 910/Polydioxanon, die Anbindungsstifte Poly-D,L-Lactid
Bioimplant for the treatment of cartilage defects. The cartilage substitute layer consists of a fleece of Polyglactine 910/Polydioxanone, the fixation pins of Poly-D,L-Lactide.

einem dem Menschen in Bezug auf Größenverhältnisse und Knochen-/Knorpelwachstumsverhalten ähnlicheren Gelenk Erkenntnisse zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf humane Verhältnisse zu gewinnen. Hierfür wurden zwei Bioimplantate entwickelt: Ein mit Stiften versehenes Vlies zur Deckung reiner Knorpelläsionen (Abb. 3) und ein mit einem Polylaktidgeüst gestütztes Vlies (entsprechend den bei den Kaninchen untersuchten Implantaten), mit welchem auch Knorpelläsionen mit begleitenden Knochendefekten (Abb. 4) ersetzt werden können. Es wurden 8 mm große Defekte am Femurkondylus gesetzt, als Kontrollgruppe dienten Leerlöcher. Bei der histologischen Auswertung bestätigte sich, dass im Vergleich zu den Leerlöchern



Abb. 4: Bioimplantat zur Behandlung von resorbierbaren Knochen- Knorpeldefekten. Die Knorpelersatzschicht besteht aus einem Vlies aus Polyglactin 910/Polydioxanon, die Knochensatzschicht aus einem Gitter aus Poly-D,L-Lactid
Resorbable bioimplant for the treatment of bone-cartilage defects. The cartilage substitute layer consists of a fleece of Polyglactine 910/Polydioxanone, the bone substitute layer consists of a network of Poly-D,L-Lactide.

(Abb. 5) durch die Bioimplantate eine großflächige Umdifferenzierung von mesenchymalen Stammzellen in hyalinartigen Knorpel (Abb. 6) möglich ist. Jedoch wurde keine komplette Deckung der Defekte erreicht. Bisherige Implantate hatten vor allem Schwächen in ihrem geometrischen Aufbau. Durch ungleichmäßige oder inkonstante Poren können hier die Stammzellen nicht ausreichend in das Material einsprossen. Eine zentrale Aufgabe ist es also, eine optimale Porengeometrie und -stabilität zu finden. Um zu verhindern, dass die in das Implantat einströmenden Stammzellen sofort wieder abfließen, wird eine neue Spezial-Membran das Implantat

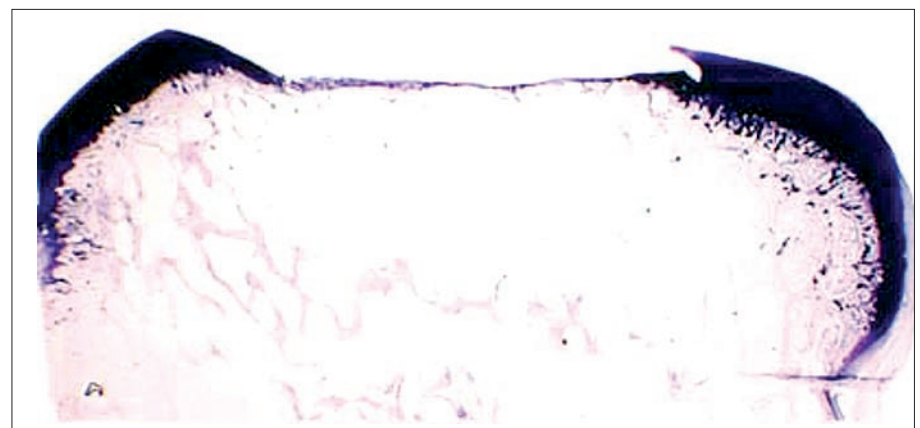


Abb. 5: Histologischer Schnitt durch ein Präparat eines Knorpeldefektes, welcher unbehandelt belassen wurde. Der Defekt ist nahezu unverändert sichtbar.
Histology of cartilage defect left without treatment. The defect remains almost unchanged visible.



Abb. 6: Histologischer Schnitt durch ein Präparat eines Knorpeldefektes, welcher mit einem Bioimplantat behandelt wurde. Es hat sich ein Ersatzknorpel entwickelt, welcher von der Oberfläche zwar noch wellig ist, aber in einigen Bereichen von der Gestalt normalen Gelenkknorpel ähnelt.

Histology of a cartilage defect treated with a bioimplant. Regenerate cartilage is still a little uneven on the surface but is similar to normal hyaline cartilage in some areas.

zur Gelenkseite hin abschließen. Die Zellen können einwandern, aber nicht wieder hinaus. Zusätzlich muss das Implantat optimal an die Gelenkoberfläche angepasst sein. Nur so wird ein gleichmäßiger Oberflächendruck erreicht, damit eine Umdifferenzierung der Stammzellen in Knorpelzellen erfolgt.

In einen durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützten Projekt werden weitere Versuche mit verbesserten Implantaten zeigen müssen, ob durch diese Methode eine komplette Heilung von Knorpeldefekten möglich ist und ob der neu gebildete Knorpel in Langzeitversuchen den Belastungen Stand hält.

Gelänge es, dieses Problem zu lösen, würde sich eine vergleichsweise einfach ideale Therapiemöglichkeit sowohl für isolierte begrenzte Knorpeldefekte des jüngeren Patienten (z.B. nach Sportunfällen) oder eventuell auch zur Versorgung der typischen Arthrosen älterer Patienten bieten.

Die Autoren



Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson

Nach dem Abitur am humanistischen Kaiser-Wilhelms-Gymnasium in Hannover, einem knapp einjährigen Aufenthalt an der New School of English in Cambridge, England und dem Ableisten der Bundeswehrzeit studierte Herr Prof. Jansson an der Universität Hannover und an der Medizinischen Hochschule Hannover Maschinenbau und Medizin. Auslandsaufenthalte führten ihn während des Studiums für 2 Semester an die University of California, San Diego, USA sowie für die PJ-Tertiale Chirurgie und Innere Medizin an die Duke University, Durham, North Carolina, USA bzw. an das Royal College of Surgeons in Ireland in Dublin. 1986 erfolgte die Promotion an der Medizinischen Hochschule Hannover, 1995 die Habilitation an der Orthopädischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München zum Thema: "Die Zementkanalprothese - Entwicklung und Optimierung eines neuartigen Hüftendoprothesenschaufles zur Implantation in sekundärer Zementiertechnik". Für seine wissenschaftlichen Arbeiten wurde Herr Prof. Jansson mit mehreren Preisen ausgezeichnet. Sein Spezialgebiet ist neben der Entwicklung von Kunstgelenken das tissue engineering zur Rekonstruktion von Knochen- und Knorpeldefekten.

Seine klinische Ausbildung erhielt er an der Medizinischen Hochschule Hannover, dem Henrietenstift in Hannover sowie an der Orthopädischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum Großhadern, München. Seit dem 1. März 2001 ist Prof. Jansson Direktor der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock.

Der vorstehende Beitrag entstand unter der Mitarbeit von Dr. med. Peter E. Müller und Dr. med. Hans Roland Dürr von der Orthopädischen Klinik der Universität Rostock.

Kontaktadresse:

Orthopädische Klinik und Poliklinik
Medizinische Fakultät Universität Rostock
Ulmenstr. 44/45, 18055 Rostock
volkmar.jansson@med.uni-rostock.de

English Summary:

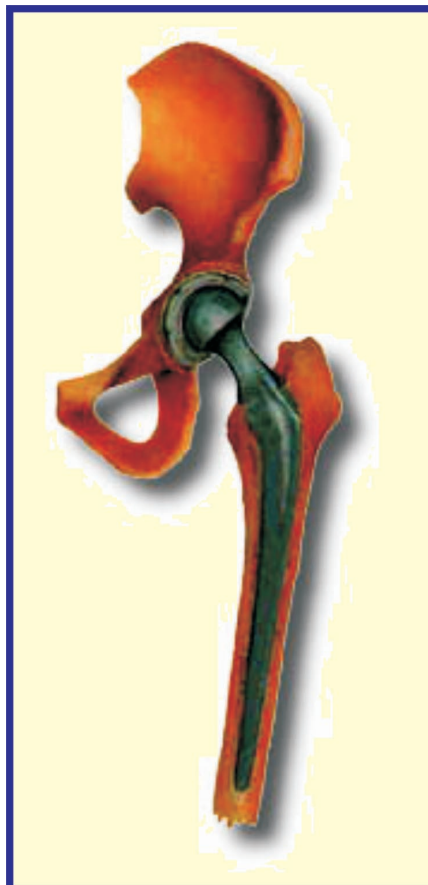
The interface between the surface of the material and the living tissue plays a key role for the biocompatibility of synthetic materials which are implanted in the human body. A highly interdisciplinary project called BIOGREMA which is supported by the Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft combines three university departments and three companies in a liaison to investigate the cell-biomaterial interface. Because cells receive signals from the substrate where they attach and which is formed by the extracellular matrix, the principal question we ask is, how the molecular mechanisms of the cell-matrix interaction are affected by the surface of a biomaterial. We correlate these data with the physico-chemical characterization of the biomaterial surface and both biological and physico-chemical characteristics form the basis for the fabrication of new titanium and polymer surfaces. These new surfaces also include the immobilization of bioactive drugs.

Der Bedarf an Biomaterialien für die klinische Praxis steigt kontinuierlich an. Allein der Markt für orthopädische Implantate umfasst weltweit eine Größe von 7 Milliarden US-\$ und wächst um 8 - 10% jährlich. Das klassische Beispiel für Implantate ist das künstliche Hüftgelenk, das im Jahre 2003 etwa bei 750 000 Patienten allein in den USA und Europa eingesetzt werden wird. In der Abbildung 1 ist dargestellt, wie ein künstliches Hüftgelenk in den Oberschenkelknochen eingebracht wird. Alle diese Biomaterialien bestehen aus Werkstoffen, die normalerweise nicht im Körper vorkommen. Wir wissen seit langem, dass der menschliche Organismus sich gegen alles Fremde wehrt. Das trifft natürlich auch auf Metalle und Kunststoffe zu, wenn sie in den Körper eingepflanzt werden und wie z. B. beim Hüftgelenk möglichst ein Leben lang vom Organismus toleriert werden sollen. Es kann deshalb zu Einwuchsproblemen und Entzündungen kommen. Eine Schlüsselfrage der Implantatforschung ist deshalb, wie muss die Oberfläche des Werkstoffs beschaffen sein, damit das umgebende Körpergewebe damit umgehen kann wie mit körpereigenem Gewebe. Um diese Frage zu beantworten, versucht man

DIE IMPLANTATOBERFLÄCHE - EIN INTERDISZIPLINÄRES FORSCHUNGSGEBIET

• Joachim Rychly

Der ständig steigende Bedarf an Biomaterialien für Implantate in den verschiedenen klinischen Fachdisziplinen erfordert eine verstärkte Forschung zur Bioverträglichkeit der Werkstoffe, die vor allem durch Metalle und Kunststoffe repräsentiert werden. Der Schlüssel für die Herstellung möglichst völlig verträglicher Implantate liegt in der Erforschung der Grenzfläche zwischen dem Werkstoff und dem biologischen Gewebe. Welche Mechanismen spielen sich ab, wenn z. B. Knochenzellen mit der Oberfläche eines Werkstoffs Kontakt aufnehmen? Wenn man diese molekularen Vorgänge kennt, kann man sie gezielt beeinflussen und entsprechend geeignete Implantatoberflächen konstruieren. Dazu gehört auch die Immobilisierung von bioaktiven Stoffen an der Implantatoberfläche, um das umgebende Gewebe im Körper in seiner Funktion zu beeinflussen. Im Forschungsprojekt BIOGREMA arbeiten interdisziplinär Physiker, Chemiker, Biologen und Mediziner aus 3 universitären Einrichtungen und 3 Industriefirmen in einer gleichberechtigten Kooperation an der Erforschung der Grenzfläche der Implantatoberfläche zusammen.



herauszufinden, welche Vorgänge sich an der Grenzfläche zwischen dem Werkstoff und dem Gewebe abspielen. Da das Knochengewebe oder andere Organe sich aus Zellen zusammensetzen, lassen sich diese Fragen sehr gut mit Zellen in der Kultur untersuchen. Zum Beispiel werden dazu Knochenzellen auf unterschiedlich modifizierten Werkstoffoberflächen kultiviert und untersucht. Hier beginnt das große Problem. Ein Werkstoffkundler weiß nicht, wie und was man an den Zellen untersuchen soll und ein Biologe weiß nicht, wie eine Werkstoffoberfläche hergestellt wird und wie man die physikalisch-chemischen Eigenschaften messen kann. Außerdem muss der Arzt schließlich sehen, wie sich das Implantat im Körper verhält. Deshalb kann die Forschung zur Grenzfläche zwischen Biomaterial und Zellen nur in einer besonders hohen Interdisziplinarität zwischen

*Abb. 1: Modell eines künstlichen Hüftgelenkes. Der Schaft des künstlichen Hüftgelenkes ist tief im Oberschenkelknochen verankert und soll möglichst mit dem Knochengewebe verwachsen.
Model of an artificial hip joint implanted into the bone.*

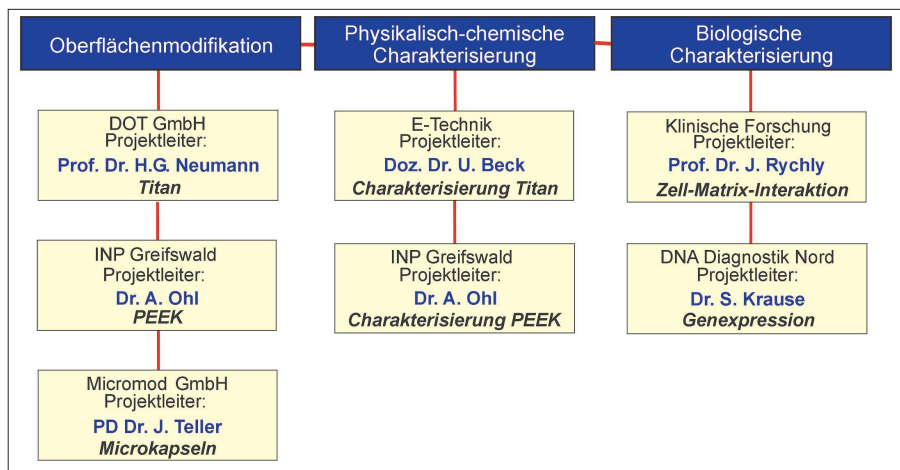


Abb. 2: Die Organisationsstruktur des Forschungsprojektes BIOGREMA, in dem 3 universitäre Einrichtungen und 3 Industriefirmen in einer "Public Private Partnership" kooperieren.

The organization of the research project BIOGREMA. This project combines three university departments and three companies to collaborate in a public private partnership.

Werkstoffwissenschaftlern, Physikern, Chemikern, Biologen und Medizinern erfolgen. Ein zweiter Aspekt dieser angewandten Forschung ist außerdem die Notwendigkeit der schnellen Einführung in den Markt, d. h. es ist ein unmittelbarer Zugriff der Implantathersteller auf die Forschungsergebnisse wichtig.

In einer beispielhaften interdisziplinären Kooperation zwischen 3 universitären Forschungseinrichtungen und 3 Industrieunternehmen werden im Forschungsprojekt "Biologisierung von Grenzflächen zwischen Material und Biosystem", wofür der Name BIOGREMA steht, Forschungen mit dem Ziel unternommen, bessere Implantatoberflächen herzustellen und außerdem völlig neue Methoden für die Beurteilung der Qualität der Oberflächen zu etablieren.

Die Struktur dieses Projektes und die beteiligten Einrichtungen sind in der Abbildung 2 dargestellt. Wie aus den Komplexen zu entnehmen ist, geht es um die Modifizierung von Implantatoberflächen, deren physikalisch-chemische Charakterisierung und die biologischen Untersuchungen der Implantatoberflächen. Die Abbildung 3 zeigt, aus welchen Fachdisziplinen durch die beteiligten Mitarbeiter aus Universität und Industrie Grundlagenwissen in die gemeinsame Erforschung der Grenzfläche des Werkstoffs eingebracht wird. Das Projekt wird vom Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft für 3 Jahre gefördert. Zusammen mit den Mitteln der Industrie stehen dafür 1 Mio. Euro zur Verfügung. Der Stifterverband verfolgt mit dieser Förderung für insgesamt 9 ausgewählte Projekte aus

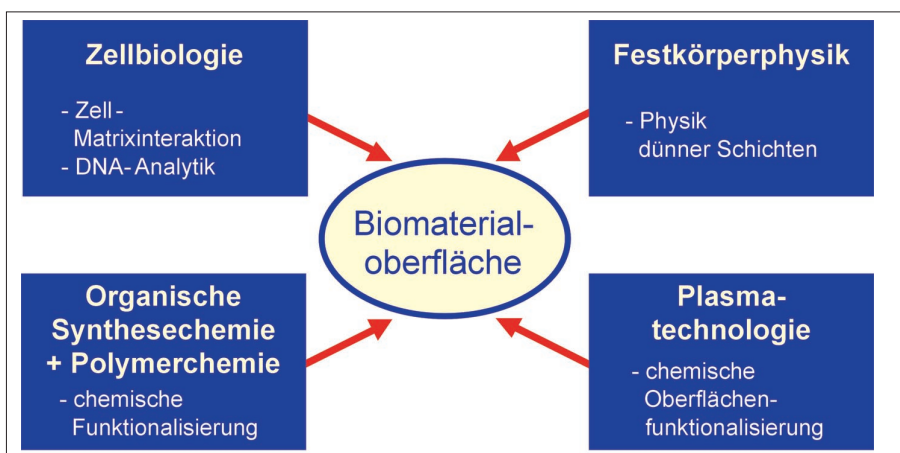


Abb. 3: Ein interdisziplinäres Fachwissen aus der Grundlagenforschung wird durch die beteiligten Partner im Projekt BIOGREMA für die Erforschung der Grenzfläche des Biomaterials vereinigt.

An interdisciplinary know how in basic research is combined in the collaboration between the different members of the project that is focussed on the biomaterial surface.

den verschiedensten Wissenschaftsgebieten das Ziel, neue Formen der Kooperation zwischen Wirtschaft und Universität zu entwickeln. Diese Notwendigkeit ist aus der Erkenntnis entstanden, dass eine reine Auftragsforschung aus verschiedenen Gründen, wie steigende Kosten, schnellerer Zuwachs an Wissen, Globalisierung der Wissenschaft nicht mehr zeitgemäß ist. Das Schlagwort für diese Art der gleichberechtigten Zusammenarbeit zwischen privater Wirtschaft und öffentlich geförderter Wissenschaft heißt Public Private Partnership. Kehren wir wieder zurück zur Implantatoberfläche und gehen der entscheidenden Frage nach, wie die Oberfläche eines Implantatwerkstoffes konstruiert werden muss, damit ein Implantat wie ein körpereigenes Gewebe angenommen wird. Im natürlichen Gewebe, ob Knochen, Leber, Niere und andere Organe sind die Zellen organisiert. Dazu tragen insbesondere extrazelluläre Matrixproteine, wie Kollagene und Fibronektin bei, die von den Zellen selbst gebildet und sezerniert werden. Zellen besitzen spezielle Rezeptoren an ihrer Oberfläche, mit denen sie an diese Matrixproteine binden und damit festgehalten werden. Zu diesen Rezeptoren gehören vor allem die Integrine. Entscheidend war aber die Erkenntnis vor etwa 10 Jahren, dass dieses Ankleben der Zellen an der Matrix überhaupt die Voraussetzung dafür ist, damit die Zellen wachsen, ihre Funktion ausüben und in manchen Fällen auch erst überleben können. Reinhard Fässler vom Max-Planck-Institut für Biochemie in München hat durch Ausschalten der Integrine bei Mäusen in den vergangenen Jahren an vielen Beispielen zeigen können, welche gravierenden Auswirkungen, bis hin zum Tod, das Fehlen dieser Integrine hat.

Weitere Forschungen in der Grundlagenforschung haben dann die Erkenntnis gebracht, dass nicht nur die Anwesenheit dieser Integrine notwendig ist, sondern konnten aufklären, welche Mechanismen bei der Interaktion zwischen Zellen und der extrazellulären Matrix eine Rolle spielen. Die Integrine verankern sich z. B. in der Zelle am Zytoskelett und bilden mit anderen Molekülen bei der Bindung an der extrazellulären Matrix sogenannte Adhäsionskomplexe, die im Mikroskop sichtbar sind. Gregg Gundersen von der Columbia University in New York fand 1999 heraus, dass diese Komplexe in der ruhenden Zelle darüber hinaus eine Beweglichkeit aufweisen. Über diese Mechanismen, bei denen auch mechanische Kräfte eine Rolle spielen, erhält die Zelle nicht nur lebenswichtige Signale von au-

ßen, sondern organisiert auch die extrazelluläre Matrix außerhalb der Zellen, vermittelt also auch Signale nach außen. Wenn diese Mechanismen so entscheidend für die Funktion der Zellen und des Gewebes sind, muss man ganz einfach die Frage stellen, werden diese Vorgänge durch den Kontakt mit einem künstlichen Implantat beeinflusst. Bei Einbringen eines Implantates in den Körper lagern sich Matrixproteine auf der Implantatoberfläche ab und die Zellen interagieren über ihre Integrine mit den Matrixproteinen. Die Abbildung 4 soll schematisch zeigen, wie die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Zellkomponenten, der extrazellulären Matrix und dem Biomaterial aussehen. Die

gen Arbeiten konnte u. a. gezeigt werden, dass die Beweglichkeit von Adhäsionskontakten bei Kultivierung von Knochenzellen auf Titan, dem wichtigsten Werkstoff für Hüftgelenke, erheblich eingeschränkt ist. Auch die Ausbildung der Kontakte, die lokal oder fibrillär sein können, ist beeinträchtigt. Diese völlig neuen Befunde ermöglichen die Einführung neuer Parameter für die biologische Beurteilung der Verträglichkeit eines Implantates. An diese Ergebnisse schließt sich nun logisch die Frage an, führen diese veränderten Mechanismen der Adhäsion tatsächlich zu funktionellen Konsequenzen der Zellen. Dieser Frage widmet sich die Firma DNA - Diagnostik Nord GmbH, die von Frau Dr. S.

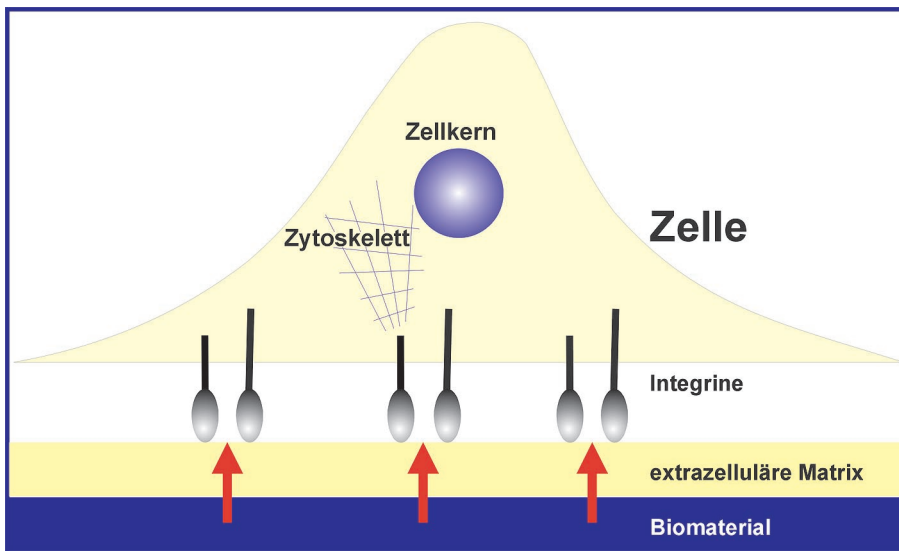


Abb. 4: Schematische Darstellung der Wechselwirkung der Zelle mit der extrazellulären Matrix. Über die Integrine werden Signale von der extrazellulären Matrix in die Zelle vermittelt, wobei das Zytoskelett eine wichtige Rolle spielt. Die Oberfläche des Biomaterials beeinflusst die Wechselwirkung mit der Matrix und kontrolliert damit die Zellfunktion. Darüber hinaus wirkt auch umgekehrt die Zelle auf die extrazelluläre Matrix ein.
Schematic drawing of the interaction of a cell with the extracellular matrix. Integrins mediate signals from the extracellular matrix into the cell. The cytoskeleton plays a significant role in this process. The surface of a biomaterial affects the interaction with the matrix and therefore controls the function of a cell. In addition, vice versa the cell also affects the formation of the extracellular matrix.

Fluoreszenzaufnahme in Abbildung 5 zeigt, wie das Zytoskelett in Filamenten organisiert ist und wie die extrazelluläre Matrix formiert ist. Allein die physikalisch-chemische Beschaffenheit der Materialoberfläche ist entscheidend, ob eine optimale Adsorption der Matrix möglich ist und wie die Zellen mit der extrazellulären Matrix operieren kann. Auf diese primären und wichtigen Vorgänge sind die Forschungsarbeiten der Arbeitsgruppe Klinische Forschung der Klinik für Innere Medizin im Rahmen des Projektes BIOGREMA in erster Linie konzentriert. Im Verlauf der bisheri-

Krause geführt wird. In enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Klinische Forschung wird ermittelt, ob die Produktion von Proteinen in den Zellen durch das Biomaterial beeinflusst wird. Dabei handelt es sich um Proteine, die für die Funktion der Knochenzellen wichtig sind. Grundlage dieser Arbeiten ist die Echtzeit-PCR-Methode, die in der Firma als Standardmethode für den Nachweis von Viren und Proteinen kommerziell eingesetzt wird. Die Grundlage für alle diese Arbeiten ist die Herstellung und Modifikation von Implantatmaterialien. Die Rostocker Firma

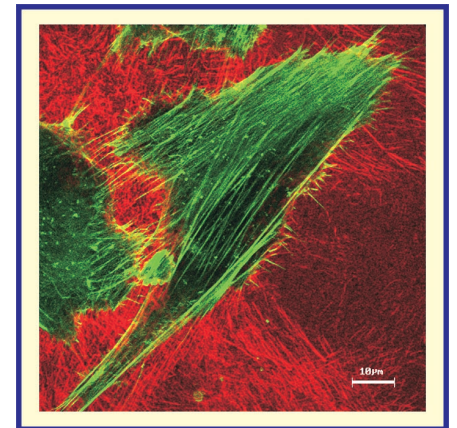


Abb. 5: Fluoreszenzaufnahme einer adhären Zelle. Das Aktinzytoskelett (grün) in der Zelle bildet Filamente, das Fibronectin als Komponente der extrazellulären Matrix (rot) außerhalb der Zelle bildet ein fibrilläres Netzwerk.
Fluorescence image of an adherent cell. The actin cytoskeleton (green) inside the cell forms filaments, fibronectin a component of the extracellular matrix (red) outside the cell forms a fibrillar network.

DOT GmbH spielt deshalb eine primäre Rolle in diesem Projekt. Unter der Leitung des Physikers Prof. H. G. Neumann werden Oberflächen des Titans, das als Implantatwerkstoff außerordentlich vielfältig eingesetzt wird, modifiziert. Dabei spielt die Veränderung der Topographie der Oberfläche eine Rolle, aber vor allem das Aufbringen von Calciumphosphat in verschiedenen Varianten und mit unterschiedlichen Technologien sind aktuelle Modifikationen, um vor allem ein schnelles Einwachsen der Implantate zu ermöglichen. Die Abbildung 6 zeigt, wie die Morphologie von Zellen auf einer stark rauen Oberfläche aussieht.

Neben Titan werden in den verschiedenen klinischen Fachdisziplinen verstärkt Kunststoffe als Implantate verwendet. Auch für den Ersatz von Knochen sind Polymere interessant geworden und man denkt darüber nach, Titan und Kunststoff in Kombination einzusetzen, um die besseren Oberflächeneigenschaften des einen Werkstoffs mit den besseren mechanischen Eigenschaften des anderen Materials zu verbinden. Das Institut für Niedertemperatur-Plasmaphysik Greifswald beschäftigt sich unter der Leitung von Dr. A. Ohl, einem Physiker, mit dem Kunststoff Poly-Ether-Etherketon (PEEK). Schwerpunkt dieser Arbeiten ist die Funktionalisierung der PEEK-Oberfläche. Mit der Plasmaprozess-technik sind die Wissenschaftler in der Lage z.B. gezielt die Oberfläche des Werk-

stoffs mit Aminogruppen in einer bestimmten Dichte zu versetzen. Wir konnten zeigen, dass diese Funktionalisierung zu erheblich verbesserten Zellfunktionen führte, also zu einer erhöhten Bioverträglichkeit. Nachdem lange Zeit die Oberfläche von Implantatmaterialien nur von ihrer negativen Seite aus betrachtet wurde, weil sie nämlich nicht völlig bioverträglich ist, ist vor ein paar Jahren die Idee entstanden, die Implantatoberfläche zu nutzen, um aktiv auf das biologische Gewebe einzuwirken. Wenn man schon einen fremden Werkstoff einbringen muss, kann man auch auf dessen Oberfläche Wachstumsfaktoren oder Antibiotika anbinden, um auf diese Weise auf die physiologischen Vorgänge im umgebenden Gewebe einzuwirken oder mögliche Entzündungen verhindern. Dieser Aufgabe widmet sich die Firma Micro-mod-Partikeltechnologie GmbH, die von dem Chemiker PD Dr. Teller geleitet wird. Man kann zunächst auf einfache Weise die bioaktiven Substanzen z. B. in die Calciumphosphatschicht des Titans einmischen. Um aber definierter die Wirkung der Substanzen zu steuern, werden Substanzen verkapselt. Der Arbeitsgruppe von Dr. Teller ist es gelungen, Proteine in Mikrokapseln aus Polylactid einzuschließen und über chemische Bindungen sowohl an die Titanoberfläche als auch an die PEEK-Oberfläche anzubinden. Wichtig ist außerdem, dass die Kapselmembran so gestaltet ist, dass in einer gewünschten Zeit die Pharmaka freigesetzt werden. Aufgabe der Biologen ist es dann, die Wirkung der freigesetzten Substanzen auf die Zellen zu untersuchen. Die Greifswalder Arbeitsgruppe von Dr. Ohl beschäftigt sich außerdem damit, an die Aminogruppen auf der PEEK-Oberfläche Matrixproteine, wie Kollagen anzubinden, um die Bioverträglichkeit zu erhöhen. Hier konnten unsere biologischen Versuche sehr schön die anfangs dargestellte Problematik der Wechselwirkung von Zellen mit der extrazellulären Matrix zeigen. Bindet man Kollagen sehr fest an die Materialoberfläche können die Zellen nicht richtig damit arbeiten. Findet man aber eine chemische Verbindung, wodurch Kollagen durch die Zellen leichter zu manipulieren ist, führt das zu einer Verbesserung der Bioverträglichkeit der Oberfläche.

Bei den umfangreichen biologischen Untersuchungen, die man unternimmt und den vielen Werkstoffen mit den zahlreichen Oberflächenmodifikationen stellt sich zwangsläufig die Frage, gibt es nicht einen exakten physikalisch-chemischen Parameter für eine Oberfläche, unabhängig von

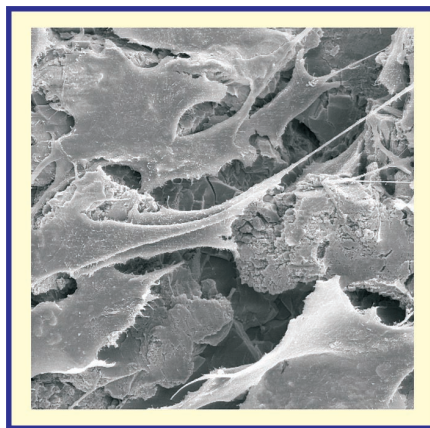


Abb. 6: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Knochenzellen, die auf einer Titanoberfläche mit einer rauen Oberflächenstruktur wachsen. Die Morphologie der Zellen wird durch die Oberflächentopographie bestimmt (In Kooperation mit Prof. L. Jonas, Elektronenmikroskopisches Zentrum)

Scanning electron microscopic image of bone cells, which are grown on a titanium surface with a rough topography. The cell morphology is determined by the structure of the surface.

Material und Oberflächenmodifikation, der aussagt, wie bioverträglich die Oberfläche ist. Dieser Aufgabe widmet sich die Arbeitsgruppe von Doz. Dr. Beck aus dem Fachbereich Elektrotechnik. Mit verschiedenen Methoden wird versucht, die Oberflächen des Titans physikalisch-chemisch zu charakterisieren. Dazu gehört die Elektrochemische Impedanzspektroskopie, mit der die Impedanz der Phasengrenze zwischen Implantat und dem lebenden Gewebe gemessen wird. Entscheidend ist dabei die Auswertung der Messdaten mit verschiedenen Modellen, unter anderem auch über die sogenannte fraktale Dimension. Will man diese Daten für die biologische Beurteilung der Oberfläche heranziehen, ist zunächst die Korrelation zu den gewonnenen zellbiologischen Ergebnissen notwendig. In den nächsten Jahren wird sich zeigen, ob es nur ein Wunsch bleibt oder Realität wird, dass man anhand eines Zahlenwertes für einen physikalisch-chemischen Parameter eine Aussage über die Qualität einer Implantatoberfläche treffen kann.

Letztendlich aber findet die Nagelprobe für die Qualität eines Implantates am Patienten statt. Deshalb ist der Orthopäde Prof. Dr. Jansson, Direktor der Orthopädischen Klinik, ein wichtiger Partner im Projekt BIOGREMA. Er kann aus seinen Erfahrungen in der täglichen klinischen Praxis im Umgang mit Implantaten wichtige Hinweise

für die laufenden Forschungsarbeiten geben. Der bisherige Verlauf des Forschungsprojektes BIOGREMA hat die hohe Effektivität der Arbeiten durch die starke Interdisziplinarität der Kooperation deutlich gemacht. Darüber hinaus können die Firmen unmittelbar auf die gewonnenen Forschungsergebnisse zugreifen und sie nicht nur in den Produktionsprozess einfließen lassen, sondern auch sofort für das Marketing verwenden.

Neue Impulse für dieses Verbundprojekt werden durch das internationale Symposium "Interface Biology of Implants" erwartet, das wir im Mai 2003 in Rostock veranstalten werden. Die namhaftesten Forscher aus den USA und Europa haben ihre Teilnahme bereits zugesagt. Ziel dieser Tagung wird es sein, das lokale Netzwerk des Projektes auf Forschungseinrichtungen in Europa auszudehnen.

Der Autor



Prof. Dr. rer. nat. Joachim Rychly

Geboren am 5. März 1948 in Rostock.
1967 - 1972 Biologiestudium an der Universität Rostock.
1976 Promotion im Fachgebiet Tierphysiologie
Seit 1979 Forschungstätigkeit an der Klinik für Innere Medizin
1989 Habilitation im Fach Zellbiologie
Seit 1991 Leiter des Arbeitsbereiches Klinische Forschung der Klinik für Innere Medizin
Seit 2002 Leiter des Experimentellen Forschungszentrums der Medizinischen Fakultät

Kontaktadresse:

Universität Rostock
Medizinische Fakultät
Experimentelles Forschungszentrum
Schillingallee 70, 18055 Rostock
Tel.: 0381 494 5730,
Fax: 0381 494 5739
e-mail:
joachim.rychly@med.uni-rostock.de

STÜTZEN IM BLUTGEFÄß - STENTS ALS HERAUSFORDERUNG FÜR DIE MEDIZINTECHNIK

• Klaus-Peter Schmitz, Wolfram Schmidt, Katrin Sternberg und Peter Behrens

Einleitung

In Deutschland stirbt alle sieben Minuten ein Mensch an einem Herzinfarkt, mehr als 200 an jedem Tag, knapp 80.000 im Jahr. Ursache des Herzinfarkts ist die koronare Herzerkrankung, die einhergeht mit einer Verengung der Herzkranzgefäße. Schlimme Situationen treten ein, wenn sich dort in einem bereits verengten Blutgefäß mit nur wenigen Millimetern Durchmesser ein Blutpfropfen festsetzt, der das Gefäß verschließt und den Blutdurchfluss verhindert. Wesentliche Therapieverfahren sind die Überbrückung der verengten Stelle durch einen Bypass bzw. die minimal-invasive Aufweitung dieser Gefäße durch einen Ballonkatheter und die Implantation eines Stents als Gefäßstütze. Die Entwicklung solcher Stents erfordert eine enge Zusammenarbeit von Medizinern, Ingenieuren und Naturwissenschaftlern, um den Patienten leistungsfähige Implantate zur Verfügung zu stellen. An der Universität Rostock gibt es auf diesem Gebiet eine langjährige Forschungstradition, bei der es gilt, moderne Biomaterialentwicklungen als Grundlage für verbesserte Medizinprodukte in den Mittelpunkt der Forschungstätigkeit zu stellen.

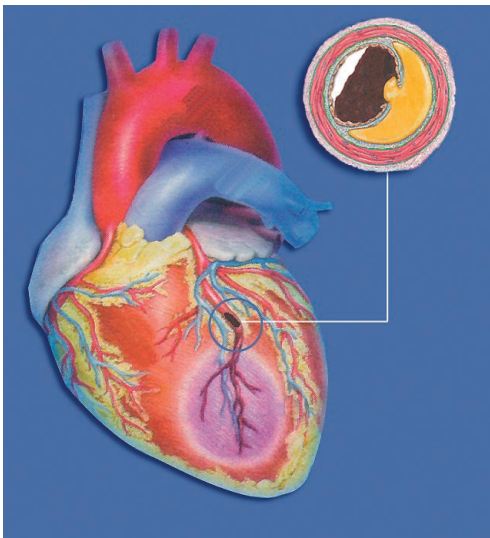


Bild 1: Kritische Situation durch einen fast kompletten Verschluss eines Herzkranzgefäßes. Einengung des Gefäßlumens durch Ablagerungen (gelb).

Critical situation caused by an almost completely occluded coronary vessel. Luminal narrowing of the vessel by deposits (yellow).

Introduction

In Germany every 7 minutes a person is dying as a result of myocardial infarction, this amounts to 200 deaths daily and almost 80.000 deaths yearly. Coronary heart disease as the major cause of myocardial infarction is associated with a narrowing of the coronary arteries. This luminal narrowing may lead to severe conditions in the event of blood plugs occluding a coronary vessel, cutting off the blood supply feeding the heart itself. To treat the blockage, either a surgical bypass procedure is performed, or in a minimal invasive procedure a stent is implanted to support the vessel and prevent recurring closure. The development of such stents requires a close collaboration of physicians, engineers and scientists to provide patients and clinicians with effective implants. Particularly the research and development of advanced biomaterials for new and improved medical products has a long standing research tradition at the University of Rostock.

Medizinischer Hintergrund und sich daraus ergebende Entwicklungsanforderungen

Die koronare Herzkrankheit ist gekennzeichnet durch Verengungen in den Herzkranzgefäßen (Stenosen), die durch den Kardiologen in Verbindung mit einer Herzkatheteruntersuchung diagnostiziert werden können.

Bild 1 zeigt in der Detailansicht eine Einengung des Gefäßlumens durch eine Plaque, eine Substanz aus Mineralien, Fetten, Kollagen, Cholesterin und Muskelgewebe, die sich im Laufe der Jahre angesammelt hat. In dem dadurch bereits verengten Gefäß hat sich ein Blutpfropfen festgesetzt, der das Gefäß fast komplett verschließt. Das hinter der Verschlussstelle liegende Areal des Herzmuskels kann dann nicht mehr ausreichend mit Blut und Sauerstoff sowie anderen Nährstoffen versorgt werden. Es droht abzusterven und ist danach unrettbar als Muskelgewebe verloren, wenn der Verschluss nicht rechtzeitig mit ärztlicher Hilfe geöffnet wird. Ziel muss es sein, das verengte Blutgefäß aufzuweiten, dauerhaft offen zu halten und eine erneute Verengung (Restenose) zu vermeiden. Das gilt übrigens nicht nur für die Koronargefäße, sondern mittlerweile für fast alle arteriellen Gefäße, die für die Versorgung der Organe und der Extremitäten verantwortlich sind.

Neben der medikamentösen Behandlung und der chirurgischen Bypass-Versorgung durch Überbrückung der verengten Arterienabschnitte spielt seit Ende der siebziger Jahre die kathetergestützte Ballonaufweitung, die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), eine entscheidende Rolle. Dabei wird ein Ballonkatheter an die Engstelle im Gefäß gebracht. Ein Ballonkatheter ist ein dünner, biegsamer Kunststoffschlauch, ca. 135 cm lang, an dessen Ende sich ein aufweiterbarer Ballon befindet. Mit einer Lösung aus Kochsalz und Röntgen-Kontrastmittel wird der Ballon nun über 60 Sekunden lang und, wenn nötig auch länger, aufgeweitet und so die Engstelle beseitigt. Der Katheter wird anschließend zurückgezogen.

Zur Vorbeugung von erneut auftretenden Verengungen oder sogar Gefäßverschlüssen kann die Implantation einer Gefäßstütze das Gefäß offen halten und die Gefäßwand mechanisch stabilisieren. Eine solche Gefäßstütze heißt Stent. Bild 2 zeigt die zuvor beschriebene Situation bei einer PTCA, wobei zusätzlich ein Stent in die Engstelle des Herzkranzgefäßes eingebracht wird.

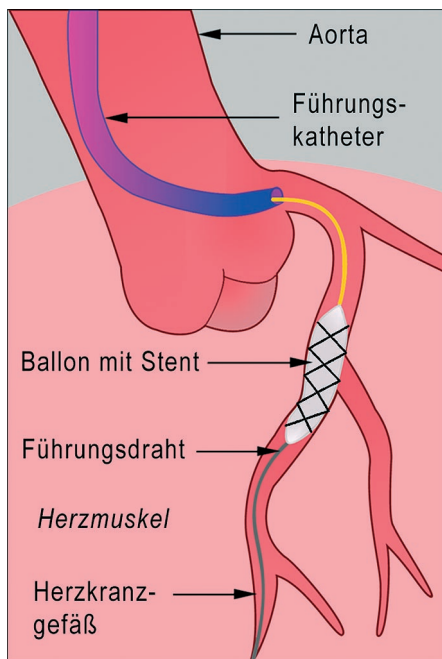


Bild 2: Situation bei der Implantation eines Stents in ein Herzkranzgefäß.
Condition during the implantation of a stent into a coronary vessel.

Mit diesen kleinen, röhrenförmigen Implantaten, die im Gefäß verbleiben, werden in den letzten Jahren sehr gute Ergebnisse erreicht, was nicht zuletzt auf neu entwickelte und verbesserte Stents zurückzuführen ist.

Wie funktionieren Stents?

Es existieren zwei wesentliche Prinzipien der Stentaufweitung. Stents sind ballonexpandierbar oder selbstexpandierend. Ballonexpandierbare Stents werden zuvor auf den Ballon eines Katheters montiert (gecrimpt). Durch Anwendung neuer Technologien ist es gelungen, den Durchmesser des unaufgeweiteten Koronarstents auf unter 1.0 mm abzusinken. Stentsysteme für die größeren, peripheren Gefäße

sind etwas stärker (um 2.0 mm). Es besteht eine allgemeine Tendenz zu immer kleineren Durchmessern, um über kleinere Zugänge auch engere Gefäße und Stenosen versorgen zu können. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Zugang in die Blutgefäße über eine Schleuse, z. B. in der Beinarterie, realisiert wird. Die Stentsysteme werden über einen vorher eingeführten Führungskatheter und Führungsdraht bis in die Stenose vorgeschoben. Der Ballon wird nun, nachdem er in der Stenose platziert wurde, mit einem Druck von mindestens 6 bis 8 bar aufgeweitet und die Stenose gesprengt. Gleichzeitig wird dabei der Stent aufgeweitet und im Blutgefäß als Stütze zur Vermeidung eines Wiederverschlusses eingesetzt. Anschließend kann der Ballonkatheter wieder entfernt werden. Der Stent verbleibt im Gefäß (Bilder 3a bis 3d). Im Koronarbereich werden ausschließlich ballonexpandierbare Stents eingesetzt.

Selbstexpandierende Stents werden überwiegend aus Nitinol hergestellt und sind hoch elastisch. Sie haben den Vorteil, dass sie starken Gefäßbewegungen, z. B. im Beinbereich, folgen können und sich nach einem Zusammendrücken wieder vollständig öffnen.

Aufgrund der Elastizität besitzen sie die Fähigkeit, ihren Enddurchmesser ohne äußere Kräfte einzunehmen. Sie werden vor der Implantation in einen speziellen Katheter gezwängt und in der Gefäßenge freigegeben, indem ein Außenschlauch des Katheters zurückgezogen wird (Bild 4). Ihre Aufstellkräfte sind in der Regel geringer, so dass mitunter mit einem Ballon nachgedehnt werden muss.

Die Hauptkomplikationen nach der Stentapplikation können nach Monaten und Jahren auftreten, wenn es zu einem Wiederverschluss des Stents und damit des

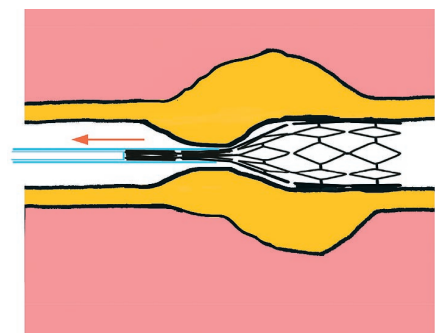


Bild 4: Schema der Aufweitung eines selbstexpandierenden Stents im verengten Gefäß.

Schematic diagram of the deployment of a self-expanding stent inside an occluded vessel.

Gefäßes durch Zellwachstum und erneute Ablagerungen innerhalb des Stents kommt. Gerade die Vermeidung dieser so genannten Restenosen ist gegenwärtig ein Hauptforschungsgegenstand. Dazu werden sowohl biokompatible Beschichtungen von Stents vorgenommen, als auch über die Beschichtungen der Stents zusätzlich Pharmaka unmittelbar in die Gefäßwand im Stentbereich zur Vermeidung der Restenose eingebracht.

Design und Biomaterial entscheiden über die Qualität des Stents

Stents sind hochkomplizierte mechanische Strukturen, die im Patienten einer hohen Dauerbeanspruchung ausgesetzt sind. Die Entwicklung von neuartigen Stents erfordert Werkzeuge, die bereits in der Entwurfsphase Aussagen über die mechanischen Eigenschaften eines Stents zulassen. Besonders die Finite-Elemente-Methode ist dazu geeignet (Bild 5). Dieses Berechnungsverfahren findet breite Anwendung in allen Bereichen des modernen Ingenieurwesens, wenn die mechani-

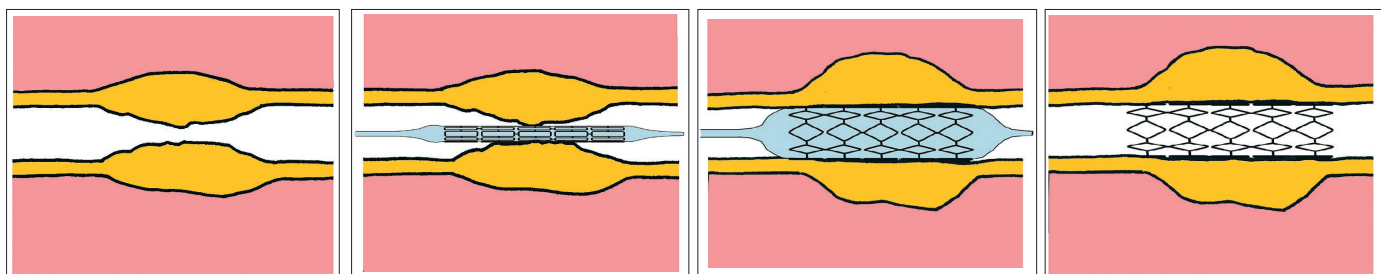


Bild 3: Wirkprinzip eines ballonexpandierbaren Stents - In ein verengtes Gefäß (a) wird ein Ballonkatheter mit montiertem Stent (b) geführt, mittels Ballondruck aufgeweitet (c) und der Ballon entfernt (d).

Operating principle of a balloon-expandable stent - Into a narrowed vessel (a) a balloon catheter with mounted stent (b) is inserted. The stent is deployed by balloon pressure (c) and the balloon subsequently removed (d).

sche Festigkeit von Bauteilen untersucht werden soll. Die Finite-Elemente-Methode setzt allerdings genaue Kenntnisse des Materialverhaltens voraus. Zur Berechnung müssen außerdem Annahmen über die Lage des Stents im Gefäß und den Aufweitvorgang getroffen werden, die zu Differenzen gegenüber Messergebnissen führen können. In der Regel können aber die Ergebnisse dieser Berechnungsmethode gut zur Beurteilung der Auswirkungen von Designänderungen verwendet werden. Die Finite-Elemente-Berechnung wird auch für die Zulassung von Stents gefordert.

An Stents werden mechanische Anforderungen gestellt, die bei der Entwicklung berücksichtigt und als Qualitätsparameter erfasst werden müssen.

Für ballonexpandierbare Stents ist wichtig, dass sie

- sich bereits bei einem kleinen Ballondruck aufweiten lassen,
- sich gleichmäßig über die gesamte Länge entfalten,
- nach vollständiger Aufweitung und Entfernen des Ballonkatheters nur gering elastisch rückfedern (elastischer Recoil) und
- eine ausreichende radiale Stützkraft besitzen.

Selbstexpandierende Stents müssen

- eine ausreichend große Aufstellkraft entfalten, um das Gefäß aufzudehnen und
- eine ausreichende radiale Stützkraft besitzen.

Alle Stentsysteme müssen gefahrlos bis zur Stenose geschoben werden können.

Aufgrund der guten Fertigungs- und Gebrauchseigenschaften sind heute die meisten Stents aus Edelstahl (Chrom-Nickel-

Stahl) gefertigt. Chrom-Nickel-Stähle bieten die Möglichkeit, über verschiedene Herstellungsverfahren sowohl weiche Strukturen für ballonexpandierbare Stents als auch kaltverfestigte, hochfeste Drähte für selbstexpandierbare Maschenstents

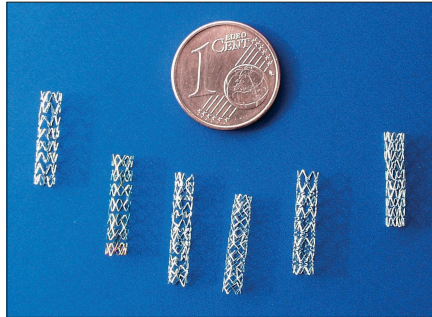


Bild 6 : Beispiele ballonexpandierbarer Koronarstents aus Edelstahl im aufgeweiteten Zustand.

Samples of balloon-expandable coronary stainless steel stents in their expanded state.

aus demselben Werkstoff herzustellen. Seltener sind Stents aus Tantal, Kobalt-Platin- oder Platin-Iridium-Legierungen. Als Formgedächtnis-Metalle bekannte Nickel-Titan-Legierungen (Nitinol) werden verwendet, um sich die ausgezeichneten elastischen Eigenschaften zu Nutze zu machen. Die elastische Verformbarkeit des Materials ist um ca. eine Größenordnung höher als die von Edelstählen. Daher wird vor allem Nitinol für selbstexpandierende Stents eingesetzt.

Eine Reihe von Metallstents werden heute mit Beschichtungen versehen, die aufgrund ihrer geringen Stärke keinen messbaren Einfluss auf die Stentmechanik besitzen, den Fremdkörper Stent jedoch hinter einer biologisch inerten Schicht verstecken und so z. B. die Neigung zur Bildung von Thromben verringern. Hier sind beispielsweise Siliziumkarbid- oder verschiedene Varianten von Kohlenstoffbeschichtungen zu nennen.

Safety first: Zuerst wird geprüft

Sowohl die geometrisch-mechanischen Kenngrößen als auch die Biokompatibilität sind in Normen fixiert, die für die Zulassung nach dem Medizinproduktegesetz Anwendung finden. Für die Messung der geometrisch-mechanischen Kennwerte wurden am Institut für Biomedizinische Technik diverse Mess- und Prüfanordnungen entwickelt, gebaut und vor allem für entwicklungsbegleitende, vergleichende

Untersuchungen eingesetzt. Die Schwierigkeit der messtechnischen Erfassung besteht zum großen Teil nicht in der Messung von Weg, Kraft oder Druck, sondern vielmehr darin, dass Stents kleine, filigrane Strukturen besitzen, die durch das Messverfahren rückwirkungsfrei bestimmt werden müssen. Wegen des hohen Spezialisierungsgrades bei der Stentvermessung werden geeignete Messsysteme kommerziell kaum angeboten. So finden für die Bestimmung der Durchmesser laseroptische Sensoren Anwendung, die in ein komplexes, selbst entwickeltes com-

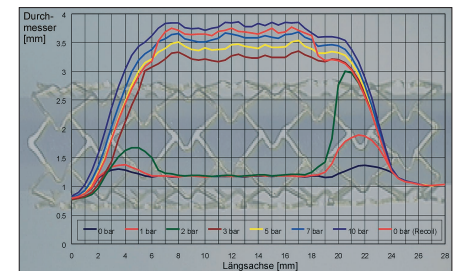


Bild 7: Computergesteuerte Stentvermessung mit 2-Achsen-Laserscanner. Das Stentsystem wird mit einem Balloninnendruck expandiert, senkrecht durch das Lasermessfeld verfahren und dabei vermessen.
Computer controlled stent measurement in terms of a 2-axis-laser scanner. The stent system is deployed by a balloon pressure, conducted perpendicularly through the laser plane and thereby measured.

putergesteuertes Prüfsystem eingebettet sind. Bild 7 zeigt damit ermittelte Stentprofile während der Aufweitung.

Für die Bestimmung von anwendungsbezogenen Größen, die das komplette Kathetersystem betreffen, wie z. B. der Schieb- und Steuerbarkeit, ist zunächst ein geeignetes Modell zu finden, das die Situation im Gefäß simuliert, auf der anderen Seite jedoch vor allem gut vergleichbare Ergebnisse liefert. Deshalb werden Gefäßnachbildungen aus Kunststoffen echten Gefäßen vorgezogen. Berücksichtigt wird in jedem Fall eine temperierte, feuchte Umgebung durch Messung im 37 °C warmen Wasserbad.

Die Prüfung der Biokompatibilität ist für Stents ein weiterer wichtiger Bestandteil der Forschung und des Produktzulassungsverfahrens. Am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock besteht ein Prüflabor zur biologischen Beurteilung von Medizinprodukten laut ISO 10993 nach den Grundsätzen der Guten Laborpraxis (GLP).

Dort werden in vitro und in vivo

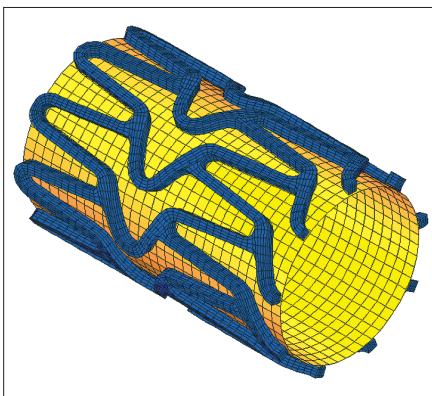


Bild 5: Finite-Elemente-Modell von Stent und Ballon zur Berechnung der mechanischen Beanspruchung.

Finite element model of a stent with balloon as used for the prediction of mechanical stress.

Untersuchungen zur biologischen Beurteilung von Medizinprodukten vorgenommen.

Trotz der vorangegangenen Entwicklungs- und Prüfarbeit im Labor sind weitere Tierversuche zur Funktion und klinische Studien vor der Markteinführung neuer Stents unumgänglich und in den relevanten Normen ebenfalls vorgeschrieben.

Stentbeschichtungen als Medikamententräger gegen den Wiederverschluss

Eine neue Generation von Stents soll durch Kombination von mechanischen und biologischen Effekten die häufigste Langzeitkomplikation nach Stentimplantation, die Restenose, verhindern. Gelänge es, Medikamente über den Stent gezielt an die Stelle zu bringen, wo sie benötigt werden, könnten Restenosen verhindert werden, ohne dass toxische Effekte für den gesamten Organismus auftreten. Die Stents müssten somit nicht nur als Gefäßstütze, sondern auch als Träger biologisch aktiver Substanzen dienen.

Für die "Beladung" des in der Kardiologie gebräuchlichen Metallstents mit Medi-

erfolgt durch Diffusion entsprechend dem vorhandenen Konzentrationsgefälle und bei abbaubaren Polymeren während der Biodegradation der Beschichtung.

Eine Alternative zu dieser Wirkstoffinkorporation ist die chemische Ankopplung von Medikamenten an die Stentoberfläche. Dazu wird der Stent beispielsweise mit einer Polymerschicht versehen, an die über chemische Synthese (Oberflächenaktivierung und -modifizierung) Medikamente gebunden werden. Durch chemische und/oder biologische Wechselwirkung der modifizierten Stentoberfläche mit dem umgebenden Milieu bzw. Gewebe wird hier die Wirkstofffreisetzung realisiert.

Es wird aber auch an Methoden gearbeitet, bei denen die Stentimplantation und die lokale Wirkstoffapplikation separat durchgeführt werden, indem vor oder nach Implantation des Stents über einen dafür vorgesehenen Katheter das Medikament in die Blutgefäßwand gedrückt wird.

Für die Beschichtung von Stents wurden bereits viele nicht abbaubare und biodegradierbare Polymere von verschiedensten Forschergruppen weltweit auf ihre Eignung als Polymermatrix geprüft. Zur Verhinderung von Thrombosen nach Stentimplantation wurden außerdem Stents mit dem der Blutgerinnung entgegenwirkenden Polysaccharid Heparin beschichtet.

Zur Verhinderung der Restenose sollen wachstumshemmende, möglichst nur auf die glatten Muskelzellen und nicht auf die Endothelzellen der Gefäßwand wirkende Substanzen verwendet werden. Diese Anforderung an den Wirkstoff schränkt den Einsatz vieler Medikamente ein, die eine unspezifische Wirkung auf verschiedene Zelltypen haben. Potentielle Pharmaka wurden und werden mit unterschiedlichem Erfolg erprobt. Zur Verhinderung von Thrombosen wurden außerdem Thrombozytenaggregationshemmer der Polymermatrix zugesetzt. Seit kurzem

wird ein mit dem Pharmakon Sirolimus inkorporierter Stent von der Firma Cordis Corporation (USA) auch in Deutschland klinisch eingesetzt. Die Behandlungsergebnisse sind sehr vielversprechend und führen dazu, dass weitere Stenthersteller mit beschichteten, pharmakabeladenen Stents auf den Markt drängen werden. Auch am Institut für Biomedizinische Technik beschäftigt sich eine Forschungsgruppe aus Chemikern und Ingenieuren mit der Entwicklung von Stentbeschichtungen (Bild 9).

Biologisch abbaubare Stents sind ein spannender Entwicklungstrend

Als idealer Stent wird eine temporäre, biodegradierbare Gefäßprothese angesehen, die neben guter Biokompatibilität eine ausreichende mechanische Flexibilität aufweist sowie eine kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen ermöglicht. Eine Abbauphase von 12 bis 24 Monaten wird als ausreichend angesehen.

Biologisch abbaubare Polymere sollen es ermöglichen, den Stent nur für eine bestimmte, von der Abbaugeschwindigkeit abhängige Zeit als Fremdkörper im Blutgefäß zu belassen. Nach erfolgter Regeneration des Gefäßes soll das Implantat abgebaut sein und verschwinden. Damit würde die heute noch erforderliche langzeitige medikamentöse Behandlung von Patienten mit Blutgefäßstents entfallen. Später wieder auftretende Stenosen könnten interventionell oder chirurgisch behandelt werden, als wäre nie zuvor gestentet worden. Problematisch beim Polymerstent ist vor allem, dass die Verfor-

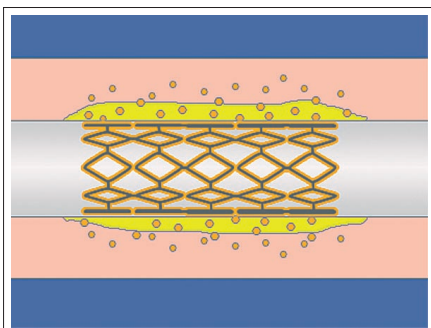


Bild 8: Wirkprinzip eines beschichteten Stents. Aus der Polymerschicht diffundieren Pharmaka in die Gefäßwand. Sie behindern das Zellwachstum und damit den Wiederverschluss.

Operating principle of a coated stent. Drugs diffuse from the polymer layer to the vessel wall. They impede the cell proliferation and thus the restenosis.

kamenten gibt es verschiedene Möglichkeiten. Ein Verfahren stellt die Einbettung von Medikamenten in eine Schicht aus einem polymeren Material dar (Bild 8). Dabei werden die Polymere auf die Stentoberfläche häufig durch Spritzen oder Tauchen aufgetragen. Die Freisetzung von Wirkstoffen aus der Polymermatrix

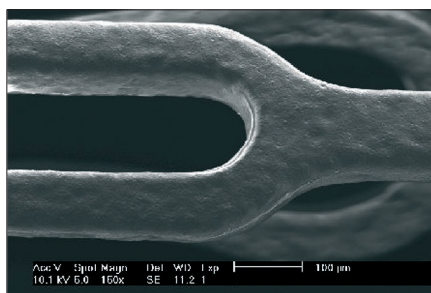


Bild 9: Polymerbeschichteter Metallstent als Wirkstoffträger.

Polymer coated metal stent as a carrier for local drugs.

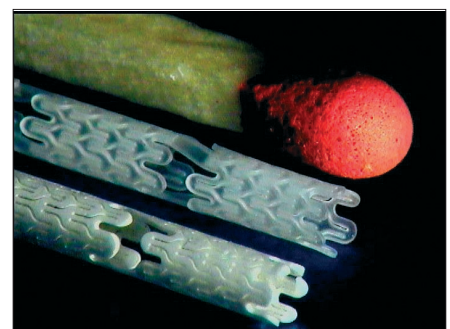


Bild 10: Am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock entwickelte, laser-geschnittene Prototypen von biodegradierbaren Polymerstents im Größenvergleich.

Comparison of laser-cutted prototypes of biodegradable polymer stents developed at the Institute for Biomedical Engineering of the University of Rostock

mungs- und Festigkeitseigenschaften von Metallen nicht erreicht werden und deshalb spezielle Strukturen entwickelt werden müssen, um eine vergleichbare Funktionalität zu erreichen (Bild 10).

In diesem Zusammenhang hat eine japanische Arbeitsgruppe vor zwei Jahren erste Ergebnisse zu selbstexpandierenden Koronarstents aus Poly-L-lactid veröffentlicht, die bei 15 Patienten erfolgreich eingesetzt wurden. Um eine optimale und zerstörungsfreie Aufweitung (Dilatation) der Stents zu ermöglichen, wurden diese Stents jedoch bei etwa 80 °C dilatiert, was in der klinischen Praxis problematisch sein könnte.

Die Zukunft der Stents

Die Technologie und die Anwendung handelsüblicher Stents für die Versorgung der arteriellen Blutgefäße sind für die Patienten außerordentlich bedeutsam. Klassische Metallstents sind hochentwickelt. Weitere Entwicklungen konzentrieren sich hier auf neuartige Materialien mit Vorteilen für die Sichtbarkeit im Gefäß, auf immer kleinere Kathetersysteme für das Stenten kleinerer Gefäßengungen und auf eine weitere Verringerung der Komplikationen.

Auch auf dem Gebiet der Entwicklung komplett biodegradierbarer Stents werden enorme Anstrengungen unternommen, jedoch ist eine marktreife Lösung für die Kardiologie bisher noch nicht in Sicht. Das hängt unter anderem mit den höchsten Sicherheitsanforderungen zusammen, die an Implantate für das Herz zu stellen sind.

Der aktuellste und wichtigste Schwerpunkt mit hohem Innovationspotential liegt aber bei der Entwicklung von beschichteten Stents als Medikamententräger. Trotz der bereits berichteten Erfolge auf diesem Gebiet werden hier in der näheren Zukunft durch die gemeinsame Arbeit von Medizinern, Naturwissenschaftlern und Ingenieuren weitere große Fortschritte bei der Verhinderung der Restenose im Stentbereich erwartet.

Die Autoren



Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz

geb. 1946 in Warnemünde, Studium der Angewandten Mechanik in Rostock, 1972 Promotion in Technischer Mechanik, 1980 Habilitation, 1972-1984 Entwicklungsingenieur in der Schiffbauindustrie, ab 1984 Tätigkeit in der Forschungsabteilung Künstliche Organe der Klinik für Innere Medizin, 1992 Professur für Biomedizinische Technik an der Universität Rostock und Direktor des Instituts für Biomedizinische Technik, seit 1993 ordentliches Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften



Dr.-Ing. Wolfram Schmidt

geb. 1961 in Dresden, 1982-87 Studium der Automatisierungstechnik an der Universität Rostock, Fachbereich Elektrotechnik, 1987 - 1990 Forschungsstudium mit dem Arbeitsgebiet der Akustischen Strömungs- und Durchflußmessung, 1992 Promotion zur Meßtechnik, seit 1990 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Biomedizinische Technik, verantwortlich für Gerätetechnik und Sensorik



Dr. Katrin Sternberg

geb. 1969 in Warnemünde, 1988-1993 Studium der Chemie in Rostock, 1993-1998 Promotion am Fachbereich Chemie der Universität Rostock, seit 1998 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Biomedizinische Technik



Dipl.-Ing. Peter Behrens

geb. 1953 in Rostock, 1970-1972 Feinmechanikerlehre an der Universität Rostock / Bereich Medizin, 1972-1975 Studium an der Ingenieurschule für Schiffbautechnik Rostock, seit 1975 an der Universität Rostock tätig als Entwicklungsingenieur, bis 1980 an der Zentralwerkstatt für Medizintechnik, 1981-1992 an der Forschungsabteilung Künstliche Organe der Klinik für Innere Medizin, seit 1992 am Institut für Biomedizinische Technik

Kontaktadresse

Prof. Dr.-Ing. K.-P. Schmitz
Universität Rostock
Medizinische Fakultät
Institut für Biomedizinische Technik
Ernst-Heydemann-Strasse 6
Postfach 10 08 00
18055 Rostock
e-mail: klaus-peter.schmitz@medizin.uni-rostock.de

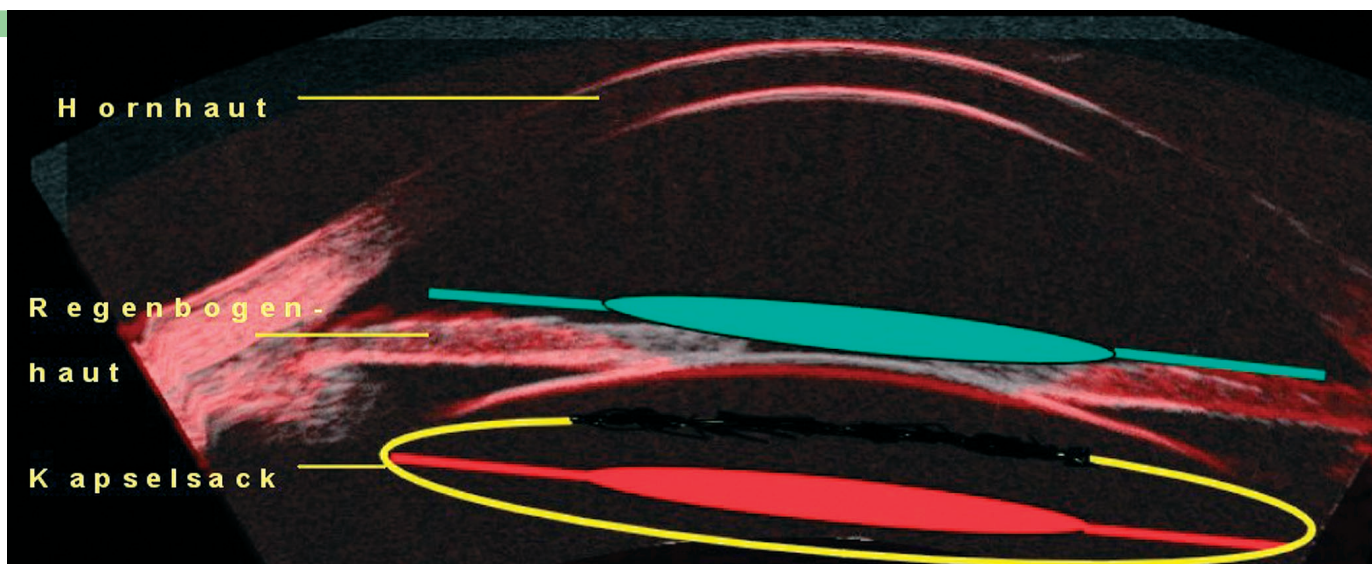


Abb. 4: Schema der notwendigen Lageveränderung von akkommodativen Kunstlinsen im Kapselsack des menschlichen Auges. Für eine Brechkraftänderung von 3 Dioptrien (entspricht Lesefähigkeit in 35 cm Abstand) müßte sich die Kunstlinse um 2,2 mm im Auge nach vorn bewegen. Die rote Kunstlinse schematisiert die normale Lage im Kapselsack. Bei einer Verschiebung von 2,2 mm würde sie sich in der Position der grün dargestellten Kunstlinse, also vor der Regenbogenhaut befinden.

DIE AKKOMMODATIONSFÄHIGE INTRAOKULARLINSE - WIRD DIE LESEBRILLE NACH DER OPERATION DES GRAUEN STARS ÜBERFLÜSSIG?

• R. Guthoff, H. Schneider

Refraktive Fehlsichtigkeiten sind die häufigsten Sehstörungen des Menschen. Die mit weitem Abstand häufigste aller Fehlsichtigkeiten, die Presbyopie (Alterssichtigkeit), ist jedoch bis heute keiner befriedigenden, dauerhaften Korrektur zugänglich. Die Einschränkungen durch die Altersweitsichtigkeit beginnen ungefähr mit dem 45. Lebensjahr und betreffen damit gerade jenen Lebensabschnitt, in dem jeder einzelne seine höchste Produktivität erreicht. Entsprechend hoch ist die ökonomische Bedeutung der Presbyopie in unserer Leistungsgesellschaft. Die moderne Kataraktchirurgie (Operation des grauen Stars durch Entfernung der getrübbten Linse unter weitgehendem Erhalt der Linsenkapsel und Implantation einer Kunstlinse in das Auge) hat sich in den vergangenen 10 Jahren erheblich weiterentwickelt und verändert. Nachdem die Presbyopie lange Zeit als altersgegeben und unvermeidbar angesehen wurde, gilt das derzeitige Interesse der Forschung auch der Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit im Rahmen der Staroperation.

Neben den bisher fehlenden Möglichkeiten der vollständigen, permanenten Korrektur der Presbyopie ist auch deren Entstehungsmechanismus bis heute keineswegs geklärt.

Die Presbyopie beinhaltet den Verlust der Akkommodations- und damit der Lesefähigkeit im mittleren Lebensalter. Durch den Begriff der Akkommodation wird die Fähigkeit des Auges beschrieben, sich auf ein in beliebiger Entfernung befindliches Objekt so einzustellen, daß dieses auf der Netzhaut scharf abgebildet wird. Die Brechwerteneinstellung des optischen Systems "Auge" erfolgt entweder über eine Entfernung der Bildebene von der Fokusebene oder durch Änderung der Brennweite des abbildenden Systems. Einerseits könnte sich also während der Akkommodation der Abstand zwischen Netzhaut und Linse ändern. Andererseits könnte die Änderung der Brennweite durch eine Änderung der Krümmungsradien oder des Brechungsindex der an der Abbildung beteiligten Strukturen erfolgen.

Die naturwissenschaftliche Deutung der Akkommodationsreaktion beginnt Anfang

des 17. Jahrhunderts und führt 1855 zum Akkommodationsmodell von Hermann von Helmholtz, dem es als erstem gelang, die bis dahin bekannten, akkommodativen Phänomene in einem anatomisch zutreffenden und bis heute schlüssigen Modell zu vereinen. Die Helmholtz-Theorie führt die Akkommodation auf nur drei entscheidende Faktoren zurück: den Ziliarmuskel, die Zonulafasern und die elastischen Eigenschaften der Linse. Demnach läuft der Akkommodationsmechanismus folgendermaßen ab (Abb 1):

Wird der Ziliarmuskel angespannt, so bewegt er sich nach vorn und innen und entspannt damit die Zonulafasern. Damit läßt deren Zug auf die Linse nach, die sich gemäß ihren elastischen Kräften im Sinne der Akkommodation verformen kann, bis ein neues Gleichgewicht erreicht ist. Durch diese Formänderung erhöht sich die Brechkraft der Linse. Die damit verbundene Änderung der Brennweite des Auges erlaubt die scharfe Abbildung von in kleinem Abstand zum Auge befindlichen Gegenständen.

Diese Helmholtz'sche Grundaussage hat bis heute umfassende Bestätigung erfahren.

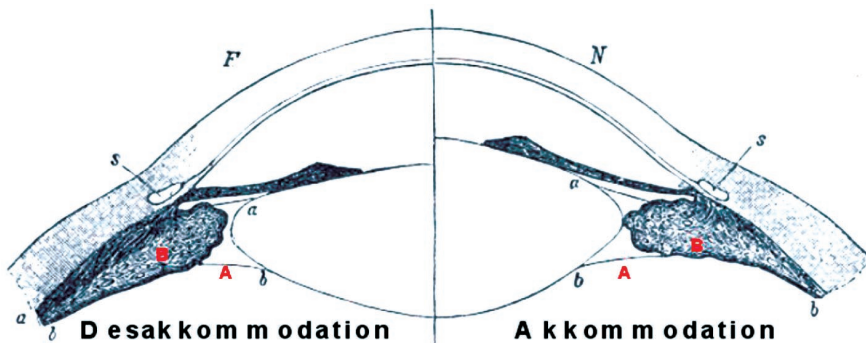


Abb. 1: Helmholtz'sches Akkommodationsmodell; die Akkommodation ist bedingt durch eine Änderung der Krümmungsradien der Linse unter Einfluß von Zonulafasern (A) und Ziliarkörper (B). Im Zustand der Akkommodation hat die Linse ihre größte Brechkraft. Dies erlaubt ein scharfes Sehen in der Nähe. Im Zustand der Desakkommodation ist die Brechkraft der Linse am geringsten und damit das Sehen in der Ferne scharf.

Das Bemerkenswerte an dieser Theorie ist die Tatsache, daß sie, entgegen aller scheinbaren Plausibilität, die passiv empfundene Fernakkommodation als einen Zustand hoher Spannung an der Linse deutete und den aktiv empfundenen Vorgang der Nahakkommodation als eine passive Reaktion der Linse auf nachlassende Zugspannung interpretierte. Diese scheinbare Passivität der Nahakkommodation ist von Zeitgenossen von v. Helmholtz wie auch in neuerer Zeit als Argument gegen seine Theorie aufgeführt worden: Es gäbe in der menschlichen Natur kein anderes Beispiel der Umwandlung eines aktiven muskulären Vorganges in ein passives Geschehen. Die zahlreichen, derzeit existierenden Akkommodationsmodelle sind Ausdruck der bis heute anhaltenden Suche nach einem biomechanischen Modell, mit dem sich die bekannten akkommodativen Phänomene und damit die Entstehung der Presbyopie beschreiben lassen.

Nach heutigem Wissensstand resultiert die Presbyopie aus folgenden Faktoren:

- Untersuchungen haben gezeigt, dass der Ziliarmuskel im Alter seine Fähigkeit zur Konfigurationsänderung bewahrt. Daher muß die Abnahme der Flexibilität der Linse und ihrer Kapsel einen wesentlichen Anteil an der raschen Minderung der Akkommodationsamplitude haben.
- Während die Zonulafasern an der vorderen jugendlichen Linse nahezu alle tangential ansetzen, setzen sie an der gealterten Linse in einem ungünstigeren Winkel an. Dies ist bedingt durch eine Größenzunahme und damit verbundenen Formänderung der Linse mit zunehmendem Alter. Die Zonulafasern können damit die Änderung ihrer Zugspannung nicht so effektiv auf den Linseninhalt übertragen. Die Folge ist eine verminderte Formänderung der Linse während der Akkommodation.

- Die graduelle Verfestigung der Linse im Alter trägt weiter zur abnehmenden Verformbarkeit und damit zur verminderten Brechkraftänderung bei.

Wie stehen nun die Chancen, die Presbyopie in der Zukunft durch operative Therapien dauerhaft zu behandeln?

Die Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit ist bei der Entwicklung von Kunstlinsen diejenige Eigenschaft, die im Vergleich zu Transparenz, optischer Fokussierung und physiologischer Barrierefunktion zwischen vorderem und hinterem Augenabschnitt am schwierigsten der Natur nachzuahmen.

Voraussetzung für die Bewältigung dieser Herausforderung sind komplexe Kenntnisse über die Dynamik der Akkommodation, die Eigenschaften der natürlichen Gewebe und den Einfluß des Alters.

Der Ziliarmuskel des menschlichen Auges war bis vor wenigen Jahren wegen seiner "verborgenen" Lage hinter der Regenbogenhaut keiner direkten Beobachtung während des Akkommodationsvorgangs zugänglich. Mit der Ultraschallbiomikroskopie, einem hochauflösenden Ultraschallverfahren zur Beurteilung des vorderen Augenabschnitts, steht uns heute eine Methode zur Verfügung, die Bewegungen und Formänderungen des menschlichen Ziliarmuskels während der Akkommodation in vivo sichtbar zu machen und zu quantifizieren. Die Methode der dreidimensionalen Ultraschallbiomikroskopie, die an der Rostocker Universitäts-Augenklinik in den vergangenen Jahren entwickelt wurde, erlaubt eine noch exaktere Zuordnung der Strukturen und damit die Bestimmung präziser Parameter der Ziliarmuskelformänderung (Abb. 2).

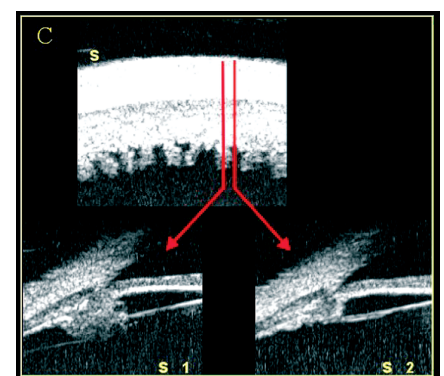
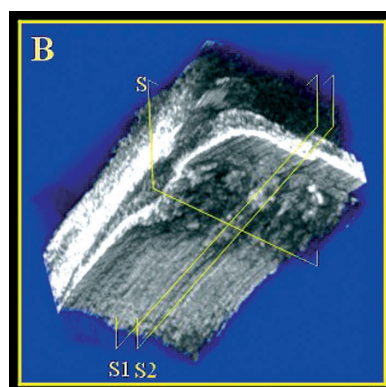
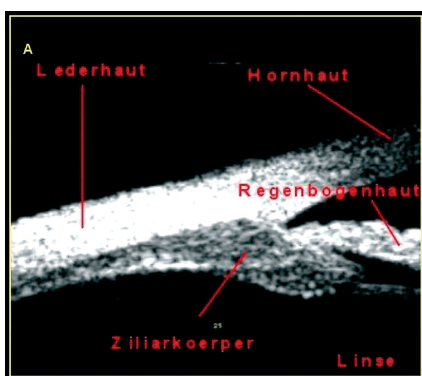


Abb. 2: Ultraschallbiomikroskopische Untersuchung des menschlichen Ziliarkörpers. Zweidimensionale, ultraschallbiomikroskopische Schnittbilder durch den vorderen Augenabschnitt (A), ermöglichen die in vivo-Beurteilung von Formänderungen des hinter der Regenbogenhaut gelegenen Ziliarkörpers. Durch dreidimensionale Rekonstruktionen mehrerer Schnittbilder (B) ist durch selektive Schnittlegung (C) eine genauere Zuordnung der Strukturen möglich. Damit werden die Meßergebnisse wesentlich genauer und reproduzierbarer.

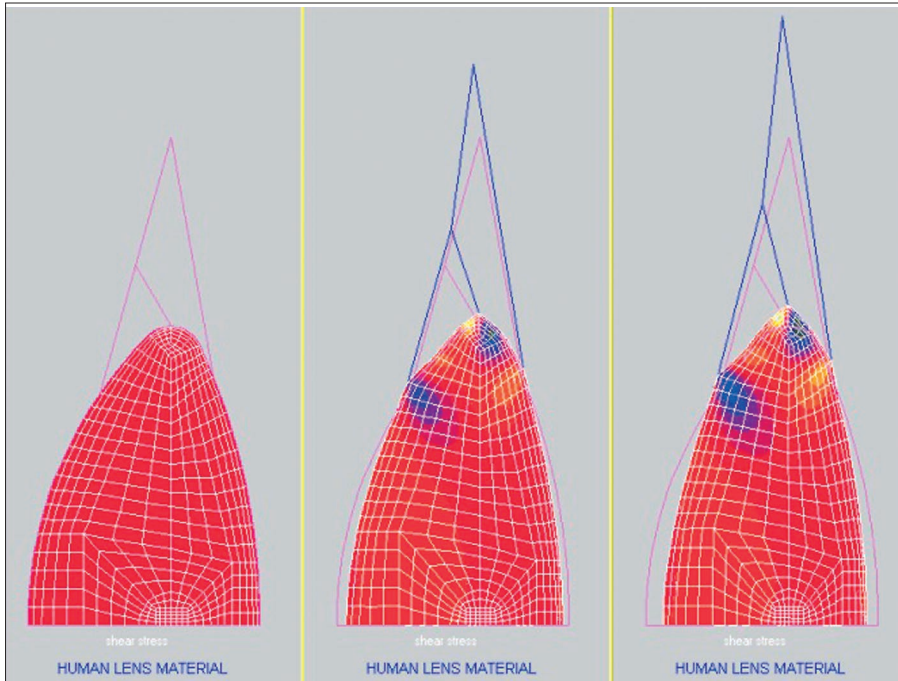


Abb. 3: Finite Elemente Modell der Akkommodation. Die Computersimulation zeigt die Form- und Zugspannungsänderungen der menschlichen Linse in unterschiedlichen Akkommodationsstadien (Akkommodation links, unvollständige Akkommodation Mitte, Desakkommodation rechts).

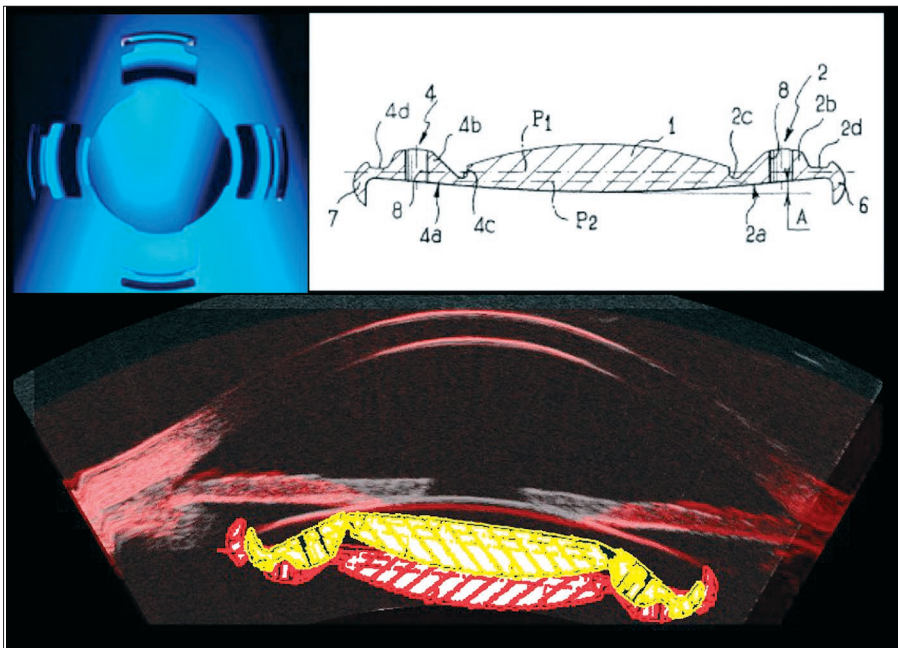


Abb. 5: Beispiel einer kommerziell erhältlichen, akkommodativen Kunstlinse (Human Optics 1 CU, oben links) und schematische Darstellung ihrer Lageveränderung im Kapselsack. Aufgrund der technischen Voraussetzungen (schematischer Querschnitt oben rechts) wäre eine maximale Verschiebung dieser Linse von 1 mm möglich (unten). Dies entspricht einer Akkommodationsamplitude von 1,3 Dioptrien. Eigene Untersuchungen ergaben eine tatsächliche, durchschnittliche Verschiebung von 0,4 mm (max. 1 mm), was einer Änderung der Brillenkorrektur von ca. 0,5 Dioptrien entspricht.

Untersuchungen an während der routinemäßigen Staroperation gewonnenen, menschlichen Linsenmaterialien, die in Zusammenarbeit dem Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock durchgeführt werden, erbringen Kenntnisse über biologische und mechanische Eigenschaften der Linse und ihrer Kapsel in Abhängigkeit vom Alter des Menschen.

Die so gewonnene Fülle von Meßwerten wird mit Hilfe von Computerprogrammen zu sogenannten Finite Elemente Modellen verarbeitet, die den menschlichen Akkommodationsprozeß simulieren. (Abb. 3).

Grundsätzlich gibt es zwei Wege, die Akkommodationsfähigkeit im Rahmen einer Staroperation wieder herzustellen. Einen Lösungsansatz stellen mechanische Konzepte dar, die davon ausgehen, dass die erhaltene Funktion des Ziliarmuskels und der Zonulafasern eine Bewegung von Kunstlinsen mit flexiblen Ausspannvorrichtungen im erhaltenen Kapselsack entlang der optischen Achse ermöglichen. Derartige Acryl-Kunstlinsen sind heute kommerziell erhältlich und erlangen zunehmendes Interesse in der Öffentlichkeit (Abb. 4, s. S. 30). Voraussetzung für eine Akkommodationsamplitude von 3 Dioptrien, welche gleichbedeutend mit einer Lesefähigkeit in 35 cm Abstand ist, wäre eine Vorwärtsbewegung der Kunstlinse im Auge um 2,2 mm. Und hier liegen die Grenzen der mechanischen Behandlungskonzepte der Presbyopie, denn diese Verschiebung würde eine Verlagerung der Regenbogenhaut bewirken. Dies wiederum würde zu erheblichen Störungen der Regulation von physiologischen Vorgängen im Auge führen (Abb. 5). Tatsächlich erreichen die derzeit zur Verfügung stehenden Intraokularlinsen eine Verschiebung im Auge von ca. 1mm, was einer Änderung der Brillenkorrektur von 1,3 Dioptrien entspricht. Sie können die Lesebrille also abschwächen, sie jedoch nicht ersetzen. Ein zweiter Lösungsansatz sind die derzeit noch im tierexperimentellen Stadium befindlichen Untersuchungen zu injizierbaren Linsen. Eine Forschungsgruppe der Augenklinik und des Instituts für Biomedizinische Technik der Universität Rostock arbeitet seit einigen Jahren an der Entwicklung einer solchen Kunstlinse. Ziel der Forschung ist es hier, die während der Staroperation nahezu vollständig erhaltene Linsen kapsel durch ein Biomaterial zu ersetzen, welches in seinen optischen und biomechanischen Eigenschaften denen der natürlichen,

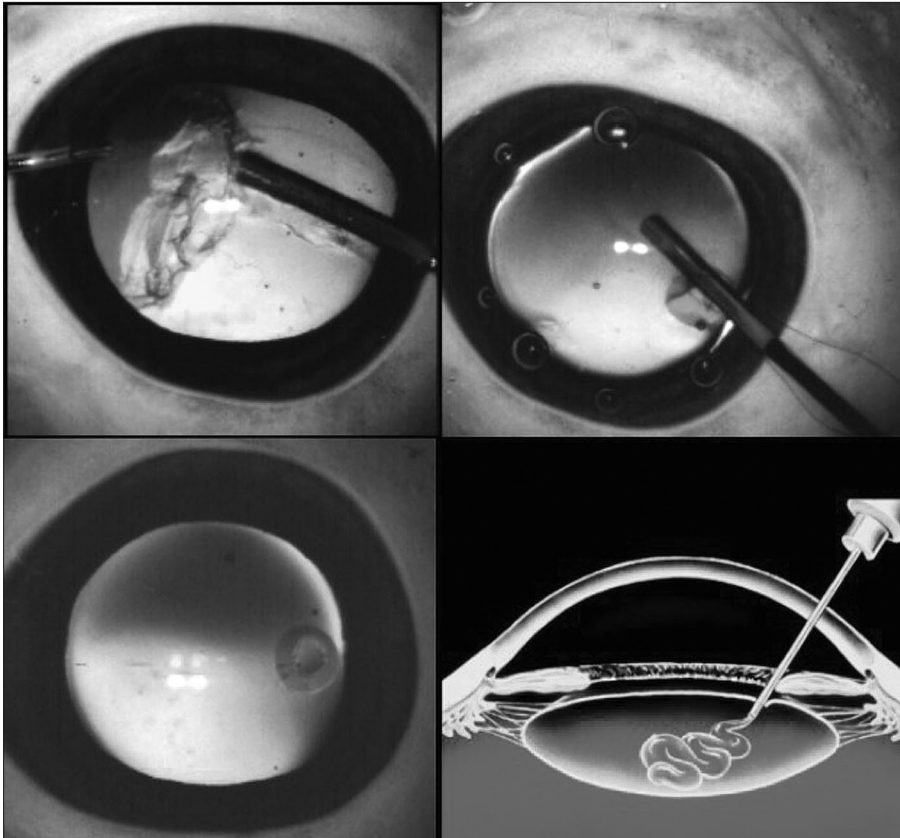


Abb. 6: Technik der injizierbaren Linsen

Über eine nur ca. 1 mm große Öffnung in der vorderen Linsenkapsel wird die getriebene Linse durch Phakoemulsifikation (Ultraschallverflüssigung und Absaugung) entfernt (links oben). Der erhaltene Kapselsack wird mit einer flexiblen Substanz komplett gefüllt (rechts oben). Die so entstandene Kunstlinse entspricht in ihrer Form und ihren biomechanischen Eigenschaften der natürlichen Linse (links unten). Schematische Darstellung der Eingabe des Linsenersatzmaterials unten rechts.

jugendlichen Linse entspricht. Damit würde der natürliche Akkommodationsmechanismus weitgehend wieder hergestellt (Abb. 6). Als Materialien zur Kapselsackfüllung werden flexible Silikonpoly-

mere oder Hydrogele erprobt. Im Tierversuch werden derzeit die Operationstechniken optimiert, sowie Untersuchungen zur Bioverträglichkeit der verwendeten Materialien durchgeführt. Die Beurteilung

der Akkommodationsfähigkeit gestaltet sich schwieriger, da die meisten Tierarten nicht über eine dem Menschen vergleichbare Akkommodation verfügen. Ergebnisse aus Versuchen mit Affen, die über einen dem Menschen ähnlichen Akkommodationsmechanismus verfügen, zeigen jedoch Akkommodationsamplituden mit injizierbaren Linsen bis zu 8 Dioptrien.

Das Konzept der injizierbaren Linsen scheint hinsichtlich der Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit im Rahmen der Staroperation das erfolgversprechendste Konzept zu sein. Nach heutigem Wissenstand sollte die ideale Kunstlinse den Kapselsack komplett ausfüllen und in ihrer Form. Sowie ihren biomechanischen und optischen Eigenschaften denen der natürlichen, menschlichen Linse entsprechen, so dass das Zusammenspiel der an der Akkommodation beteiligten Strukturen im Sinne der Brechwertänderung des Auges wieder ermöglicht wird. Eine solche Linse steht aber derzeit für den Einsatz am Menschen noch nicht zur Verfügung.

Als Fazit bleibt die Tatsache, daß bislang keine klinisch etablierte, permanente und befriedigende Therapie der Presbyopie zur Verfügung steht. Derzeit ist daher die Korrektur der Presbyopie durch die Lesebrille noch die Therapie der Wahl.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. R. F. Guthoff

Universitäts-Augenklinik

Doberaner Straße 140

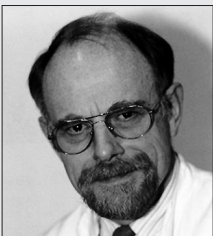
18057 Rostock

Tel: 0381-4948501

e-mail:

rudolf.guthoff@med.uni-rostock.de

Die Autoren



Prof. Dr. med. Rudolf Friedrich Guthoff, geb. 1948 in Ingelheim/Rhein. Studium der Humanmedizin an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/Main. 1974 Promotion zum Dr. med., 1985 Habilitation auf dem Fachgebiet der Augenheilkunde. Von 1977 - 1985 wissenschaftlicher Assistent an der Augenklinik der Universität Hamburg, danach als Oberarzt in der Klinik tätig. Die Ernennung zum Apl-Professor erfolgte 1991. Seit dem 01.10.1992 Direktor der Universitäts-Augenklinik Rostock. In den Jahren 1995 - 2001 tätig im Vorstand der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) als DFG-Gutachter, im Jahr 2001 als Präsident der DOG, als Sekretär der "European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (ESOPRS)" und als Prodekan für Forschung und Wissenschaftstransfer, seit 2000 als Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock. Wissenschaftliche Arbeitsgebiete: bildgebende Diagnostik in der Augenheilkunde, Orbitaerkrankungen, Ophthalmoonkologie und biometrische Aspekte der Kunstlinsenimplantation, Akkommodation und Entwicklung einer akkomodativen Intraokularlinse



Dr. med. Hanka Schneider, geb. 1965 in Schwerin, Medizinstudium in Rostock bis 1985 bis 1991, seit 1991 als Ärztin an der Universitätsaugenklinik Rostock tätig, 1996 Promotion zum Dr. med., Facharzt für Augenheilkunde seit 1996, seit 1997 Oberarzt an der Universitätsaugenklinik Rostock. Wissenschaftliche Arbeitsgebiete: Akkommodation und Entwicklung einer akkomodativen Intraokularlinse, konservative und operative Retinologie, Laser, Ophthalmoonkologie

KNOCHENERSATZMATERIAL - VON DER GRUNDLAGENFORSCHUNG ZUR KLINISCHEN ANWENDUNG

• Thomas Gerber und Volker Bienengraber

Durch Knochenbrüche, Tumore oder entzündliche Erkrankungen entstehen Knochen-defekte, deren Behandlung auch heute noch für Kieferchirurgen, Unfallchirurgen und Orthopäden eine große Herausforderung darstellen. Die Transplantation von Knochen ist nach der Applikation von Blutbestandteilen die zweithäufigste Transplantationsform beim Menschen. So wurden in den USA bereits 1993 jährlich 250000 Knochentransplantationen durchgeführt.

Das als "goldener Standard" bezeichnete Verfahren der Entnahme autologen Knochens von gesunden Skelettabschnitten, meist aus dem Hüftkamm, gilt noch immer für viele Indikationen als Standard für die Auffüllung der entstandenen Defekte. Der erforderliche Zweiteingriff zur Knochenentnahme stellt jedoch eine zusätzliche Belastung für die Patienten dar. Die Menge des körpereigenen Materials ist zudem begrenzt und reicht häufig nicht aus, die Knochendefekte aufzufüllen. Als Alternative zur Transplantation von körpereigenem Knochen wurde über viele Jahre tiefgefrorener körperfremder Knochen verpflanzt, der zum Beispiel bei Gelenkersatz-Operationen in größeren Mengen anfällt. Da jedoch lebensgefährliche virale Infektionskrankheiten wie Hepatitis C und AIDS zunehmen und mit dem fremden Knochen übertragen werden können, müssen Ärzte heute mit körperfremdem Material wesentlich kritischer umgehen, als dies in den 70er und 80er Jahren noch der Fall war. Auf Grund dieser Problematik wurde in den vergangenen Jahren die Suche nach geeigneten Knochenersatz-Materialien intensiviert.

Summary

Biomaterials are used to direct, supplement, or replace the function of living tissues. In medicine and dentistry, there is an increasing need for new biomaterials which can gain predictable and controlled tissue responses. Biomaterials serving as bone graft substitutes should initiate new bone formation, fast resorption and replacement by bone tissue. Furthermore, handling properties of an ideal biomaterial should meet different clinical requirements, therefore it can be easily applied into diverse tissue defects.

Compositional behaviour of calcium phosphate ceramics have been studied for several years, and the properties of calcium phosphate ceramics are well documented. The problem is that these ceramics are not resorbable, they influence the mechanical properties of the bone and are possible focus of an inflammation. The main mission of our work was to develop and to test novel biologically active composites based on sol-gel derived SiO₂-based ceramics, that are potential matrix materials for bioactive composites of calcium phosphates. The developed material has a high degree of porosity (50-80%). There are three kinds of pores. Pores in the range of nanometers give a loose texture of the crystalline parts of the material and characterise also the SiO₂ matrix.

Pores in the range of few µm make a perfect contact between tissue and material. Collagen bundles grow into these big pores. A third kind of pores in the range of 100-500 µm allow the ingrowth of blood vessels and therefore are very important for a fast biodegradation of the material. Göttingen mini pigs were used as test animals. A defect of 30 mm length and 15 mm width was created in the right lower jaw of each pig. These defects were completely filled with the graft material. In a first series after 5 weeks the animals were killed and cross-sections of the lower jaws were made for further investigation. A period of 8 months was chosen for a second series.

In this experimental studies our material have shown excellent bone forming and mineralizing properties. After 5 weeks the beginning of the biodegradation is demonstrated and after 8 months a biodegradation of nearly 100% of the material and a complete healing of the bone defect were shown.

Heute existieren eine Vielzahl unterschiedlicher Materialien auf dem Markt, um knöcherne Defekte aufzufüllen. Die Qualität dieser Substanzen ist sehr unterschiedlich; zumeist sind sie nur für begrenzte Indikationen einsetzbar.

Das ideale Knochenersatzmaterial, das in der Lage ist, den Defekt zu füllen, die knöcherne Heilung zu beschleunigen und synchron zur Knochenneubildung resorbiert wird, existierte jedoch – trotz jahrzehntelanger Forschungsaktivitäten – bisher nicht.

Zurzeit wird in vielen Laboratorien an der Entwicklung neuer, resorbierbarer Materialien, gearbeitet. Einerseits wird versucht durch die Kombination neuer und herkömmlicher Biomaterialien mit biologischen Wachstumsfaktoren die Knochenneubildung zu beschleunigen. Einen weiteren Ansatz stellt das "Tissue engineering" dar, bei dem außerhalb des Körpers mit körpereigenen Zellen neues transplantierbares Gewebe gezüchtet wird. Beide Verfahren sind derzeit noch recht teuer, so dass die ökonomischen Grundlagen zur breiten klinischen Anwendung noch nicht gegeben sind.

Als wesentliche Forderung für ein Knochenersatzmaterial steht seine Resorbierbarkeit. Knochen durchläuft kontinuierlich eine Phase eines Auf- und Abbaus, Remodeling genannt. Der Knochen kann sich dadurch veränderten Belastungen anpassen. Wird er stärker belastet, weil wir schwerer körperlich arbeiten oder mehr Sport treiben, wird er auch kräftiger. Wenn er weniger belastet wird, ist er schwächer entwickelt. Er ist so konstruiert, dass einwirkenden Kräfte möglichst gleichmäßig verteilt werden.

Ein Knochenersatzmaterial soll an diesem Remodeling teilnehmen und damit in einer gewissen Zeit (je nach Defektgröße 6-12 Monate) durch natürlichen Knochen ersetzt werden. Der Aufbau und Abbau des natürlichen Knochens erfolgt durch speziell differenzierte Knochenzellen, die Osteoblasten bzw. Osteoklasten. Das ideale Kno-

chenersatzmaterial soll ausschließlich durch Osteoklasten resorbiert werden, da hiermit die Biodegradation des Materials an die Knochenneubildung gekoppelt ist. Andere Resorptionsmechanismen erfolgen über eine resorptive Entzündung, die eine Knochengewebeneubildung hemmt.

Die Struktur des natürlichen Knochens diente uns als Vorbild für das Design eines Knochenersatzmaterials. Knochen ist physikalisch gesehen ein "Verbundmaterial" aus einem anorganischen, mineralischen Anteil und einem organischen Anteil (Kollagen).

Abbildung 1 zeigt eine typische Knochenstruktur in Transmissionselektronenmikroskop (TEM).



Abb. 1: TEM Aufnahme einer typischen Knochenstruktur.
TEM image of a typical bone structure

Das zugrunde liegenden Mineral ist biogenes Hydroxylapatit (HA), ein Calciumphosphat. Reines HA hat die Strukturformel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Biogenes HA weist dagegen einige Substitutionen auf. So finden sich Mg, F und Cl (< 1 wt %) gegen Ca substituiert und CO_3 -Gruppen anstelle von PO_4 -Gruppen (5,8 wt %). Die Kristallstruktur der Minerale ist hexagonal, wobei die Gitterparameter dem des synthetischen HA weitgehend entsprechen (Abweichungen in der 3. Dezimale im Angström-Bereich.) Die zwischen den Bindegewebe (Kollagen)-fasern angeordneten Minerale weisen eine ausgeprägte Plättchenform auf. Die mittleren Abmessungen betragen 45 nm x 30 nm x 3 nm. Elektronenmikroskopische Untersuchungen belegen, dass es sich um Einkristalle mit Baufehlern handelt, wahrscheinlich hervorgerufen durch die genannten Substitutionen. Der Kollagen-Mineral-Verbund hat folgende Mikrostruktur: Kollagenfasern (Fibrillen) ordnen sich entsprechend der äußeren Belastung zu parallelen Bündeln. Diese werden durch zwischen den Fibrillen angeordnete

HA-Kristalle mechanisch verstärkt. Die Plättchen liegen dabei flach auf den Fibrillen, wobei die kristallografische c-Achse parallel zur Fibrillenlängsachse orientiert ist. Der Ort der Anlagerung an die Fasern ist durch die hierarchische Struktur des Kollagens (Molekül – Prokollagen [Trippelhelix] – Mikrofibrille) bestimmt. Prokollagenmoleküle lagern sich parallel mit einer charakteristischen Versetzung zusammen. In Längsrichtung findet man 35 nm-Lücken zwischen den Prokollagenmolekülen. Letztlich ergibt sich eine Struktur mit einer 64 nm-Periode. Auf dieser Basis bilden sich durch orientiertes Zusammenlagern der Fibrillen mehr oder weniger komplizierte Strukturen. Die Lücke zwischen den Prokollagenmolekülen wird als Ort der primären Keimbildung angesehen.

chenbildender Strukturelemente wie Zellen, Fasern und Blutgefäßen darstellen. Darüber hinaus soll es möglichst noch osteoinduktiv wirksam sein, d.h. die Knochenbildung selbst anregen. Schließlich soll es durch natürliches Knochenremodelling resorbiert werden. Die Aufgabe haben wir gelöst, in dem ein Verbund aus SiO_2 und Calciumphosphat geschaffen wurde, der vom Nanometerbereich (10^9 Meter) bis in den Makrobereich hierarchische strukturiert ist. Wir haben ein Material entwickelt, das ein lockeres Kristallgefüge von Calciumphosphaten besitzt, d.h. die Kristallite sind nicht wie in einem Festkörper (Keramik) dicht zusammengefügt, sondern nur über einige Molekülgruppen miteinander verbunden (siehe Abb.2 und 3). Das Volumen, das im natürlichen Knochen vom Kollagen eingenommen wird, entspricht im Material den interkonnektierenden Poren im Nanometerbereich. Eine zweite Porengröße, ebenfalls interkonnektierend und im Bereich von einigen Mikrometern, ermöglicht ein Einwachsen von Kollagenfasern bei der Gewebekonstruktion. Diese Fasern sind Keimbildner für die einsetzende Biomaterialisierung, d.h. die Bildung des körpereigenen biologischen Apatits. Das Material enthält eine dritte interkonnektierende Porenkategorie, die der Knochenspongiosa nachempfunden ist, im Bereich von ca. 100 μm bis 1000 μm liegt und ein Einwachsen von Blutgefäßen ermöglicht. So erfolgen Resorption und Neubildung des Knochens nicht nur als Front vom gesunden Knochen ausgehend, sondern auch aus dem Inneren des gesamten Defektes heraus. Durch die Porenstruktur ist das entwickelte Material hervorragend geeignet, körpereigene Komponenten (z.B. Blutserum und



Abb. 2: TEM Aufnahme des Biomaterials mit einer lockeren Kristallgefüge. Die untere Bildkante beträgt 2 μm .
TEM image of the biomaterial with an open crystal structure (figure edge is 2 μm).

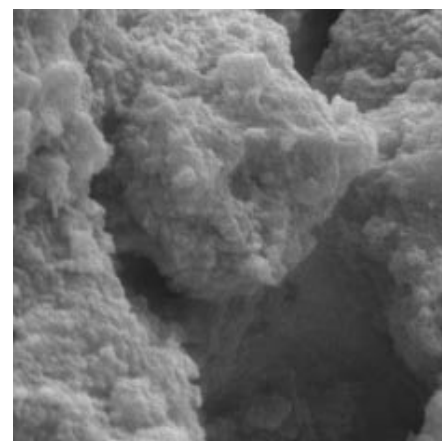


Abb. 3: REM Abbildung der interkonnektierenden Poren im μm Bereich.
SEM image of pore distribution in the μm range.



Abb. 4: Testung des Biomaterials im Tierversuch. Ein ca. 5 cm³ großer Defekt im Unterkiefer eines Miniaturschweines wurde mit dem Knochenersatzmaterial gefüllt wurde.

Testing of the biomaterial in animal. The defect of nearly 5 cm³ in the lower jaw of Goettingen mini pigs was completely filled with the grafting material.

Stammzelle oder körperfremde, osteoinduktive Wirkstoffe (z. B. Wachstumsfaktoren) aufzunehmen. So wird eine extreme Gewebefreundlichkeit und ein schnelles Einwachsen von Knochengewebe erreicht. Die Abbildung 4 zeigt das Material in einen Defekt eingesetzt. In die Poren dringt sofort Blut ein. Das lockere Kristallgefüge macht zudem eine Resorption des Biomaterials durch Osteoklasten möglich.

Als Calciumphosphat wird vorrangig ein Hydroxylapatit verwendet, das in der Kristallgröße dem biologischen Apatit angepasst ist. Eine zweite lösliche Calciumphosphatkomponente – β -Tricalciumphosphat oder Brushit – kann als lokaler Calcium- und Phosphatlieferant für die an den Kollagen-

fasern beginnende Biomineralisierung gewählt werden. Die löslichen Komponenten sollen in der Konzentration vorliegen, dass keine bzw. nur eine geringe resorptive Entzündung auftritt.

Ein positiver Einfluss von SiO₂ auf die Kollagen- und Knochenbildung wurde sowohl in der Zellkultur (In-vitro) als auch in Tierexperimenten (In-vivo) nachgewiesen. Silizium ist ein wichtiges Spurenelement bei der Bildung und Mineralisation der Knochen. Siliziummangel erzeugt bei Hühnern und Ratten im Tierexperiment einen defekten Knochenaufbau. Der positive Aspekt des SiO₂ bei der Knochenbildung wird durch das beschriebene Knochenersatzmaterial aufgegriffen, indem es in das lockere Kristallgefüge des Knochenersatzmaterials eingefügt wird. Es wird nanoporöses SiO₂ gewählt, um einerseits eine gute Löslichkeit und andererseits eine hohe innere Oberfläche zu realisieren.

Die Optimierung der Zusammensetzung und der Struktur des Biomaterials erfolgte im Anfangsstadium am Institut für Medizinische Biochemie durch in-vitro-Studien. Anhand von Osteoblastenkulturen (knochenbildende Zellen) wurden die optimalen Materialparameter herausgefunden. Anschließend wurde das Material im Tierversuch an 20 ausgewachsenen Göttinger Miniaturschweinen getestet. Die Knochendefekte überschritten die kritische Größe von 5 cm³; d.h. sie konnten nicht spontan ohne äußere Hilfe verknöchern. Sie wurden im Bereich des vorderen Unterkieferkörpers gesetzt und komplett mit dem

Knochenersatzmaterial gefüllt, wobei das Periost (Knochenhaut) erhalten wurde. Es wurden primär Kurzzeitexperimente mit 5 Wochen Dauer durchgeführt. Zudem erfolgten Langzeitexperimente mit 8 Monaten Dauer. Die Unterkiefer wurden morphologisch, histologisch, rasterelektronenmikroskopisch und mit Pulverdiffraktometrie untersucht. Parallel wurden Kontrolltiere mit unversorgten gleichgroßen Defekten beobachtet. Nach 5 Wochen war das Anfangsstadium der Knochenregeneration zu erfassen. Feingeweblich (histologisch) ist in den Makroporen des implantierten Materials neues Knochengewebe nachweisbar, wobei am Rand die Mineralisierung stärker ausgebildet ist. Das Gewebe ist fest mit den Mikroporen des Materials verbunden, wobei Kollagenfasern und knochenbildenden Zellen (Osteoblasten) in die Mikroporen einwachsen. Die folgenden histologischen Abbildungen sind repräsentativ für die gesamte Serie und dokumentieren eine sehr gute Knochenbildung. Das Biomaterial wird von jungem Knochen z.T. ummantelt und weist deutliche Resorptionszeichen auf. Das ursprünglich „runde“ Material hat Kanten und Ecken bekommen und zeigt Einbuchtungen (Abb.5 und 6), die typisch für Osteoklastenaktivitäten sind. Die großen Poren des Biomaterials erlauben zudem ein vom Rand beginnendes Einwachsen von Blutgefäßen, die nach 5 Wochen noch nicht den gesamten Defekt durchziehen. Im Inneren des Defekts finden sich noch Bereiche mit einer relativ starken resorptiven Entzündung. Hier ist die Kno-



Abb. 5: Ein demineralisiertes histologisches Präparat aus der Mitte des Defekts nach 5 Wochen. Eine durch Osteoklastenaktivität entstandene Einbuchtung (Pfeil) ist im Knochenersatzmaterial zu erkennen. Im unteren Bereich sind weitere Osteoklasten aktiv.

Demineralized histological cut from the middle of the defect after 5 weeks. A cave is shown which is developed by osteoclast activity. Osteoclasts are active at the base of the cave.

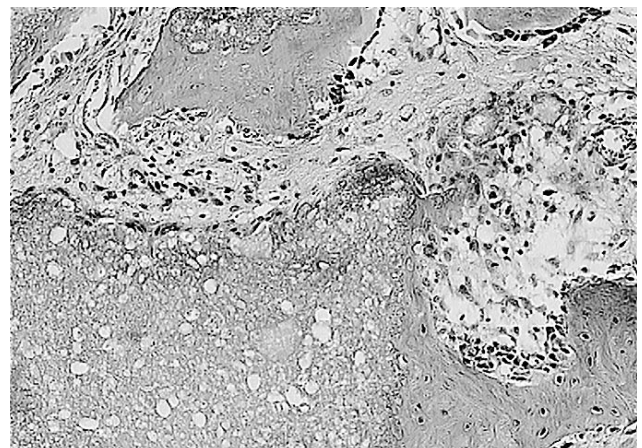


Abb. 6: Histologisches Präparat wie Abb. 5. Das neugebildete Knochengewebe unterliegt dem Remodelling. Es wird genauso durch Osteoklasten abgebaut wie das Biomaterial.

Histological cut like figure 5. The new bone as well as the biomaterial is involved in the bone remodelling. It is degraded by osteoclasts.

chenneubildung deutlich geringer. Es ist anzunehmen, dass die Löslichkeit des Biomaterialkomponente β -Tricalciumphosphat (β -TCP) hierbei von Bedeutung ist.

Aufnahmen im Rasterelektronenmikroskop (REM) bestätigen die histologischen Befunde eindrucksvoll. Im gesamten Defekt - auch zentral, wo die Knochenbildung noch nicht soweit vorangeschritten ist - sind die Mikroporen des Biomaterials vollständig von Kollagenfasern durchzogen, die wiederum deutlich eine Mineralisierung zeigen. Eine Kristallstrukturanalyse des Materials nach der Implantation zeigt, dass innerhalb von 5 Wochen ca. 50 % des β -TCP abgebaut wurde. Erstaunlich ist, dass sowohl in Regionen mit sehr guter Knochenbildung

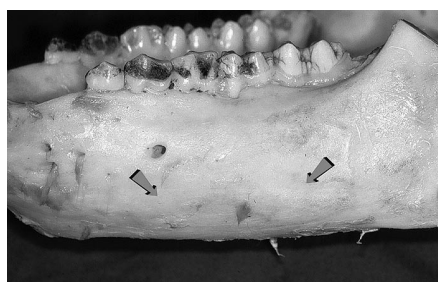


Abb. 7: Der klinisch verheilte Unterkiefer nach 8 Monaten. Die Pfeile zeigen das ehemalige Defektgebiet.

The lower jaw after 8 month of implantation. The area of the former defect is marked by arrows. The defect is clinically healed.

als auch in Regionen mit resorptiver Entzündung der gleiche Anteil an β -TCP gefunden wurde. Offensichtlich wirkt sich das Überangebot an gelösten Kalziumphosphaten nicht negativ aus, da es über die einwachsenden Blutgefäße abtransportiert wird. In der Kontrollgruppe ist ausschließlich ein randständiger Knochenanbau

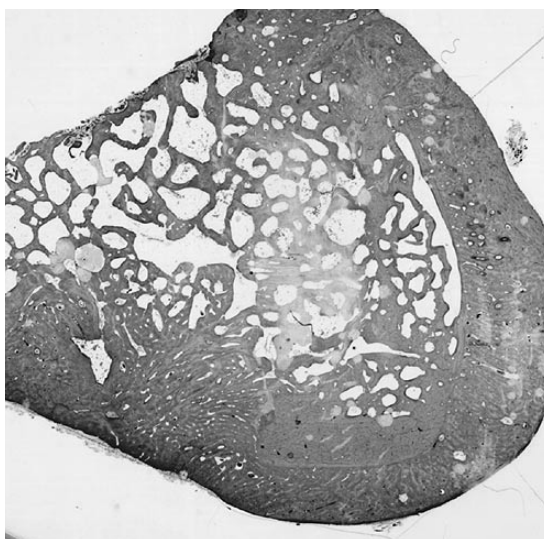
nachweisbar. Sägeschliffe, die nach der kritischen Punkt Methode getrocknet wurden, zeigen im REM eine bindegewebige Einkapselung des ungefüllten Defekts.

Die Auswertung des Langzeitierversuches nach 8 Monaten zeigte röntgenologisch und klinisch einen durchgebauten Knochen. Vom ursprünglichen Defekt war nichts mehr erkennbar (Abb. 7). Im REM zeigt sich ein regulärer trabekulärer Durchbau des Knochens im ehemaligen Defektbereich. Vorliegende histologische Befunde bestätigen dieses Ergebnis (Abb. 8). Zu erkennen sind vereinzelte Reste des Biomaterials; ihr Volumenanteil im ehemaligen Defektbereich betrug im Durchschnitt 3,5 %.

Somit ist das entwickelte, innovativ im Sol-Gel-Verfahren hergestellte Biomaterial auf Kalziumphosphatbasis als Knochenersatzmaterial geeignet. Dies kann durch das Fehlen einer entzündlichen Begleitreaktionen sowie einen deutlich gesteigerten Knochendurchbau im Defektbereich belegt werden. Schon nach vier Wochen ist eine beginnende Materialresorption nachzuweisen. Das entwickelte Material kann zudem mit einfachen Mitteln während der OP dem Knochendefekt angepasst werden. Durch die hohe Porosität von ca. 70 % kann das Material jedoch keine mechanischen Funktionen des Knochens übernehmen. Gegebenenfalls sind zusätzliche stabilisierende Osteosynthesen erforderlich. Das Material ist inzwischen zertifiziert und wird von einer Firma aus der Region – der DOT GmbH Rostock – hergestellt, die eine Ausgründung der Universität Rostock ist. Eine klinische Phase-I-Studie, an der das Material an 100 Patienten mit Kieferdekten angewandt wird, beginnt in Kürze. Die Anwendung an Röhrenknochen der Extremitäten wird der nächste Schritt sein.

Abb. 8: Histologischer Schnitt aus dem Gebiet des ehemaligen Defekts nach 8 Monaten. Es ist sehr gute Knochenbildung zu erkennen, wobei fast der gesamte alte Knochen abgebaut und neu aufgebaut wurde (Remodelling). Das Biomaterial wurde vollständig abgebaut.

Histological cut from the jawbone after 8 months. Nearly the whole old bone in the area of the defect is degraded and new bone formed. The biomaterial takes place in this remodelling and is totally degraded.



Die Autoren



Prof. Dr. Thomas Gerber, geb.

16.9.1954 in Schwerin, 1975 bis 1980 studierte er Physik an der Universität Rostock und schloß das Studium 1980 mit dem Diplom ab, 1983 erfolgte die Promotion, 1988 seine Habilitation, 1992 erhielt er die Professur für das Fachgebiet Physik disperser Systeme, gegenwärtig ist er Leiter der Arbeitsgruppe Nanostrukturierte Materialien



Prof. Dr. Dr. Volker Bienengräber

- 1960-67: Studium der Medizin und Zahnmedizin in Rostock

- Promotionen: 1966 (Medizin) und 1968 (Zahnmedizin) in Rostock

- 1968 bis 1983: Wissenschaftlicher Assistent, Facharzt und Oberarzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie in Rostock

- 1976 Habilitation

- 1983 Hochschuldozent

- 1995 apl. Professor, Leiter des Funktionsbereiches Experimentelle Forschung an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Universität Rostock

Kontaktadresse

Universität Rostock, Fachbereich Physik
Universitätsplatz 3, 18055 Rostock
gerber@physik1.uni-rostock.de
Tel.: 0381 498 1730
Fax: 0381 498 1726

TAUB – UND DOCH HÖREND

ZUR ENTWICKLUNG DES COCHLEA-IMPLANT IN ROSTOCK

Hans Wilhelm Pau

At present, cochlea implantation (CI) is the most adequate method for rehabilitation and integration of deaf children. If operation and speech-education is performed as early as possible (at least prior to school age), there is a good chance for achieving speech understanding without any additional help. For post-lingually deafened adults, the CI also provides good possibilities for rehabilitation.

Since 1995 about 60 patients – mostly children – were operated at the ENT-University-hospital of Rostock. Some older children successfully attend public schools already.

At present – together with Prof Lehnhardt, former head of ENT-University-hospital of Hanover, further research is done on different types of electrodes, which may widen the spectrum of CI even for patients with only partial hearing loss. A special electrode for intracochlear but extraluminal use is designed and tested.

Prof. Lehnhardt started his career in Rostock 1951 before moving to Berlin and finally Hanover. He became honorary doctor of Rostock University in November 2002.

Einem ertaubten Patienten fehlt die Möglichkeit, sich akustisch zu orientieren oder zu kommunizieren. Noch schlechter steht es für ein taub geborenes Kind: Es erlernt nicht den Hörvorgang, das Verstehen oder den natürlichen Spracherwerb: Es bleibt "taub – stumm".

Beide Patientengruppen können von einer "Hörprothese" profitieren: dem sogenannten Cochlea-Implant. Voraussetzung ist dabei beim taub geborenen Kind die frühzeitige Versorgung – bis etwa zum Schulalter, später ist das "Hören-Lernen", das "Verstehen-Lernen", das "Sprechen-Lernen" mit diesem Gerät nicht mehr möglich, da entsprechende Hirnbahnen nicht mehr ausreifen. Anders der ertaubte Erwachsene, der zuvor hören konnte: sein Hirn verbleibt "empfangsbereit".

Wie funktioniert ein Cochlea-Implant (CI)?

Das normale Ohr nimmt Schallwellen, Schwingungen, wahr: Das Trommelfell schwingt, vibriert, die Gehörknöchelchen, die Innenohrflüssigkeit, die "Hörzellen", die wegen bestimmter Sinneshaare "Haarzellen" genannt werden – vibrieren. Diese in der Innenohrflüssigkeit gelegenen Zellen wandeln nun, wenn sie durch Schwingungen angeregt werden, diese in elektrische Impulse um, die über den Hörnerven ans Gehirn weitergeleitet werden. Sind nun, wie beim ertaubten, die Haarzellen defekt, so werden keine

elektrischen Impulse erzeugt. (Abb. 1) Die faszinierende Idee beim Cochlea-Implant: Über in die Innenohrflüssigkeit eingebrachte Elektroden werden, völlig unabhängig von Haarzellen elektrische Impulse eingebracht – und damit der Hörnerv getäuscht. Er leitet diese Impulse an das Gehirn weiter, als ob sie von den Haarzellen her kämen: das Gehirn "hört". Die Kunst besteht natürlich auch darin, Umgebungslaute so elektrisch zu verschlüsseln, dass das Gehirn sie als Geräusche, Töne oder gar Sprache erkennt. Weltweit hat das Cochlea-Implant beim ertaubten oder taub Geborenen seinen Siegeszug angetreten, so auch in Rostock. Hier wurden in der Hals-Nasen-Ohren-Universitätsklinik erstmalig in Mecklenburg-Vorpommern diese Operationen durchgeführt. Mittlerweile sind fast 60 Patienten – meist Kinder – durch Prof. Pau erfolgreich versorgt worden. Dabei ist jedoch die Operation nur ein Teil zur Rehabilitation bzw. Integration dieser Tauben bzw. ertaubten. Ein weiterer – langwieriger – besteht in der Übungstherapie unter hörpädagogischer Anleitung, in der die Patienten lernen, die Geräusche ihrer Umgebung zu erkennen und letztlich Sprache zu verstehen.

Auch hier wurde – begünstigt durch die langbewährte Kooperation zwischen Universitätsklinik Rostock und Landesschule für Gehörlose in Güstrow eine Einrichtung geschaffen: das Cochlea-Implant-

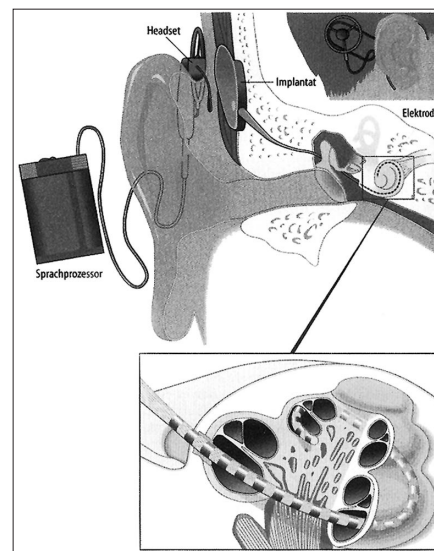


Abb.1 Schema des Cochlea Implantates : über das Mikrophon werden Geräusche aufgenommen, im Sprachprozessor in "hirntaugliche" Impulsfolgen übersetzt, über Induktionsschleifen an eine "Spule" im Schädel weitergegeben (durch die Haut!), von der aus die Impulse an Elektroden in der Gehörschnecke gelangen. Ziel ist es, den Hörnerven zu "täuschen" – er "glaubt", die Impulse kämen von den inneren Haarzellen.

Fig.1 Schematic of the Cochlea Implant. Sounds are picked up by a microphone, translated into electric impulses by a speech processor; transferred to a coil within the skull, from which the intracochlear electrodes are stimulated. The aim is to make the acoustic nerve "believe" that the impulses originate from the outer hair cells (OHC) of the cochlea.

Centrum (CIC) Mecklenburg-Vorpommern. Der jüngste mit einem Cochlea-Implant versorgte Patient in Rostock war unter einem Lebensjahr, der älteste Patient 67 Jahre alt. (Abb. 2)

Die Ergebnisse sind dabei gut: das Ziel, Sprache "frei" – ohne Verwendung sonstiger Hilfsmittel – verstehen zu können, wurde häufig erreicht, so dass vier ältere Kinder, die bereits das Schulalter erreicht haben, eine Regelschule an ihrem Heimatort besuchen können – ohne ständige hörpädagogische Begleitung.

Die Arbeit in Rostock wurde und wird unterstützt von einem der weltweit Erfahrensten auf dem Gebiet des Cochlea-Implants: von Prof. Dr. Dr. Lehnhardt, der auf deutschen Boden als "Vater des CI" gelten kann. Prof. Lehnhardt war HNO-Ordinarius an der MHH Hannover,



Abb. 2. Kinder aus dem Cochlear Implant Center Mecklenburg-Vorpommern (CIC MV) in Güstrow.

Fig. 2. Children from the Cochlear Implant Center Mecklenburg-Vorpommern (CIC MV) in Güstrow.

stammt aber aus Mecklenburg-Vorpommern und begann seine Ausbildung 1951 in Rostock, wo er unter Prof. Hesse Assistenz- und Oberarzt war, bevor er 1960 nach Berlin und später Hannover wechselte.

Aus der besonderen Zusammenarbeit zwischen dem Autor und Prof. Lehnhardt entstand auch die Zielsetzung, neue Elektroden und neue Anwendungen zu entwickeln. Ein derzeit weltweit aktueller Gedanke: Ist das CI nur bei völlig tauben Patienten sinnvoll oder kann es vielleicht auch Patienten helfen, deren Sprachgehör dadurch gestört ist, dass zum Beispiel nur die hohen Töne ausgefallen sind, während die tiefen noch "normal" wahrgenommen werden? Könnte man hier nicht vielleicht über ein CI die hohen Töne elektrisch "ersetzen", die tiefen aber ganz

normal hören?

Aber: Kann man auch davon ausgehen, dass das Restgehör dabei erhalten bleibt, zum Beispiel die für die Tieftonwahrnehmung verantwortlichen Haarzellen, wenn in das hoch empfindliche, zarte Innenohr eine Elektrode vorgeschoben wird? Wird nicht durch die Operation auch noch das Restgehör gefährdet?

Hier kommt eine Idee Prof. Lehnhardts zum Tragen: Kann man nicht eine Elektrode zwar in die knöcherne Gehörschnecke vorschieben, ohne jedoch das eigentliche sensible Innenohr zu eröffnen? Dem kommt entgegen, dass die Gehörschnecke mit ihren Windungen zwar im Knochen liegt (Abb. 3) jedoch durch eine dünne Hülle abgegrenzt ist. Die Frage ist nun, ob es gelingt, ein flaches Elektrodenträger so zwischen Knochen und

Hüllenmembran zu schieben, dass die flüssigkeitsgefüllten Innenohrräume nicht eröffnet werden. An der Rostocker HNO-Klinik wurde in Modellversuchen gezeigt, dass dieser Weg mit großer Wahrscheinlichkeit gangbar ist. Die weltweit erste "intracochleäre aber extraluminare" Elektrode ist damit in greifbare Nähe gerückt und somit die Möglichkeit, die Indikation für ein Cochlea-Implant erheblich auszuweiten.

Diese wissenschaftliche Zusammenarbeit mit Prof. Lehnhardt symbolisiert noch etwas anderes: Die "Rückkehr" eines Wissenschaftlers an seine erste Wirkstätte: die HNO-Klinik in Rostock. Dies war Ausdruck einer akademischen Feier am 1. November 2002 bei der Prof. Lehnhardt die Ehrendoktorwürde unserer Universität erhielt.

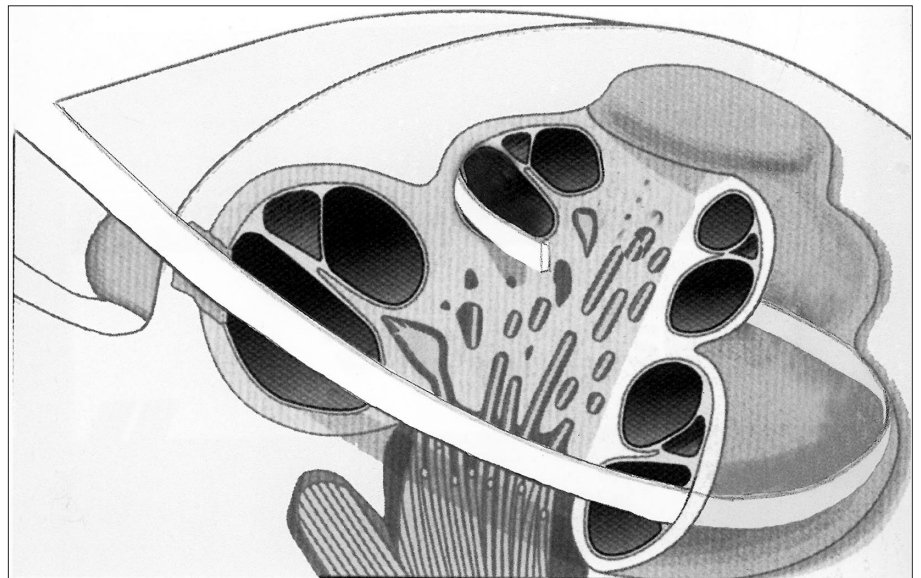


Abb. 3. Im Unterschied zur konventionellen Hörprothese liegt der neu entwickelte Elektrodenträger nicht in der Innenohrflüssigkeit, d.h., diese braucht bei der Neuentwicklung nicht eröffnet zu werden.

Fig. 3. In contrast to the conventional prothesis, the recently developed electrode carrier is not introduced into the delicate structures of the inner ear fluid spaces, but is still protected by a thin layer of endosteum.



Prof. Dr. med. Hans Wilhelm Pau, 1949 in Düsseldorf geboren, studierte in Düsseldorf, promovierte 1974. Sein hals-nasen-ohren-ärztlicher Werdegang begann 1975 in Bonn (Habilitation 1982) und wurde in Hamburg fortgesetzt. Hier arbeitete er seit 1987 als Professor und leitender Oberarzt der HNO-Klinik im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Seit Januar 1994 leitet Prof. Pau den Lehrstuhl in Rostock, ist seitdem als Direktor der „Otto Körner klinik“ (Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde) tätig. Er hält neben der Patientenbetreuung Lehrveranstaltungen ab, ist Mitglied von neun Fachgesellschaften, weist ein großes Publikations- und Vortragsverzeichnis national und international auf.

WALTER HALLSTEIN IN ROSTOCK

Nikolaus Werz

Zu den Wissenschaftlern, deren Bekanntheit sich mehr aus ihrem öffentlichen und politischen Wirken ergibt und weniger aus ihrem wissenschaftlichem Oeuvre, gehört sicherlich Walter Hallstein. Bekannt wird er vor allem durch die 1955 aufgestellte „Hallstein-Doktrin“, d.h. dem Alleinvertretungsanspruch der Bundesrepublik Deutschland, der 1957 im Fall Jugoslawiens erstmals zur Anwendung kam. Weitaus weniger bekannt sind vor allem in den neuen Bundesländern seine Leistungen und Beiträge zur europäischen Integration sowie insgesamt zur bundesdeutschen Außenpolitik in der Nachkriegszeit. In den 60er Jahren wurde er als Ergebnis seiner vielfältigen Tätigkeit ab 1958 als Präsident der Kommission der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft mehrfach im Europäischen Parlament als „Monsieur l'Europe“ und die ganze Kommission als „La Commission Hallstein“ bezeichnet. Nahezu unbekannt ist schließlich, daß er ab 1930 über zehn Jahre Juraprofessor an der Universität Rostock war. Leider ist die Personal- und Lehrstuhllakte im Universitätsarchiv Rostock (UAR) unvollständig, nachdem sie 1952 vom Staatssekretariat für Hochschulwesen der DDR angefordert wurde. Auch die Fakultätsberichte, die Unterlagen über die Fakultätssitzungen, die über die Dekanatswechsel und die Vertretung der juristischen Fakultät in den Universitätsgremien scheinen für die 1930er Jahre möglicherweise aufgrund des speziellen Interesses übergeordneter Stellen der DDR an Hallstein lückenhaft zu sein. Für die folgenden Ausführungen wurde deshalb u.a. Einsicht in den Hallstein Nachlass im Bundesarchiv Koblenz, in die Unterlagen über den Berufungsvorgang im Landeshauptarchiv Schwerin, die wenigen über Walter Hallstein beim Bundesbeauftragten für die Unterlagen des Staatssicherheitsdienstes der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik vorhandenen Dokumente und in das Politische Archiv des Auswärtigen Amtes genommen. Vorausgeschickt seien einige Daten zur Person: Walter Hallstein, dessen hundertster Geburtstag sich 2001 jährte, wird am

17. November 1901 in Mainz als Sohn eines Regierungsbaurats und „seiner Ehefrau Anna, geborene Geibel, evangelischen Bekenntnisses“, geboren. Nach dem Besuch humanistischer Gymnasien in Darmstadt und Mainz nimmt er Ostern 1920 das Studium der Rechts- und Staatswissenschaften an der Universität Bonn auf. 1921 studiert er in München, von 1921 bis 1923 in Berlin. Sowohl sein Referendariat als auch Assessorexamen schließt er mit dem Prädikat „Gut“ ab. 1925 promoviert er in Berlin mit dem Prädikat „magna cum laude“ und der Arbeit „Der Lebensversicherungsvertrag im Versailler Vertrag“.

Akademischer Werdegang und Ruf nach Rostock

Neben dem juristischen Vorbereitungsdienst war er seit Anfang 1925 Assistent der Juristischen Fakultät der Universität Berlin. Auf das Assessorexamen folgt der Posten eines stellvertretenden Amtsrichters in Berlin-Schöneberg. Ende 1927 läßt er sich aus dem Justizdienst beurlauben, um an dem von der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften eingerichteten Institut für ausländisches und internationales Privatrecht zu arbeiten. 1929/30 habilitiert er bei Prof. Martin Wolff mit „Studien zum italienischen Aktienrecht“.

Seine Habilitation hatte in Maschinenschrift bereits der Berufungskommission in Rostock vorgelegen. In der Vorschlagsliste der Fakultät vom 17. Juli 1930 heißt es dazu: „Hallsteins Arbeiten zeichnen sich durchweg durch Reife und Gediegenheit aus und beweisen, daß ein Gelehrter von Rang am Werke gewesen ist. Am tiefsten schürft seine Habilitationsschrift. Sie zeigt, daß er es versteht, die durch die modernen wirtschaftlichen Einrichtungen gebotenen Wertungen im Zusammenhang des ganzen juristischen Systems und der Dogmengeschichte zu sehen und darzustellen. Speziell in ihrer rechtsvergleichenden Richtung beweist sie, daß die Anschauung ausländischer Rechtsgestaltungen ihm die Möglichkeit gibt, zu vertieftem Verständnis des deutschen Rechts vorzudringen“. Auf der Konzilsitzung am 30. Juli



1930 wurde der Vorschlag einstimmig bei einer Stimmenthaltung angenommen.

Die Stellungnahme der Fakultät überzeugt auch in Schwerin. Am 9. August 1930 teilt ihm das Mecklenburg-Schwerinische Ministerium für Unterricht folgendes mit: „Das Ministerium gestattet sich, Ihnen zum 1. Oktober 1930 den durch die Berufung des Prof. Dr. Ulmer an die Universität Heidelberg freigewordenen Lehrstuhl für deutsches Recht an der Universität Rostock unter den nachstehenden Bedingungen anzutragen: Sie würden zunächst als außerordentlicher Professor berufen, während der Lehrstuhl wie bisher ein ordentlicher Lehrstuhl bleibt“. In einem Schreiben des Ministeriums vom 4. September 1930 wird dann, offenbar nach einem entsprechenden Antrag der Fakultät, Hallstein die Amtsbezeichnung als „ordentlicher Professor“ zugesichert, darüber hinaus Dienstbezüge mit Wohngeld von 8.592 RM, das sich im Zuge der Verhandlungen und durch Zuschläge auf rund 10.000 RM erhöhen sollte. Hallstein dürfte mit 28 Jahren damals wohl der jüngste Juraprofessor in Deutschland gewesen sein.

Hallstein zieht in die Stephanstrasse 15, wo er während der gesamten Rostocker Zeit wohnt. Die Mecklenburgische Industrie- und Handelskammer zu Rostock ernannt ihn bereits 1933 zum stellvertretenden Vorsitzenden.

Nach fast elfjähriger Tätigkeit in Rostock wechselt er 1941 nach Frankfurt; 1944 gerät er in Frankreich in nordamerikanische Gefangenschaft. Nach dem Krieg wird er Rektor der Universität Frankfurt.

Seine politische Karriere beginnt Hallstein im Juni 1950 als Leiter der deutschen Delegation bei der Schumann-Plan-Kon-

ferenz; im selben Jahr wird er als Staatssekretär mit außenpolitischen Aufgaben ins Bundeskanzleramt berufen. Von 1951 bis 1958 ist er Staatssekretär im Auswärtigen Amt. Während dieser Zeit übt Hallstein über ein Beratungs- und Vertrauensverhältnis zum Bundeskanzler Konrad Adenauer erheblichen Einfluß auf die Formulierung der Bonner Außenpolitik aus.

Zum eigentlichen Ziel seines politischen Wirkens wird die Einigung Europas, für die er sich insbesondere ab 1958 als Präsident der EWG-Kommission engagiert. Sein wichtigstes Buch trägt den Titel: „Der unvollendete Bundesstaat - Europäische Erfahrungen und Erkenntnisse“ und stammt aus dem Jahr 1969. Von 1969 bis 1972 ist er Abgeordneter des Bundestages für die CDU. Bei der Abstimmung über die Ostverträge soll sich Hallstein im Konflikt zwischen den „Falken“ und den „Tauben“ in der Fraktion für Stimmenthaltung eingesetzt und damit die Gesprächsfähigkeit der Partei gegenüber dem Osten erhalten haben. Am 29. März 1982 stirbt er in Stuttgart.

Tätigkeit an der Universität Rostock und Dekanat

Frühzeitig wird Walter Hallstein in der akademischen Selbstverwaltung aktiv. Rektor Schulze beruft ihn mit Brief vom 11. Mai 1934 „mit rückwirkender Kraft vom 1. April 1934 an bis zum 31. März 1935 zum Prodekan der Rechts- und Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät“. 1936 wird Walter Hallstein Dekan der Rechts- und Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät, er bleibt dies bis zum 9. Mai 1941. Der Dekan war weitgehend auf sich selbst angewiesen, denn 1933 hatte die Fakultät nur einen Fakultätsassistenten. Als besonderen persönlichen Verdienst Hallsteins wird sein Amtsnachfolger, Prof. Dr. Wilhelm Troitzsch, in einem Dankschreiben vom 10. Mai 1941 die „vollendete Vervollkommnung der Wirtschaftswissenschaftlichen Lehrstühle“ sowie die „Wiedereinrichtung der fast in Vergessenheit geratenen Fakultätskränzen“ hervorheben. Das Fakultätskränzchen gehöre nun „dem Verfassungsrecht der Fakultät“ an.

Die vorliegenden Unterlagen über sein Dekanat sind – aus den eingangs erwähnten Gründen – nicht sehr ergiebig. Zwischen den Zeilen ist jedoch herauszulesen, daß es hin und wieder zu gewissen Spannungen mit den Nationalsozialisten kam. 1938 lehnte Hallstein zweimal die Teilnahme an einem Schulungslehrgang des Nationalsozialistischen Rechtswahrerbundes ab. Die

Beanspruchungen während des Semesters ließen eine Teilnahme nicht zu.

In den Unterlagen des Hallstein-Nachlasses finden sich zahlreiche Nachfragen von nationalsozialistischer Seite: So wird z.B. die Logenzugehörigkeit abgefragt, binnen 24 Stunden müsse die Antwort erfolgen. Die Anfragen beziehen sich auch auf die Zahlungen für diverse Mitgliedschaften, die Hallstein offenbar nur zögerlich leistete. Mit Schreiben vom 24. Januar 1936 – mit dem Vermerk „Eilt!“ – wird „um baldgefl. Erledigung meines Schreibens vom 3. Januar 1936, G Nr. 4189/35, betr. Ausfüllung des Fragebogens zum Nachweis der arischen Abstammung“ gemahnt. Am 25. Januar 1936 übersendet Hallstein den Fragebogen und begründet die Verspätung damit, er habe die entsprechenden Unterlagen bereits im Herbst 1933 eingereicht. Tatsächlich hatte der Sachverständige für Rassenforschung beim Reichsministerium des Innern in Berlin mit Brief vom 26. Oktober 1933 dem Mecklenburg-Schwerinischen Ministerium für Unterricht bestätigt, daß „Herr Universitätsprofessor Dr. jur. Walther Peter Hallstein in Rostock arisch ist“.

Während seines Dekanats versucht Hallstein den Kontakt mit dem Ausland beizubehalten. In mehreren Briefen aus den Jahren 1935 und 1936 setzt er sich für den deutsch-französischen Professoren Austausch mit Lyon ein.

Auf der Grundlage der vorliegenden Materialien ist es schwierig, sich ein Bild von der wissenschaftlichen Tätigkeit Hallsteins in seiner Rostocker Zeit zu machen. Seine Forschungsschwerpunkte liegen in den 30er Jahren auf den Gebieten Deutsches Recht, Bürgerliches Recht, Handels- und Wirtschaftsrecht, Arbeitsrecht, Internationales Privatrecht, Rechtsvergleichung sowie Landesprivatrecht. Eine weitere Annäherung ergibt sich aus den in den Vorlesungsverzeichnissen angegebenen Lehrveranstaltungen. Teilweise lehrte Hallstein 12 Wochenstunden, erst während des Krieges geht die Stundenzahl zurück. Nach Berichten gilt Walter Hallstein sowohl in Rostock als auch später in Frankfurt als ein „Examen-Schreck“. Wer jedoch bei ihm mit der Note „Gut“ bestand, konnte sicher sein, dass er als Jurist alle Fegefeuer durchschritten hatte und die Tore für eine erfolgsversprechende Karriere geöffnet fand.

Gleich zu Beginn seiner Rostocker Zeit ist er an der Diskussion über die Universitätssatzung beteiligt. Zu dem Satzungsentwurf vom 11. Februar 1931 hat er handschriftliche Anmerkungen und Ergänzungen mit Schreibmaschine gemacht. Im Wintersemester 1934/35 verteidigt Hallstein

den Theologiestudenten Eugen Gerstenmaier, der im Sommer 1933 Vorsitzender der Theologischen Fachschaft in Rostock und Mitverfasser eines Briefes war, den 550 Studenten der Theologie unterschrieben, um die Absetzung des Reichsbischofs Müller zu erreichen. Dieser Brief und eine Auseinandersetzung mit dem Führer des Rostocker Tannenbergbundes brachten Gerstenmaier in Schwierigkeiten, zumal der Gauleiter der NSDAP nach einer Inhaftierung des Theologiestudenten ein Disziplinarverfahren der Universität verlangte.

Hallstein lässt sich dem Disziplinargericht der Universität als Richter zuteilen und präpariert Gerstenmaier erfolgreich für die Verhandlungen. Das Verfahren endete mit einem Freispruch. In den Erinnerungen von Gerstenmaier heißt es dazu: „Das Ergebnis hatte ich dem jungen Rostocker Ordinarius für Handelsrecht, Walter Hallstein, zu verdanken. Ich hatte ihn im Hause Brunstäd kennengelernt. Er galt als ungewöhnlich scharfsinniger Jurist, als hervorragender Unterhändler und als ein Mann, der mit dem Regime überhaupt nichts im Sinne habe. In dem Universitätsgericht spielte er eine große Rolle“.

Am 23. Januar 1939 hält Hallstein eine Aula-Rede mit dem Titel „Die Reichseinheit Großdeutschlands“. Es handelte sich um eine Veranstaltung zur Feier des Tages der Machtergreifung. Wegen Papiermangels ist dieser Vortrag nicht in der üblichen Reihe der „Universitäts-Reden“ veröffentlicht worden. Inhaltlich geht es um den Anschluß Österreichs und die sich daraus ergebenden Herausforderungen für das Recht. Der „Niederdeutsche Beobachter. Das Blatt des Reichsstatthalters und gauamtliche Zeitung der NSDAP, Zeitung des Staatsministeriums, der Landräte und Kommunalbehörden“ bittet mit Brief vom 13. Januar 1939 vorab um die Zusendung des Manuskriptes. Hallstein antwortet am 17. Januar 1939, er würde dem Wunsche gerne entsprechen, da er jedoch vorwiegend frei zu sprechen pflege, sei er noch nicht sicher, ob „ich Ihnen ein ausgearbeitetes Manuskript rechtzeitig überlassen kann“. Am 23. Januar übersendet er dann der Schriftleitung den gewünschten Vortrag.

Offenbar hat Hallstein während seiner Rostocker Zeit kein großes wissenschaftliches Werk verfasst. Das in der Festschrift zu seinem 65. Geburtstag enthaltene Verzeichnis der wissenschaftlichen Publikationen weist für den Zeitraum 1931 bis 1940 eine Monographie und sechs Aufsätze in Zeitschriften auf, später hat Hall-

stein mehr veröffentlicht.

Über das private Leben Hallsteins in Rostock ist wenig bekannt. Er verkehrte im Hause von Prof. Friedrich Brunstäd (1883-1944), der 1938 auf Betreiben des Reichsstatthalters und Gauleiters der NSDAP von Mecklenburg Friedrich Hildebrandt vom Amt des Dekans der Theologischen Fakultät der Universität Rostock entbunden wurde, nachdem er sich für die Wiedereinsetzung von Prof. Helmuth Schreiner (1893-1962), der 1937 mit 44 Jahren in den Ruhestand versetzt wurde, ausgesprochen hatte. Brunstäd, von 1930 bis 1931 Rektor der Universität Rostock, war Lehrer u.a. von Eugen Gerstenmaier und galt als Mittelpunkt des intellektuellen Lebens in Rostock.

1941 nimmt Hallstein einen Ruf auf den Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Handels-, Arbeits- und Wirtschaftsrecht, Rechtsvergleichung, Internationales Privatrecht und Rechtswissenschaft in Frankfurt an. Seine Professur in Rostock blieb nach dem Scheitern mehrerer Berufungslisten unbesetzt.

Hallsteins Beziehungen zu Rostock nach 1941

Auch nach seinem Weggang bleibt Hallstein in Kontakt mit Rostock. Dies geht aus dem Briefwechsel mit Kollegen hervor. Prof. Hellmuth Mayer, der zu seinen Freunden in Rostock gehörte, berichtet in einem Geburtstagsbrief vom 15. November 1941, daß nach einer Verordnung nun auch der Student einen Unterhaltszuschuss bekomme. Dadurch werde sich der „ganze Charakter des Studiums ändern. Die Zeiten der libertas academica sind endgültig vorbei“. Mayer hält Hallstein auch über die Entwicklung nach Kriegsende auf dem laufenden. Die Fakultät bestehe nach der „Denazifizierung“ nur noch aus „Mitteis und mir, einem Berliner Ministerialrat für Öffentliches Recht und zwei Volkswirten“. Zunehmend berichtet Mayer über die geistig beengten Verhältnisse in Rostock: „Unsere Sorgen sind anderer Art und hängen mit dem Mangel an europäischer Luft zusammen, was Du Dir einstweilen nicht vorstellen kannst“. 1947 wechselt Mayer nach Kiel.

Hallsteins private Bibliothek bleibt zunächst in der damaligen Seestadt. „Deine Bibliothek ruht noch unangetastet in unserem Keller“, schreibt ihm Annemarie Ritter Ende 1945, und sie fügt mit Blick auf die Lage in Rostock hinzu: „Sehr leiden wir unter der Abgeschlossenheit vom Westen“. Hallstein besucht die Familie,

die seine engsten Freunde in der Stadt gewesen sein dürften, im Sommer 1948.

Mit der Familie Ritter und deren Kindern steht Hallstein in regelmäßigen Briefkontakt. 1952 hat Hallstein offensichtlich die gesamte Familie Ritter, d.h. sechs Personen bei sich in einer Frankfurter Parterrewohnung aufgenommen. Der Haus- und Grundbesitzer-Verein schreibt ihm darauf einen Brief per Einschreiben, wo dies als ein „unangemessener Gebrauch des Mietraums bezeichnet“ wird. Hallstein antwortet am 3. November 1952, er bedürfe zur Aufnahme von Gästen in seiner Wohnung keinerlei Zustimmung. „Ebensowenig wird sich ein deutsches Gericht finden, das einen Mieter hindert Flüchtlinge aus der sowjetischen Zone, die noch keine endgültige Unterkunft gefunden haben, bei sich aufzunehmen. Ich glaube, Sie tun gut daran, Ihrem Mitglied seine Vorstellungen auszureden“.

Ab 1945 erhält Hallstein auch aus einem anderen Grund Post von ehemaligen Kollegen. Da er während der nordamerikanischen Kriegsgefangenschaft und bei späteren Aufenthalten ausgezeichnete Kontakte in die USA entwickelt und aufgrund seiner Position ein einflussreicher Mann geworden ist, wenden sich Kollegen mit der Bitte um Gutachten an ihn. So verfasst Hallstein am 1. Juli 1946 eine Erklärung für Prof. Heinz Maybaum, in der er bestätigt, daß dieser in allen Gesprächen „mit völliger Entschiedenheit gegen die nationalsozialistische Politik Stellung genommen habe“.

Neben dem privaten Briefverkehr führt Hallstein eine schriftliche Diskussion mit Gottfried Grünberg, Volksbildungsminister in Mecklenburg-Vorpommern von 1946 bis 1950, der ihm am 10. Februar 1948 einen Brief in Reaktion auf den Artikel zur Entwicklung der Hochschulen geschrieben hatte. Grünberg trat für eine Wissenschaft im Dienste des Volkes ein, die sich an der Arbeit orientieren solle. Hallstein antwortet am 3. Februar 1948, die Verantwortung der Wissenschaft liege darin, „dass sie ihre Arbeit völlig im Geiste der Wahrhaftigkeit leisten und sich keiner Zweckmäßigkeit unterordnen (dürfe), die sie davon abbringen könne“. Grünberg antwortet am 31. März 1948, Zweckmäßigkeit und Wahrhaftigkeit bildeten keine Gegensätze: „Es gibt keine Zweckmäßigkeiten ohne Wahrheit. Was man in der Nazizeit Zweckmäßigkeiten nannte, waren die Interessen der kleinen herrschenden Schicht der nazistischen

Kriegstreiber. Da es diese bei uns nicht mehr gibt, ist eine Einschränkung der Wahrhaftigkeit durch sogen. ‚Zweckmäßigkeit‘ ausgeschlossen“. Letztlich bilde das Verhältnis Wissenschaft und Volk stets eine Einheit, so Grünberg, der später Generalsekretär der Gesellschaft für Deutsch-Sowjetische Freundschaft der DDR und Militärattaché der Botschaft der DDR in Moskau wurde.

Zum Hallstein-Bild in der DDR

Neben Konrad Adenauer zählte Walter Hallstein wegen der nach ihm benannten Doktrin zu den größten Gegnern des SED-Regimes und galt als „Kanzlerknappe“. Er gehörte „zu den maßgebendsten Exponenten des westdeutschen Imperialismus in Politik und Wirtschaft“, schrieb das Neue Deutschland am 22. Januar 1968 und bezeichnete einen von Hallstein vorgestellten „Entwurf für Europa“ als ein „Expansionsprogramm unter westdeutscher Vorherrschaft“. Hallstein galt als „Prophet der nach ihm benannten Alleinvertretungsanmaßung“. In dem mit G.H. unterzeichneten Kommentar heißt es weiter: „Säßen in der Bonner Regierung verantwortungsbewusste Männer, dann würde dieser Hallstein nicht Kriegsbrandstifterreden halten können, sondern sich in einer Kaltwasserheilanstalt befinden“.

In einem Artikel der Ostsee-Zeitung vom 11. November 1964 mit dem Titel „Das Ende der (Hall)-Steinzeit“ heißt es im Beigleittext zu einem Bild des Pfeife rauchenden Hallstein: „Hinter der Maske dieses Biedermanns verbirgt sich Walter Hallstein, Schöpfer der längst bankrotten Hallstein-Doktrin, einst treuer Parteigänger Hitlers, dann Vertrauter Adenauers, und heute Präsident der ‚Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft‘“. Im Text heißt es weiter: „Die Herren am Rhein wollen die DDR kassieren, leugnen jedoch gleichzeitig deren Vorhandensein“. Die „rheinischen Separatisten“ hätten mit „der Spaltung selbst den massivsten Sperrriegel gegen ihre Revanche-Politik im Osten geschaffen – nämlich die Deutsche Demokratische Republik“. Mit den diplomatischen und anderen staatlichen Beziehungen zu über 50 Staaten sei diese Politik jedoch praktisch bankrott.

Im Rahmen eines Artikels über eine „Gedenkfeier zum 550jährigen Bestehen der Rostocker Universität“ am 17. Mai 1969 in Kiel wird über die damalige Festrede Hallsteins berichtet. Hallstein wird als „ehemaliger ordentlicher Professor, der während der Nazizeit an der Rostocker

Universität kapitalistisches Privat- und Gesellschaftsrecht lehrte“ erwähnt. Und weiter: „Der ehemalige Bonner Staatssekretär ist der personifizierte Alleinvertretungsanspruch. Wenn diese Leute das Wort ‚deutsch‘ in den Mund nehmen, meinen sie in Wirklichkeit die Herrschaft des Monopolkapitals und der Großgrundbesitzer“. Tatsächlich habe die Universität jedoch noch nie eine solche Blütezeit erlebt, „wie im 550. Jahr nach ihrer Gründung. Dies drückt sich weniger darin aus, daß zu Hallsteins Rostocker Zeiten nur 850 Studenten eingeschrieben waren im Gegensatz zu 5000 Direkt- und Fernstudenten heute, sondern vor allem im Ziel und Inhalt der Lehr- und Forschungstätigkeit, nämlich die Wissenschaft noch besser und zum Nutzen der gesamten Gesellschaft einzusetzen“.

Fazit und Ausblick

Auch nach der Lektüre zahlreicher Briefe vor allem an Walter Hallstein gewinnt seine Figur nur schwache Konturen. Tagebücher oder andere persönliche Äußerungen hat er offenbar nicht hinterlassen. Sein Nachlaß eröffnet eigentlich keinen weiteren Einblick auf seine Person. Wahrscheinlich haben wir es hier mit einem klassischen Beamten zu tun, der sich stets unter Kontrolle hat und penibel darauf achtet, öffentliche und private Angelegenheiten nicht zu vermischen.

Mitarbeiter schildern ihn als arbeitsversessen, von einer höflichen Unnahbarkeit und als „ein Wesen ohne Launen“. Sein ungeheures Fach- und Detailwissen wurde in den Sitzungen der EWG-Kommission geschätzt und gefürchtet. „Walter Hallstein sei nicht ein typischer Deutscher, sondern ein typischer Professor“, mit einer Vorliebe dafür, alle Dokumente mit dem Bleistift zu korrigieren. Das von Hallstein „immer wieder zitierte Wort von der Temperatur des Zimmers, die um einige Grade sinken müsse, wenn ein Jurist den Raum betrete“, kann einen Eindruck von seinem Selbstbild vermitteln. „Hatte Hallstein eigentlich keine Freunde“, diese Frage stellt Lothar Lahn, sein ehemaliger persönlicher Referent, in einem Beitrag über dessen Tätigkeit als Staatssekretär. Lahn war nicht bekannt, dass sich Hallstein auch nur mit einem einzigen seiner langjährigen Mitarbeiter „geduzt“ habe. Hans-Peter Schwarz charakterisiert ihn anlässlich seines Ausscheidens aus dem Auswärtigen Amt folgendermaßen: „Mit Hallstein entfernt sich eine weitere wichtige Figur der frühen und mittleren Kanzlerjahre aus der unmittelbaren Umgebung

Adenauers. Daß Hallsteins kompromißloses Bestehen auf logischen, in sich widerspruchsfreien Positionen ihren Preis hat, weiß Adenauer genau. Die harte Verknüpfung des Alleinvertretungsanspruchs mit der Bereitschaft zum Abbruch der diplomatischen Beziehungen ist ein Beispiel dafür. Kein Wunder, daß die Presse seit 1958 von ‚Hallstein-Doktrin‘ spricht und den Staatssekretär als Beispielfall für doktrinaire und rein juristische Betrachtungsweise stigmatisiert“. Die Beziehungen zu der Familie Ritter und andere Briefe sind geeignet, dieses Bild eines harten Politikers für den privaten Bereich zu korrigieren bzw. zu ergänzen.

Der 100. Geburtstag von Hallstein bildete den Anlass für Symposien in Frankfurt und Berlin im November 2001. An der Humboldt Universität in Berlin, wo sich Hallstein nur kurze Zeit aufhielt, hat man ein Walter Hallstein-Institut für Europäisches Verfassungsrecht eingerichtet. Dagegen ist noch heute in Mecklenburg-Vorpommern und in der Hansestadt kaum bekannt, daß Hallstein über zehn Jahre an der Universität Rostock gelehrt hat. Dazu beigetragen hat sicherlich, daß die Juristische Fakultät 1950 geschlossen und Hallstein in der DDR zur Unperson wurde. Aber auch in einigen Darstellungen zur deutschen Außenpolitik kommt er lediglich als Begründer der Hallstein-Doktrin vor. In Vergessenheit gerät, dass er ein Vorreiter des Europa-Gedankens war, schon 1961 erhielt er den renommierten Aachener Karlspreis. Sein Bild im Ausland scheint fast positiver zu sein als jenes, das in Deutschland vorherrscht.

Aus den Unterlagen geht nicht hervor, daß Hallstein aufgrund seiner Tätigkeiten während des Dritten Reiches ein Fehlverhalten vorgehalten werden könnte. Mit Blick auf Europa und bei der deutschen Außenpolitik war er ein Vorreiter. Er selbst hat Rostock und seiner ersten Universität gegenüber stets ein interessiertes Verhalten an den Tag gelegt. Aus den Papieren in seiner Universitätsakte entsteht der Eindruck, daß er nach 1945 regelmäßig Sonderdrucke bzw. sogar Manuskripte an die Universität Rostock geschickt hat. Von daher wäre es angezeigt, auch für die Rostocker Zeit mit einer Revision des Hallstein-Zerrbildes zu beginnen.

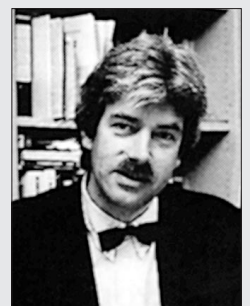
(Eine ausführliche Fassung mit Fußnoten erscheint in Mecklenburgische Jahrbücher 2002.)

Zusammenfassung

Der Aufsatz beschreibt die Zeit von Walter Hallstein (1901-82) als Juraprofes-

sor an der Universität Rostock von 1930 bis 1941. Hallstein ist in der deutschen Öffentlichkeit besonders durch die mit seinem Namen verbundene "Hallstein-Doktrin" (1955) bekannt geworden. Ihr zufolge wurde die Aufnahme oder Unterhaltung diplomatischer Beziehungen mit der DDR von der Bundesrepublik aufgrund eines Alleinvertretungsanspruchs für das gesamte deutsche Volk als unfreundlicher Akt betrachtet und in der Regel mit dem Abbruch diplomatischer Beziehungen beantwortet. Sie wurde 1972 aufgegeben.

Dagegen gilt Hallstein im Ausland nach seiner Tätigkeit als Präsident der Kommission der EWG (1958-67) und als Präsident der Europäischen Bewegung (1968-74) als ein Vorreiter der Europäischen Einigung. Der Beitrag schildert seine Tätigkeit an der Universität Rostock, skizziert die schwierige Materiallage zu seiner Person und stellt abschließend die Frage, ob der 100. Geburtstag von Hallstein im Jahr 2001 nicht Anlass für eine Revision des durch den Kalten Krieg belasteten Hallstein-Bildes in Deutschland sein könnte.



Prof. Dr. Nikolaus Werz, geb. 1952 in Bonn; 1971 argentinisches und deutsches Abitur in Buenos Aires. Studium der Germanistik, Geschichte und Wissenschaftlichen Politik an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.. 1977 Erstes Staatsexamen. 1980-81 wissenschaftlicher Mitarbeiter am CENDES, Caracas. 1983 Dr. phil., 1991 Habilitation für das Fach Wissenschaftliche Politik. Seit 1994 Lehrstuhl für Vergleichende Regierungslehre an der Universität Rostock. 1996-97 Dekan der Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Fakultät.

Kontaktadresse:

Universität Rostock, Institut für Politik- und Verwaltungswissenschaften, 18051 Rostock
Tel.: 0381/498-4444. Fax 4984445,
e-mail: nikolaus.werz@wisofak.uni-rostock.de, <http://www.wiwi.uni-rostock.de/~polreg/>

POLYMERBETON - EIN INNOVATIVER KONSTRUKTIONSBAUSTOFF

Prof. Dr.-Ing. Ulrich Diedrichs • Dr.-Ing. Gesa Haroske • Prof. Dr.-Ing. habil Wolfgang Krüger • Dr.-Ing. Olaf Mertzsch

Polymerbeton – ein innovativer Konstruktionsbaustoff

The following presentation illustrates the results of the building materials' examination as well as the static-constructive examination for developing a new kind of plate element made of polymeric concrete. The paper in question is resulting from teamwork of the faculty of civil engineering of Rostock University in co-operation with the centre for mineral castibles, Neubukow / Rostock-Laage. The building materials' examination aimed at the specific-value-oriented analysis of the building material polymeric concrete. The examination process included the optimising of the mix of a polymeric binding agent with a mineral component as well as the calculation of mechanic, temperature-sensitive specific values of steady concrete. Regarding the static-constructive examinations the carrying characteristics of plate stripes were examined under short time and continuous load. The resulting findings generated the basis for developing the verification concept. The result is a 3,5 cm thick, constantly resistant, surface-ready and economic balcony base-plate.

1 Einführung

Der Werkstoff Polymerbeton wird für ein breites Spektrum von Anwendungsmöglichkeiten seit mehr als 25 Jahren produziert. Für die innovative Entwicklung und Bemessung konstruktiver, dünnwandiger, oberflächenfertiger Plattenelemente war es jedoch erforderlich, das Materialverhalten dieses Werkstoffes eingehend zu erforschen und Bemessungsmodelle zu entwickeln. Die umfangreichen Arbeiten dazu wurden am Fachbereich Bauingenieurwesen der Universität Rostock in Zusammenarbeit mit dem Mineralgusszentrum Neubukow/Rostock-Laage durchgeführt und durch das Wirtschaftsministerium des Landes Mecklenburg-Vorpommern im Rahmen des Landesaufbauprogramms Technologie- und Innovationsförderung (TIF) finanziell unterstützt. Nach der Entwicklung der 3,5 cm dicken dauerbeständigen freitragenden Balkonbodenplatten, die auf einer Rahmenunterkonstruktion aufliegen, wurden durch zusätzliche Untersuchungen auch die notwendigen Voraussetzungen für die Erreichung landes- und bundesweiter bautechnischer Zulassungen dieser Fertigteil-elemente geschaffen. Nachfolgend werden die baustofflichen und statisch-konstruktiven Aspekte dieses Forschungsprojektes näher erläutert.

2 Baustoffliche Aspekte

2.1 Ausgangskomponenten und Eigenschaften des noch nicht erhärteten Reaktionsharzbetons

Das zu verwendende Harzsystem besteht aus einem vorbeschleunigten Methacrylat (PMMA-Harz) und einem Härter. Es hat

eine geringe Schrumpfnegung und eine hohe Expositionsstabilität. Seine wasserähnliche Viskosität sichert einen geringen Bindemittelanspruch.

Durch den Einsatz eines sehr hohlraumarmen Zuschlagstoffgemenges aus Quarzsanden und Quarzkiesen mit einem Größtkorn von 8 mm sowie kalzitischem Mehlkorn werden der Methacrylatanteil, die Reaktionstemperatur und die Gefügespannungen gering gehalten. Die während des Aushärtens gemessenen Höchsttemperaturen betrugen in Plattenmitte maximal 37,5°C, wobei maximale Dehnungen von 5 µm/m auftraten (s. auch Bild 1).

Die Eigenschaften von Polymerbeton lassen sich durch Variation seiner Zusammensetzung sehr variabel an die jeweiligen Erfordernisse anpassen. Vorteilhaft

sind die geringe Dichte bei hohen Druck- und Biegefestigkeiten, geringe Wasseraufnahmefähigkeit, chemische Beständigkeit, Umweltverträglichkeit, Schwerentflammbarkeit, gute Witterungsbeständigkeit und hohe Schwingungsdämpfung.

2.2 Eigenschaften des erhärteten Betons

Die Festbetonuntersuchungen wurden hauptsächlich in Anlehnung an die DIN 51290 sowie DIN 1048 durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse zu den Eigenschaften Spaltzugfestigkeit, Druckfestigkeit, Biegezugfestigkeit und Elastizitätsmodul sind vergleichsweise zu einem Normalbeton B 35 im Bild 2 dargestellt.

Temperaturverhalten

Das Material reagiert aufgrund des thermoplastischen Bindemittels sensibel auf Temperaturveränderungen. Für den Nachweis der Gebrauchstauglichkeit wurden Untersuchungen an gesondert hergestellten Prismen in Anlehnung an die DIN 1048 nach EN 196/1 im Temperaturbereich zwischen -20°C und 80°C in Stufen von 20°C vorgenommen. Die Wärmedehnung α_T wurde an Prismen nach EN 196/1 ermittelt. Der Wärmeausdehnungskoeffizient beträgt 17,7 µm/(m.K). Das Verhalten der Werkstoffe bei niedrigen und hohen Temperaturen und die für die Bemessung der Platten anzusetzenden Festbetoneigenschaften werden nachfolgend näher diskutiert.

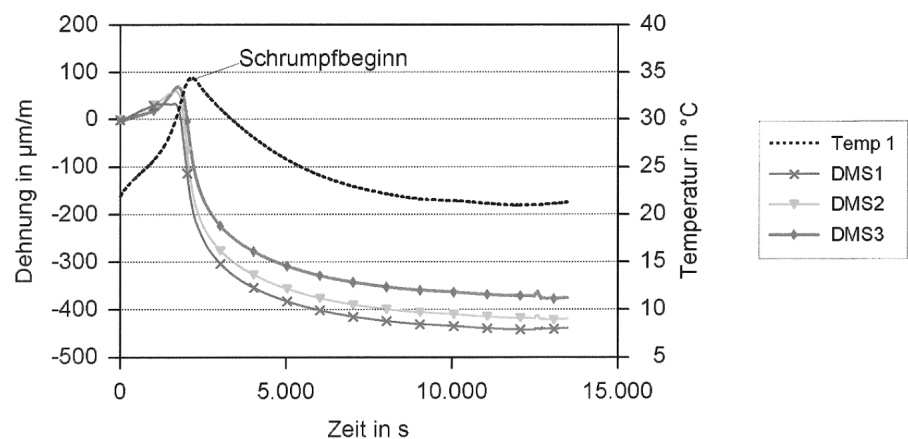


Bild 1: Temperaturentwicklung und zu-gehörige Dehnungen in Plattenmitte während des Aushärtens

Figure 1: The development of temperature and belonging strain in the centre of the plate during hardening

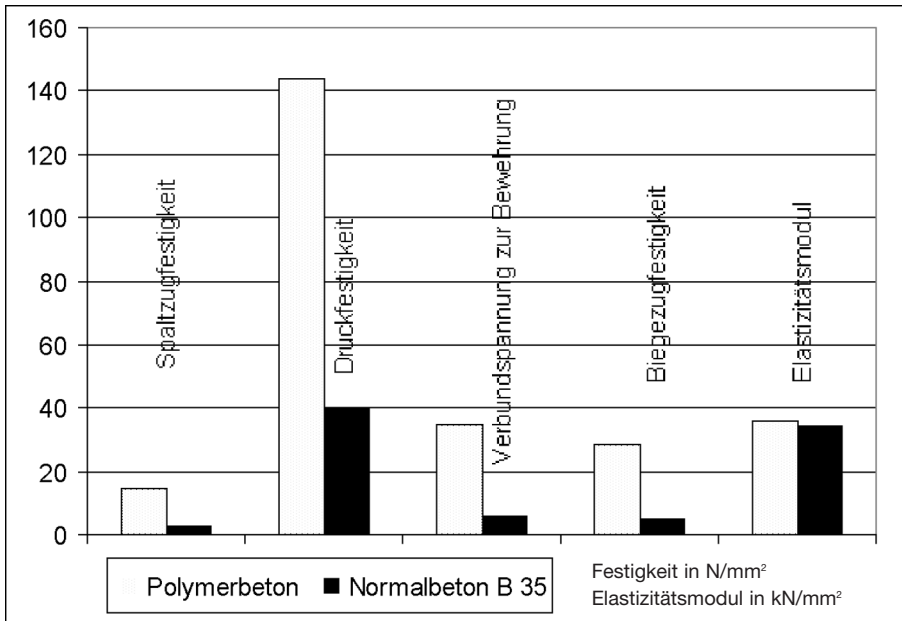


Bild 2: Eigenschaften von Polymerbeton und Normalbeton
Figure 2: Properties of polymere concrete and normal concrete

Druckfestigkeit, Biegezugfestigkeit, Elastizitätsmodul

Tendenziell ist ein Absinken der Druck- und der Biegezugfestigkeit sowie des Elastizitätsmoduls mit steigender Temperatur festzustellen (vgl. Bild 3). So reduzieren sich die bei 20°C gemessenen mittleren Werte mit der Erhöhung der Prüftemperatur auf 60°C, welche etwa der Maximaltemperatur bei starker Sonneneinstrahlung im Freien entspricht, auf 70%

bis 80% der Ausgangswerte. Bei 80°C sinken die Festigkeiten auf etwa 60% der bei Ausgangstemperatur gemessenen Werte. Bei -20°C liegen die Werte etwa 5% über dem Wert bei Raumtemperatur. Das Material verfestigt sich demnach unter Einwirkung tiefer Temperaturen. Insgesamt ist festzustellen, dass die Polymerbetonplatten zwischen -20°C und 60°C uneingeschränkt als gebrauchstauglich eingesetzt werden können.

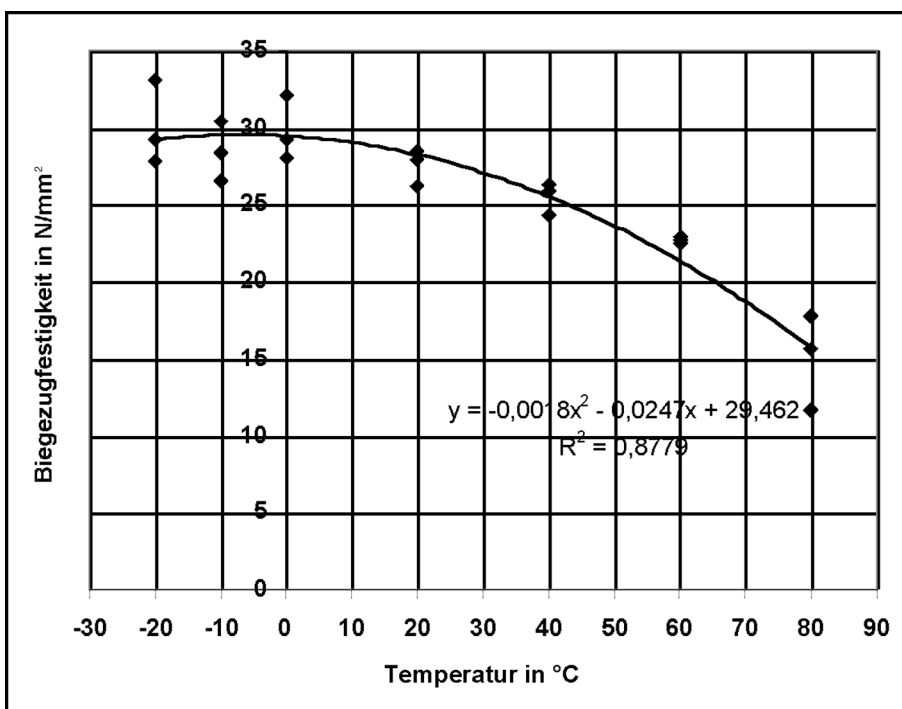


Bild 3: Temperaturabhängigkeit der Biegezugfestigkeit von Polymerbeton
Figure 3: Bendingtensile strength of polymere concrete versus temperature

Schlagzähigkeit

Die Schlagzähigkeit des Polymerbetons wurde an prismatischen Proben bei Temperaturen zwischen -37°C und 75°C ermittelt. Bei 20°C beträgt sie 1,2 kJ/m² und steigt mit der Temperatur an. Vergleichsuntersuchungen an Betonprismen ergaben bei 20°C Schlagzähigkeiten von nur 0,26 kJ/m², womit diese deutlich unter der des Polymerbetons liegt.

Brandverhalten

Die Polymerbetonplatten konnten nach entsprechenden Prüfungen in der vorhandenen Zusammensetzung als schwerentflammbar in die Baustoffklasse B1 nach DIN 4102-1 eingeordnet werden.

Verschleißverhalten

Das Verschleißverhalten von Polymerbeton wurde mit dem Schleifverschleißverfahren nach Böhme DIN 52108 und mit dem nicht standardisierten, aber erosive Beanspruchungen wirklichkeitsnah simulierenden Prüfverfahren nach Bania untersucht. Das Material erzielte im Vergleich mit anderen Normal- und Sonderbetonen wie hochfester Beton, Faserbeton und mit den in der Betoninstandsetzung eingesetzten Spezialmörteln die besten Ergebnisse. Es wird als sehr hoch verschleißbeständig eingestuft. Der Polymerbeton empfiehlt sich beispielhaft bei hydroabrasiver Beanspruchung für den Einsatz und die Sanierung an exponierten Wasserbauwerken (Wehre, Umleitstollen).

2.3 Bewehrung der Balkonbodenplatten Trag- und Verteilerbewehrung

Das Tragverhalten bewehrter und über 1,50 m gespannter Plattenelemente wurde in orientierenden Vorversuchen mit verschiedenartigen Bewehrungsmaterialien (glatte und profilierte Beton- und Edelstahl, Betonstahlmatten, Glasfaser- und Kunststofffasermatten) getestet. Als bisher optimal hat sich erwiesen, die Tragbewehrung aus profiliertem Edelstahl mit einem Durchmesser von 8 mm in Haupttragrichtung und die Verteilerbewehrung mit ø 4 mm senkrecht zur Haupttragrichtung anzuordnen.

Verbundverhalten

Der gesicherte Haftverbund zwischen dem Polymerbeton und der Bewehrung stellt eine Grundvoraussetzung für den Einsatz als tragende Platten dar. Die Probekörper mit gerippten Edelstählen (Tragbewehrung) erreichten Verbundspannungen von 35,5 N/mm². Diese überschreiten damit die reine Biegezugfestigkeit des Polymerbetons.

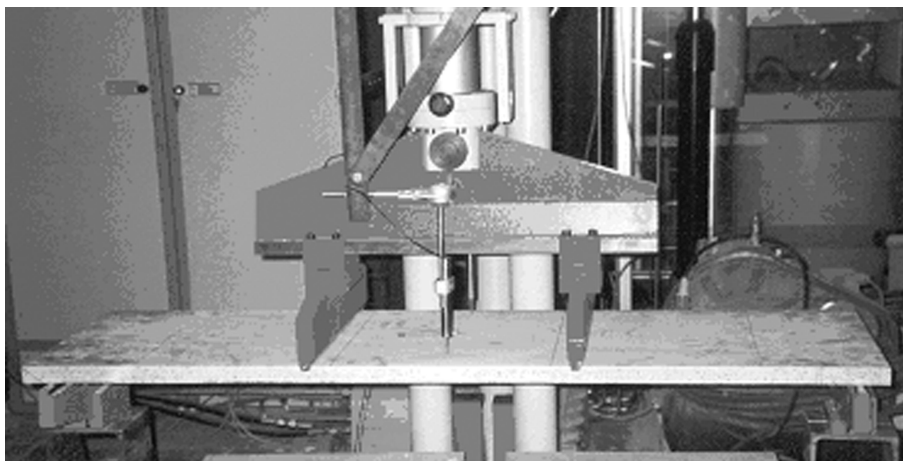


Bild 4: Versuchsdurchführung
Figure 4: Realisation of the test

		m_{Riss} in kNm/m	m_{Bruch} in kNm/m
Mittelwert	X	4,24	7,36
Standardabweichung	s_m	0,35	0,60
Variationskoeffizient	v	0,083	0,082
Quantilfaktor	k	1,711	1,714
5%-Quantilwert	$X_{5\%}$	3,65	6,33

Tabelle 1: Zusammenstellung der Versuchsergebnisse
table 1: Set of the test result

3 Ergebnisse von Bauteilversuchen

3.1 Tragfähigkeitsuntersuchungen

Das Versuchsprogramm umfasste insgesamt 45 frei aufliegende Platten mit einer Stützweite von etwa 140 cm und einer Breite von 45 cm. Die zu untersuchenden Platten wurden im Mineralgusszentrum GmbH Neubukow hergestellt und nach dem Erhärten des Bindemittels angeliefert. Die Lagerung und Prüfung erfolgte unter Laborbedingungen bei etwa 20 °C Lufttemperatur und 65 % relativer Luftfeuchte. Zwei Platten wurden auf eine Temperatur von 60 °C erwärmt und anschließend unter Laborbedingungen geprüft. Die Versuchsdurchführung zeigt Bild 4. Die Mittelwerte und Quantilwerte der Riss- und Bruchmomente sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

3.2 Zusammenhang zwischen Bauteilgeometrie und Biegezugfestigkeit

Im Rahmen der Baustoffuntersuchungen wurde die Biegezugfestigkeit an Prismen der Größe 40 mm x 40 mm x 160 mm bestimmt. Bei den Untersuchungen an Proben natürlicher Größe wurden die Rissmomente ermittelt. Die dort gewonnenen Ergebnisse lassen auf eine deutlich geringere Biegezugfestigkeit als bei den Prismen schließen. Dieser Sachverhalt ist auch von Untersuchungen an Normalbe-

ton bekannt. Ursache hierfür ist der Einfluss der Probenbreite auf die Größe der Biegezugfestigkeit.

Aus diesem Grund wurden sowohl Prismen der Größe 40 mm x 40 mm x 160 mm als auch Platten der Größe 35 mm x 140 mm x 400 mm untersucht.

Die Prüfung der Prismen erfolgte im Dreipunkt-Biegeversuch, die Bestimmung der

Biegezugfestigkeit der Platten erfolgte im Vierpunkt-Biegeversuch.

Zwischen den an Platten und Prismen bestimmten Mittelwert der Biegezugfestigkeiten wurde folgende Beziehung festgestellt:

$$f_{ct,fl}^{Platte} = 0,82 f_{ct,fl}^{Prisma}$$

Dies entspricht näherungsweise dem vom Beton bekannten Zusammenhang zwischen Bauteilbreite und zugehöriger Festigkeit.

3.3 Langzeituntersuchungen

Gemäß der vorläufigen Richtlinie für die Kennwertbestimmung, Zulassungsprüfung und Güteüberwachung von Reaktionsharzmörteln und Reaktionsharzbetonen für zulassungspflichtige Anwendungen sind in Langzeituntersuchungen das Kriechverhalten und die Änderung der Festigkeitskennwerte unter Dauerlast (bei etwa 20 % der Kurzzeitfestigkeit) zu bestimmen.

Da im vorliegenden Fall bereits die Rissbildung als Versagensfall zu betrachten ist, wurde für die weiteren Untersuchungen vom Rissmoment als Bezugswert ausgegangen.

Aus diesem Grund wurden im Weiteren folgende zwei Versuchsreihen durchgeführt:

- Bestimmung der Langzeitdurchbiegung ($t \geq 1000$ h)
- Bestimmung der Restfestigkeit ($t \geq 1000$ h)

Der Verformungsverlauf bei den einzelnen Platten und die mittlere Verformung der Versuchsplatten (Serie 3) sind Bild 5 zu entnehmen.

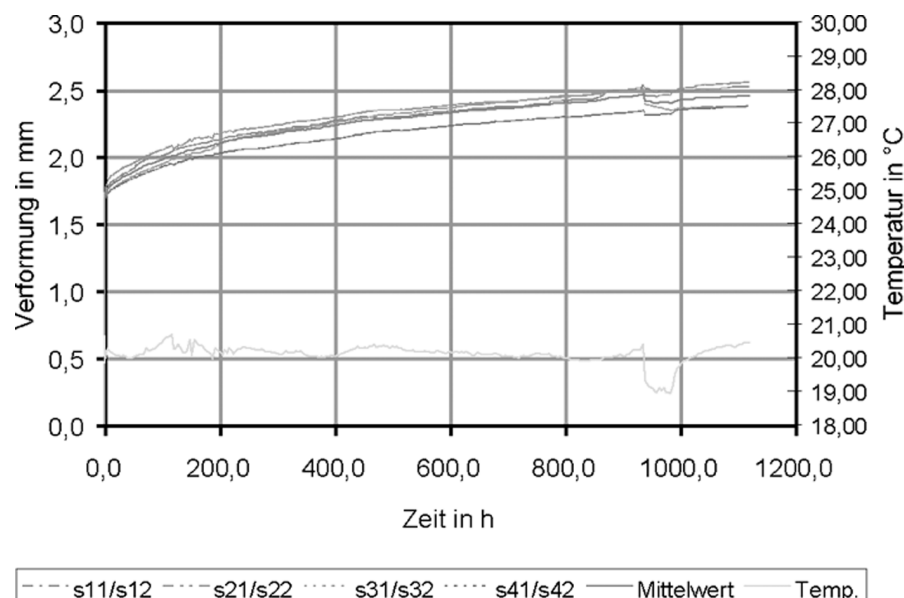


Bild 5: Verformungen der einzelnen Platten (Serie 3)

Figure 5: Deformations of the plates (serie 3)

Anhand der Versuchsergebnisse ergibt sich die Kriechzahl für eine Belastungsdauer von $t=1121$ Stunden zu:

$$\varphi(t = 1121 \text{ h}) = 0,459 \approx 0,5$$

Die Kriechzahl kann durch nachfolgende Beziehung beschrieben werden:

mit t_k in Stunden (h)

$$\varphi(t_k) = 0,068 \left(\frac{t_k}{1h} \right)^{0,285}$$

Ausgehend von diesem Ansatz, ergibt sich für eine Nutzungsdauer von 30 Jahren (ca. 262800 Stunden) eine theoreti-

sche Kriechzahl von

$$\varphi(t_k) = 0,068 \left(\frac{262800h}{1h} \right)^{0,285} = 2,38 \approx 2,4$$

4 Vergleich zwischen Polymerbeton- und Normalbetonplatte

Tabelle 3 zeigt einen Vergleich wesentlicher Parameter beim Einsatz einer Balkonplatte aus Polymerbeton und Normalbeton. Es ist anzumerken, dass die Bauteilkosten der Platte aus Polymerbeton die Kosten der reinen Stahlbetonplatte deutlich übersteigen. Der Vorteil der Konstruktion aus Polymerbeton besteht in der sofortigen Nutzung der Platte (Platte ist oberflächenfertig) und in der Gewichts-Ersparnis. Der letztgenannte Gesichtspunkt wirkt sich auf die zusätzliche Tragkonstruktion und die daraus resultierenden Gesamtkosten positiv aus.

	Polymerbeton	Normalbeton
Mindestbauteildicke	3,5 cm	7,0 cm
Bewehrungsbedarf	3,35 m ² /m	3,5 cm ² /m
Nutzungsbeginn nach der Herstellung	1 Tag	28 Tage
Eigenlast der Balkonplatte	0,88 kN/m ²	1,75 kN/m ²
Ausbaulast	–	0,50 bis 1,0 kN/m ²

Tabelle 3: Vergleich zwischen einer Balkonplatte aus Polymerbeton bzw. Normalbeton
table 3: Comparison between balcony plate made with polymere concrete and normal concrete



Prof. Dr.-Ing. Ulrich Diederichs - Jahrgang 1948

1968-1971 Elektrotechnikstudium an der Fachhochschule der Freien und Hansestadt Hamburg; Abschluss als Ing. (grad.) 1971-1976 Physikstudium an der TU Braunschweig 1977-1983 Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Sonderforschungsbereiches 148 "Brandverhalten von Bauteilen der TU Braunschweig; Promotion zum Dr.-Ing. 1983 Ernennung zum Hochschulassistenten 1988 1998 Leiter der Abteilung "Physik der Baustoffe" an der dem Institut für Baustoffe, Massivbau und Brandschutz angegliederten "Amtlichen Materialprüfanstalt für das Bauwesen" seit 1998 Leiter des Fachgebietes Baustoffe Universität Rostock in Wismar



Dr.-Ing. Gesa Haroske - Jahrgang 1965

1985-1989 Bauingenieurstudium an der Technischen Hochschule Wismar; Abschluss als Dipl.-Ing. 1989 -1998 Wissenschaftliche Assistentin im Fachgebiet Baustoffe des Fachbereiches Bauingenieurwesen TH Wismar/Universität Rostock; Promotion zum Dr.-Ing., seit 1992 Bausachverständigen- und Ingenieurbüro Dr. Haroske; seit 1998 Lehrauftrag an der Universität Rostock, Fachbereich Bauingenieurwesen



Prof. Dr.-Ing. habil. Wolfgang Krüger - Jahrgang 1937;

1955-1961 Bauingenieurstudium an der Technischen Hochschule Dresden; Abschluss als Dipl.-Ing.; 1961 -1973 wiss. Mitarbeiter im Institut für Stahlbeton Dresden; Promotion zum Dr.-Ing. 1962-1964 Praxis-Einsatz Großbaustelle Leuna II; 1974-1992 Leiter des Lehrgebietes Stahlbeton- und Spannbeton der IH/TH Wismar, 1983 Promotion zum Dr. sc. techn. (Dr.-Ing. habil.) und Ernennung zum Professor für Massivbau seit 1991 Prüfeningenieur für Baustatik seit 1992 Leiter Fachgebiet Massivbau der Universität Rostock



Dr.-Ing. Olaf Mertzsch - Jahrgang 1961

1985-1989 Bauingenieurstudium an der Technischen Hochschule Wismar; Abschluss als Dipl.-Ing. 1989 -1992 wiss. Assistent im Fachgebiet Festigkeitslehre des Fachbereichs Bauingenieurwesen der TH Wismar 1992-1993 wiss. Assistent im Fachgebiet Baustatik Universität Rostock, Promotion zum Dr.-Ing. 1993-1996 Statiker in Ingenieurbüros in Schwerin und Wismar seit 1996 wiss. Mitarbeiter Fachgebiet Massivbau der Universität Rostock

Kontaktadressen:

Dr.-Ing. Olaf Mertzsch - Universität Rostock - Fachbereich Bauingenieurwesen - Fachgebiet Massivbau, Parkstr. 6 in 18057 Rostock Tel.: (0381) 498 3910 - E-mail: Olaf.Mertzsch@bau.uni-rostock.de o. Außenstelle Wismar - Ph.-Müller-Str. 20 in 23966 Wismar - Tel.: (03841) 753 308 • Dr.-Ing. Gesa Haroske – Bausachverständigenbüro, Birkenweg 4 in 23968 Gägelow/Wismar Tel. (03841) 62518 - E-mail: ugeha@t-online.de

BIOWERKSTOFFE FÜR DIE UROLOGIE

ROSTOCKER NACHWUCHSGRUPPE ERFORSCHT NEUE MATERIALIEN
ZUM HARNBLASENERSATZ

Mit Beginn des Jahres 2002 starteten an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock jeweils sechs Nachwuchsgruppen und Nachwuchswissenschaftler innerhalb des BMBF-Projekts "Genomorientierte Klinische Forschung" (GKF, Förderkennzeichen 01ZZ0108) mit verschiedensten Forschungsthemen zu aktuellen medizinischen Fragestellungen. Ein Schwerpunkt ist das so genannte "Tissue Engineering", ein interdisziplinärer Ansatz zur Entwicklung neuer Gewebe oder Organe auf der Basis abbaubarer Stützsysteme. GKF-Arbeitsgruppen stellen in dieser Ausgabe von "Traditio et Innovatio" ihre Forschungsergebnisse auf dem Gebiet des Tissue Engineering von Knorpel- und Herzgewebe vor.

In enger Kooperation zwischen dem Institut für Biomedizinische Technik und der Urologischen Klinik der Universität Rostock untersucht die Nachwuchsgruppe "Tissue Engineering von Urothelzellprimärkulturen in bioresorbierbaren dreidimensionalen Matrices" neue Materialien für den teilweisen oder totalen Ersatz der harnableitenden Wege. Eine innovative Forschung auf diesem Gebiet ist nur interdisziplinär möglich, und so besteht die Gruppe aus Chemiker, Biologin und

Urologe, unterstützt durch eine Biologisch-Technische Assistentin. Eine Idealbesetzung, sind doch ausgehend von der Anforderung des Klinikers Prinzipien der Materialwissenschaften mit denen der Zell- und Gewebekultur zu vereinbaren. Nach einer Blasenentfernung aufgrund eines bösartigen Tumors besteht die Notwendigkeit einer alternativen Harnableitung. Die damit verbundenen Komplikationen werden in dem Beitrag von H. Bamberg in diesem Heft beschrieben. Auf dem Gebiet des rekonstruktiven Harnblasenersatzes mittels Tissue Engineering sind bereits Untersuchungen zur Verwendung von neuen biologischen oder synthetischen Materialien durchgeführt worden. Keines der bisher verwendeten Materialien konnte sich jedoch für die klinische Anwendung durchsetzen, und es besteht weiterhin ein großer Bedarf an innovativen Werkstoffen.

Innerhalb der Arbeit der Nachwuchsgruppe wird eine zellfreie Tierblase (z. B. vom Schwein) als Basis für das Tissue Engineering eingesetzt. Die Entfernung der Zellen verhindert Abwehrreaktionen im menschlichen Organismus. Zurück bleibt ein Eiweißgerüst, das mechanisch ausreichend stabil, bioverträglich und

resorbierbar ist. Diese Proteinmatrix soll als Implantat für eine bestimmte Zeit Aufgaben der Blase übernehmen, aber letztendlich durch neu gebildetes Gewebe ersetzt werden. Neben Proteinen werden weitere Biopolymere getestet, so z. B. Chitosan, ein Polysaccharid, der aus dem Chitin von Gliederfüßern gewonnen wird.

Derzeit werden aufwändige Zellkulturversuche durchgeführt, um die Bioverträglichkeit der Blasenmatrix unter Laborbedingungen zu testen. Dazu werden Zellen aus der menschlichen Blasenwand gewonnen und auf den Eiweißgerüsten angesiedelt. Von großer Bedeutung sind das Wachstum und die Funktionalität der dem Urin zugewandten Zellschicht der Harnblase, des Urothels. Dieses bildet die Barriere zum aggressiven Urin, und ist gleichzeitig für die Aufnahme von Stoffen aus dem Urin zuständig. Zum anderen wird die Besiedelung mit glatten Muskelzellen untersucht, die bei der Blasenentleerung eine wichtige Rolle spielen. Es zeigte sich in den bisherigen Versuchen, dass die verwendete azellularisierte Schweineblase ein viel versprechendes Material für Mischkulturen beider Zelltypen darstellt. In Folgeuntersuchungen sollen die natürlichen Gegebenheiten noch besser im Labor simuliert werden. Hierzu wird eine Perfusionskultur aufgebaut, bei der ein kontinuierlicher An- und Abtransport von Stoffen des Zellstoffwechsels ermöglicht wird und das Zellwachstum auch in Gegenwart von Kunsturin getestet werden soll. Parallele Tierversuche sollen zeigen, ob die azellularisierte Matrix für einen kompletten Blasenersatz genutzt und ob die Erkenntnisse aus dem Labor auf den "Bioreaktor" Tier übertragen werden können. Durch die im Tierversuch gewonnenen Erkenntnisse können wesentliche Aussagen gewonnen werden, um bei späterer Implantation im Menschen die Patientensicherheit zu gewährleisten.



Babette Hummel, Christin Selent, Dr. Thomas Freier und Jörg Töllner (v.l.) analysieren Urothelzellen am Rasterelektronenmikroskop des Instituts für Biomedizinische Technik

Kontaktadresse:

Dr. Thomas Freier

Tel.: 0381/54345504

e-mail: thomas.freier@rz.uni-rostock.de

