

SFB01

*H. Worch, S. Heinemann, J. Eckert, U. Hempel, S. Wenisch

Werkstoffentwicklungen zur verbesserten Frakturheilung im osteoporotischen Knochen

Trotz des molekularbiologischen Erkenntniszuwachses zur primären Osteoporose bestehen zurzeit immer noch Defizite in Bezug auf die Frage, weshalb die Frakturheilung bei Osteoporose verzögert ist und nach operativer Versorgung gehäuft Implantatversagen auftritt. Zur Ätiologie der Osteoporose gibt es zahlreiche Arbeitshypothesen basierend auf einem altersbedingten Mangel an Steroidhormonen, Veränderungen im Knochenmark, die mit dem Verlust von Osteoblastenvorläuferzellen einhergehen können, einer gestörten Mechanotransduktion, an der Osteozyten beteiligt sind, Störungen bei der Regulation des wnt/frz-Signalweges sowie auf unterschiedlichen genetisch bedingten Ursachen. Da es sich bei der Osteoporose um eine multifaktorielle Störung des Knochenstoffwechsels handelt, erscheinen nur modular aufgebaute, mehrphasige Werkstoffe geeignet, um ansatzweise eine Verbesserung der Frakturheilung zu bewirken.

Im Fokus stehen Materialien mit Porengefüge mit Porendurchmessern von einigen Nanometern bis zu einigen hundert Mikrometern, deren mechanische Eigenschaften ausreichen müssen, um die Stabilität des Implantates zu gewährleisten. Gleichzeitig ermöglichen Kapillarkräfte sowie die vergleichbar große innere Oberfläche die Bindung und Freisetzung spezifischer anorganisch nichtmetallischer Phasen, von Strukturproteinen/Glykosaminoglykanen/Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Der Beitrag stellt ausgewählte Beispiele für derartige Struktur-Eigenschafts-Beziehungen vor.

Korrespondenzanschrift

Hartmut Worch
TU Dresden, Institut für Werkstoffwissenschaft
Budapester Str.29
01069 Dresden
Deutschland

SFB02

*V. Alt, U. Thormann, C. Heiß, K.S. Lips, L. Dürselen, R. Schnettler

Ein neues metaphysäres Frakturdefektmodell am distalen Femur zur Untersuchung der Frakturheilung bei Osteoporose

Fragestellung

Die Fragestellung der Arbeit war, ob bei osteoporotischen Ratten die Schaffung eines metaphysären Frakturdefektmodells möglich ist, das die Analyse von Frakturheilungsvorgängen und den Einsatz von Biomaterialien zulässt.

Methoden

An 12 Sprague-Dawley-Ratten wurde zunächst eine Ovariektomie zur Induktion der Osteoporose durchgeführt. Die Tiere erhielten Calcium- und Vitamin-D-freie Diät über 3 Monate, was eine durch DEXA-Messung ermittelte Reduktion der Knochenmineralsalzdichte um 20% (gemessen an der unteren Lendenwirbelsäule) im Vergleich zu nicht ovariectomierten und mit Standard-Futter ernährten Tieren führte. Die Tiere wurden dann an der distalen Metaphyse des Femurs operiert, in dem mit einer oszillierenden Säge ein keilförmiger Defekt mit einer Keilbasislänge von 3 mm an der lateralen distalen Femurmetaphyse geschaffen wurde. Die Fraktur wurde mit einer Mini-T-Platte belastungsstabil osteosynthetisch versorgt. Die Femora wurden postoperativ nativ geröntgt und mit CT untersucht. Die Versuchsauswertung erfolgte nach 42 Tagen mit Röntgen, CT, dynamischer MRT und PET zur Erfassung der Vaskularisation bzw. Stoffwechselsatz. Zusätzlich wurden histologische und biomechanische Untersuchungen durchgeführt.

Ergebnisse

Durch die Ovariectomie und Diät konnte eine Reduktion der Knochenmineralsalzdichte um 20% nach 3 Monaten erreicht werden, was einem osteoporotischen Knochenstatus entspricht. Die postoperativ durchgeführten Röntgen- und CT-Untersuchungen zeigten die gewünschte keilförmige Frakturdefektzone mit einer Basislänge von 3 mm an der Aussenseite der distalen Metaphyse des Femurs bei allen Tieren bei korrekter Lage der eingebrachten T-Miniplatte. Nach 2 Tagen musste ein Tier wegen einer Ischämie der operierten Extremität euthanasiert werden. Alle anderen 11 Tiere konnten nach 42 Tagen untersucht werden. Die radiologischen Untersuchungen zeigten eine noch nicht abgeschlossene Frakturheilung an der distalen Femurmetaphyse, was mit den Ergebnissen der Histologie und Biomechanik einherging. Die PET- und dynamischen

MRT-Untersuchungen zeigten eine noch erhöhte Stoffwechselaktivität und gesteigerten Blutfluss in der Frakturdefektregion.

Schlussfolgerung

Das vorgestellte Frakturdefektmodell erlaubt die Analyse von Frakturheilungsvorgängen an der Metaphyse bei osteoporotischen Ratten und kann in Zukunft für wichtige Erkenntnisgewinnung auf diesem Gebiet genutzt werden

Korrespondenzanschrift

Volker Alt
Justus-Liebig-Universität Gießen
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35383 Gießen
Deutschland

SFB03

G. Schlewitz, N. Schlieke, P. Govindarajan, L. Dürselen, K. Lips, R. Schnettler, *C. Heiß

Induktion und Qualitätssicherung der Osteoporose am Tiermodell der Ratte

Fragestellung

Die Osteoporose stellt ein weitverbreitetes Problem dar. Ziel dieser tierexperimentellen Studie war es im Teilprojekt T1 des SFB/TRR 79 ein Osteoporosemodell der Ratte zu etablieren und die verschiedenen Formen der Osteoporose durch Ovariectomie(OVX) und Diät (postmenopausal), Ovariectomie und Steroide zu induzieren und mit einer Kontrollgruppe (Sham-OP) mittels Knochendichtemessungen sowie biomechanisch zu vergleichen.

Methodik

Verwendet wurden 30 weibliche Ratten der Rasse Sprague Dawley im Alter von 14 Wochen. Diese wurden in 3 Gruppen à 10 Tiere aufgeteilt. Die Kontrollgruppe, wurde einer Sham-Operation unterzogen. Die Gruppe 2 wurde ovariectomiert und erhielt eine Diät. Die Gruppe 3 wurde ebenfalls ovariectomiert, erhielt in einem Zeitintervall von 2 Wochen über 3 Monate Dexamethason (Voren-Depot Ö). Zum Zeitpunkt 0, 1 und 3 Monate nach OVX erfolgten Knochendichtemessungen mittels Dual-x-ray-absorptiometry (DXA). Nach Euthanasie wurden u.a. biomechanische Messungen durchgeführt.

Ergebnisse

Die Auswertung der gewonnenen DEXA-Daten zeigt 1 Monat nach OVX, dass die Knochendichte der Diätgruppe (BMD) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant abnimmt und sich um 18% verringert, nach 3 Monaten findet sich eine Verringerung der Knochendichte um 32%. Die Auswertung der Steroidgruppe ergab, dass die Knochendichte nicht signifikant (5%) verringert wird. 3 Monate nach OVX zeigt sich bei der Steroidgruppe eine Verringerung der Knochendichte um 12%. Die biomechanischen Messungen nach 3 Monaten zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung

Mit einer kombinierten Therapie aus OVX und Diät kann man innerhalb von drei Monaten die Knochendichte bei Ratten signifikant senken. Auch durch Applikation von Steroiden wird die Knochendichte im Vergleich zur Kontrollgruppe verringert.

Korrespondenzanschrift

Christian Heiß
Universitätsklinikum Gießen
Rudolf-Buchheim-Straße 7
35385 Gießen
Deutschland

SFB04

*T. Hanke

Biomaterialien für die Therapie lokaler Schäden des osteoporotischen Knochens: Materialeigenschaften

Künftige Biomaterialien, die speziell für die Therapie von Schäden des osteoporotischen Knochens ausgelegt sind, basieren auf Kenntnissen über die spezifische Wechselwirkung des erkrankten Knochens mit dem Biomaterial. Diese Kenntnisse müssen im Rahmen der Entwicklung solcher Biomaterialien zunächst erarbeitet werden. Die Wirkung dieser Werkstoffe findet lokal statt und soll den Heilungsprozess aktiv unterstützen. Sie kann einerseits durch die dem Biomaterial inhärenten werkstofftypischen Eigenschaften verursacht werden, andererseits durch spezielle Funktionalisierungen. In diesem Beitrag werden die inhärenten Eigenschaften behandelt. Das sind chemische Zusammensetzung und Gefüge, die daraus resultierenden mechanischen Eigenschaften, weiterhin die Oberflächenbeschaffenheit, die Degradabilität des Biomaterials und dessen Bindungs- und/ oder Freisetzungsvermögen hinsichtlich relevanter Ionen, z.B. Calcium und Phosphat. Es werden die im Rahmen des Transregio 79 liegenden Schwerpunkte der werkstoffseitigen Eigenschaften der neuen Biomaterialien vorgestellt. Diese liegen bei den mechanischen Eigenschaften und bei der Freisetzung bzw. Bindung von Calcium- und Phosphationen sowie - gegebenenfalls - bei der Degradabilität.

Entwickelt und untersucht werden nicht degradable neue metallische Implantatmaterialien (β -Titanlegierungen mit den Legierungsbestandteilen Indium und Niob) und degradable, zunächst als lasttragend einsetzbare neuartige Anorganik/Organik-Komposite (Silikat/Kollagen/Calciumphosphat-Verbundwerkstoffe). Die Festigkeitswerte dieser Werkstoffe können in weiteren Bereichen, als es bisher möglich war, variiert werden, so dass sie der Situation im vorerkrankten Knochen besser angepasst werden können, und insbesondere einer mechanischen Stimulation der Frakturheilung durch *stress shielding* nicht im Wege stehen. Die einstellbare Abgabe bzw. Bindung von Calciumionen durch den Verbundwerkstoff wird als Mittel zur Regulierung des Cross-Talks zwischen Osteoblasten und Osteoklasten eingesetzt, somit zur Beeinflussung des Knochenremodeling in Richtung auf den Knochenaufbau.

Korrespondenzanschrift

Thomas Hanke
Technische Universität Dresden, IfWW
Budapester Strasse 27
01069 Dresden
Deutschland

SFB05

*M. Gelinsky

Biomaterialien für die Therapie lokaler Schäden des osteoporotischen Knochens: Funktionalisierungen

Knochengewebe gesunder Wirbeltiere hat eine große Kapazität der Selbstheilung, weswegen einfache Frakturen bei geeigneter Stabilisierung zumeist von selbst vollständig und narbenfrei ausheilen. Beim Vorliegen einer Osteoporose jedoch ist nicht nur das Frakturrisiko signifikant erhöht, sondern auch die Selbstheilungskapazität deutlich eingeschränkt. Als Ursache hierfür gilt das gestörte zelluläre Gleichgewicht des Knochenumbaus - also der Interaktion Knochenmatrix-bildender Osteoblasten und resorbierender Osteoclasten.

Für die Therapie osteoporotischer Knochendefekte stehen bislang aber noch keine spezifischen Biomaterialien zu Verfügung, die dieser Ausgangslage Rechnung tragen würden; das Feld wird jedoch in letzter Zeit intensiv beforscht. Neben dem Versuch, durch Zusammensetzung und Eigenschaften der Materialien selbst Einfluss zu nehmen auf die zellulären Vorgänge der Knochenheilung kann auch durch geeignete Funktionalisierungen lokal die Matrixsynthese stimuliert bzw. die Resorption inhibiert werden.

Um den osteoclastären Knochenabbau zu begrenzen können Biomaterialien mit Bisphosphonaten oder Protonenpumpeninhibitoren funktionalisiert werden. Da die Wirkstoffe nur lokal freigesetzt werden muss nicht mit dem Auftreten schwerwiegende Nebenwirkungen gerechnet werden, wie sie beispielsweise bei der systemischen Bisphosphonat-Therapie beobachtet werden.

Um die Knochenneubildung durch Osteoblasten zu stimulieren wurden bislang Versuche zum Einbau von Strontium-Ionen sowie zur Funktionalisierung mit Polypeptiden der Parathormon-Sequenz durchgeführt. Der Beitrag soll einen Überblick über die aktuell verfolgten Strategien einer lokalen Osteoporose-Therapie geben.

Korrespondenzanschrift

Michael Gelinsky
TU Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
Deutschland

SFB06

*S. Wenisch, R. Schnettler

Morphologische Aspekte zur Biodegradation durch Polykaryen

Osteoklasten und mehrkernige Riesenzellen sind Polykaryen, die sich in entscheidendem Ausmaß an der zellvermittelten Degradation von mineralisierten Substraten beteiligen. Osteoklasten resorbieren im Rahmen des physiologischen *bone remodeling* das Knochengewebe, während mehrkernige Riesenzellen v.a. nach der Implantation von degradierbaren Knochenersatzstoffen den Abbau des „Fremdkörpers“ bewerkstelligen. Beide Zellpopulationen entstehen aus mononukleären Vorläuferzellen der Monozyten-Makrophagen-Zelllinie und ihre unmittelbaren „Präkursoren“, die Makrophagen, fusionieren zu multinukleären Zellen. Trotz des gemeinsamen Ursprungs werden beiden Zelltypen unterschiedliche funktionelle Rollen zugesprochen: Osteoklasten sollen im physiologischen „Mikroenvironment“ des Knochengewebes entstehen und ihre Resorptionskapazität entfalten, während die phänotypische Ausprägung der mehrkernigen Riesenzellen - die auch als Fremdkörperriesenzellen bezeichnet werden - von einer „entzündlichen Umgebung“ vermittelt werden soll. Zugleich sind mehrkernige Riesenzellen auch Vermittler und Indikatoren der Fremdkörperreaktion, die sich in jedem Wirtsorganismus nach der Implantation von Werkstoffen vollzieht.

Bislang wurde noch kein Molekül charakterisiert, das die differentielle Identifizierung der beiden Zellpopulationen ermöglicht. Dagegen erlaubt der Nachweis morphologischer, insbesondere ultrastruktureller Merkmale, die im Vortrag aufgezeigt werden, die Identität der Polykaryen zu klären.

Korrespondenzanschrift

Sabine Wenisch
JLU Giessen
xxx
xxx Giessen
Deutschland

SFB07

*U. Thormann, K. Lips, C. Heiß, A. Langheinrich, R. Schnettler, V. Alt

3D-Micro- und 3D-Nano-CT-Darstellung der Angiogenese bei der knöchernen Integration von Knochenersatzmaterial

Die 3D-Micro- und 3D-Nano-CT-Technik erlauben die räumliche Visualisierung und quantitative Erfassung der Blutgefäßneubildungsprozesse, die bislang jedoch nicht auf dem Feld der Angiogenese bei knöchernen Integration von Knochenersatzmaterialien angewendet wurden. Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob die 3D-Micro- und 3D-Nano-CT-Technik in der Lage sind, die Prozesse der Blutgefäßneubildung bei der knöchernen Integration von Knochenersatzmaterialien in geeigneter Weise zu erfassen.

Bei 8 Ratten wurde ein 5mm großer Knochendefekt im Bereich der distalen Femurmetaphyse der linken unteren Extremität mit einem soliden Knochenersatzmaterial aus einem Silikat-Kollagen Konstrukt aufgefüllt und mit einer Titan-T-Platte stabilisiert. Nach 6 Wochen erfolgte die Euthanasie und die in-situ Perfusion mit einem Kontrastmittel (Microfil). Die explantierten Femora wurden im Micro-CT (9 μm voxel) und Nano-CT (3 μm voxel) gescannt und die neugebildeten Blutgefäße in der Umgebung des Knochenersatzmaterials am distalen Femur erfasst. Zusätzlich erfolgten immunhistologische Untersuchungen mit PECAM-Färbung zur immunhistologischen Erfassung der neugebildeten Blutgefäße, die mit den Ergebnissen der micro- und nano-CT-Untersuchung verglichen wurden. Zusätzlich wurde mit Hilfe der 3D-Bilder die Bestimmung der Defektgröße sowie der Größe des Knochenersatzmaterials durchgeführt. Die totale Gefäßvolumenfraktion, das Volumen des Knochenersatzmaterials, sowie das Volumen des Knochendefekts wurden bestimmt und die signifikanten Unterschiede der Messwerte auf Varianz untersucht (ANOVA).

Durch die micro- und nano-CT Bildgebung konnte eine sehr gute 3D-Darstellung der neugebildeten Blutgefäße in der Umgebung des Knochenersatzmaterials bei allen Tieren erzielt werden, die eine quantitative Erfassung der Gefäßperfusion des umgebenden Gewebes erlaubte und mit den in der PECAM-Färbung nachgewiesenen Gefäßen übereinstimmte. Die mittlere Gefäßvolumenfraktion (vascular volume fraction VVF) betrug $3.01 \pm 0.4 \%$ in der Frakturzone. Die VVF korrelierte negativ mit dem Volumen des Knochenersatzmaterials ($r=0.8$) aber nicht mit dem Volumen des Defektes ($r=0.3$).

Die Micro- und Nano-CT Bildgebung ist gut geeignet für eine quantitative Analyse der Angiogenese während der knöchernen Integration von Biomaterialien innerhalb von Frakturdefekten und kann zukünftig für die Evaluation von Einheilungsprozessen von Biomaterialien im Knochen genutzt werden.

Korrespondenzanschrift

Ulrich Thormann
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Giessen
Rudolf-Buchheimstr. 7
35392 Gießen
Deutschland

SFB08

*I. Panzer, T. Lohmann, M. Madzharova, S. Wilczek, K. Trinkaus, M. Schumacher, M. Gelinsky, R. Schnettler, O. Kilian, K.S. Lips

Neurotrophin BDNF stimuliert die Proliferation von Osteoblasten-Progenitoren und die knöchernen Integration von Calciumphosphat-Zement in-vitro

Hintergrund

Die Integration von Knochenersatzmaterialien während der knöchernen Erschließung eines Defektes ist von der Mikrovaskularisierung des Implantats abhängig. Die Mikrovaskularisierung wird u.a. durch das Neurotrophin BDNF (brain-derived neurotrophic factor) reguliert. Zudem wurde nachgewiesen, dass Osteoblasten BDNF exprimieren. Wir untersuchen in dieser Studie, ob durch die Zugabe von BDNF ein Effekt auf die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten-Progenitoren sowie eine Stimulation der Integration von Calciumphosphat-Zement (CPC) als knöchernem Ersatzmaterial in-vitro erzielt wird.

Methoden

Es wurden mesenchymale Stromazellen (MSC) und Osteoblasten verwendet, die aus humanem Bohrmehl isoliert und differenziert wurden. Die Zellen wurden auf CPC-Plättchen ausgesät und ihr Proliferations- und Differenzierungsverhalten nach Zugabe von BDNF untersucht. Die Proliferation wurde mittels MTT-Test und Lebendzellbeobachtungen nachgewiesen. Das Differenzierungsverhalten wurde durch Messung der alkalischen Phosphataseaktivität unter Berücksichtigung der Zellzahl ermittelt. Eine Regulation auf mRNA-Ebene wurden mittels real-time RT-PCR untersucht.

Ergebnisse

Erste Ergebnisse zeigen, dass die exogene Zugabe von BDNF die Proliferation von MSC in vitro steigert. Nach Zugabe von CPC konnte in Lebendzellbeobachtungen eine verbesserte knöchernen Integration durch die Administration von BDNF erzielt werden. Ein vermindertes Differenzierungspotential der MSC wurde nach BDNF-Exposition gemessen. Durch die Zugabe von CPC wurde kein Einfluss auf die Differenzierung in-vitro erzielt. Da Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten-Progenitoren ein gegenläufiger Prozess sind, steht dies im Einklang mit der BDNF-verursachten Proliferationssteigerung. Auf mRNA-Ebene wurde durch die Zugabe von CPC eine verstärkte Expression von BDNF in-vitro erzielt.

Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass BDNF in die Regulation von Proliferation, Differenzierung und knöcherner Integration von Ersatzmaterialien involviert ist. Möglicherweise spielt es als Signalprotein in frühen Prozessen der Frakturheilung eine Rolle und stellt einen potentiellen Kandidaten zur Funktionalisierung von Knochenersatzmaterialien dar.

Gefördert durch SFB/TRR79

Korrespondenzanschrift

Imke Panzer
Labor für experimentelle Unfallchirurgie
Kerkstädterstr. 9
35394 Gießen
Deutschland

SFB09

M. Rohnke, *A. Henss, J. Janek, C. Heiß

Investigation of osteoporotic bone via ToF-SIMS

Bone diseases concern more and more people due to the fact of the growing age of people in industrialized nations. Especially osteoporotic diseases are widespread bone degenerations where a harmless fall often results in complicated bone fractures. The implant materials used today do not fulfill the special requirements of osteoporotic bone sufficiently. Hence the need for new, more suitable implant materials is high.

Within the new collaborative research center SFB / TRR 79 (funded by the DFG) one subproject focuses on the use of Time of Flight Secondary Ion Mass Spectrometry (ToF-SIMS) as an analytical tool for the investigation of biological samples, biomaterials and biomaterial / bone interfaces. The use of this technique provides two- and three-dimensional mass information about the investigated region. The results may help to understand better local processes and components in and around osteoporotic bone.

In this contribution we focus on the calcium concentration in bone in different phases of osteoporosis. For this purpose osteoporosis is induced in rats either by ovariectomy and steroids or by ovariectomy and diet. The calcium concentration and distribution in bone cross sections from vertebra is analysed with ToF-SIMS by using Bi-clusters as primary ions. The regions in which Ca is found reduce in area (observed by SIMS imaging), and the local concentration within these regions decreases. It is well known from microscopic studies that the size of trabecular decreases. The simultaneous decrease of the Ca concentration within the trabecular has yet not been reported.

Our results are compared with DEXA (Dual Energy X-ray Analysis) measurements. While the DEXA data differs not between the bone minerals and gives the mineral content per scanned area, we are able to distinguish between the elements with ToF-SIMS and can have a higher resolved view to the local distribution. In addition we get more details about the mineralization and degradation process inside bone.

Korrespondenzanschrift

Anja Henss
Justus-Liebig-Universität Gießen
Heinrich-Buff-Ring 58
35392 Gießen
Deutschland

SFB10

*P. Simon, D. Grüner, K.S. Lips, R. Kniep

Ultrastructure of normal and osteoporotic trabecular rat bone

Background

The morphological changes of trabecular bone induced by osteoporosis on the macroscopic and mesoscopic scale include a decrease in bone density, decrease of the number of trabeculae and decreased thickness of the remaining trabeculae. On the ultrastructural scale, however, only small differences between normal and osteoporotic bone are reported [1], most notably a slightly disordered arrangement of apatite crystals in osteoporotic bone, while crystallite size and shape are unchanged [2]. It is unclear so far if there are other features characteristic for osteoporotic bone and how mesoscopic and ultrastructural features are linked (e.g. orientation of collagen fibrils relative to the trabeculum).

Methods

Trabecular bone was extracted from tibiae and vertebrae of normal and osteoporotic rats. In the latter group, osteoporosis was induced by ovariectomy combined with a deficient diet. Dried pieces were first studied in a scanning electron microscope. After that, thin sections for transmission electron microscopy were prepared by focused ion beam (FIB) milling. Additional thin sections were prepared by ultramicrotomy.

Results

Fracture surfaces of normal trabeculae reveal well aligned collagen fibrils, which are also visible in FIB sections as a regular, striped pattern (Fig. 1). Selected area electron diffraction experiments show that apatite crystals are preferably aligned with their *c*-axes along the collagen fibrils. HRTEM images show that the fibrils are densely covered with apatite crystals with very similar crystallographic orientation. The situation is very different in osteoporotic bone. Here, apatite crystals with random orientation are accumulated in certain regions that are well separated from the ordered arrangement of collagen fibrils. Most of the surrounding collagen is not mineralized.

Conclusion

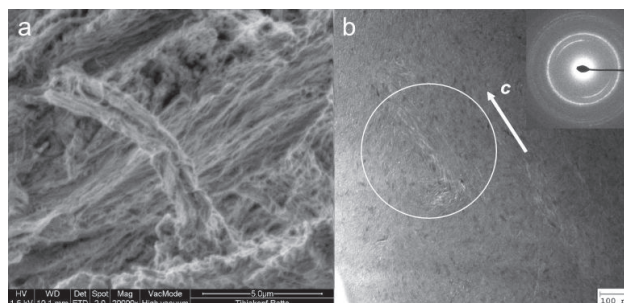
The separation of apatite and collagen in osteoporotic bone is in stark contrast to the ordered composite ultrastructure of normal bone, demanding further investigations on the modified cell activity linked to osteoporosis.

References

- [1] M. A. Rubin, I. Jasiuk, *Micron* 36 (2005) 653-664.
- [2] M. A. Rubin, I. Jasiuk, J. Taylor, J. Rubin, T. Ganey, R. P. Apkarian, *Bone* 33 (2003) 270-282.

Fig. 1. Fracture surface (a) and FIB section (b) of normal trabecular bone, both showing regular arrays of collagen fibrils. The inset in (b) indicates the preferential orientation of apatite crystals.

Anhang 1



Korrespondenzanschrift

Paul Simon
Max-Planck-Institut für Chemische Physik fester Stoffe
Nöthnitzer Strasse 40
01187 Dresden
Deutschland

SFB11

*D. Appelhans, C. Striegler, N. Hauptmann, N. Polikarpov, S. Tripp, A. Aigner, B. Klajnert, B. Voit

Biokompatible Kern-Schale-Architekturen als potentielle Transportmoleküle von Wirkstoffen für biomedizinische Fragestellungen

Fragestellung

Die Entwicklung biokompatibler, steuerbarer Drug-Delivery-Systeme (DDS) für die lokale und verzögerte Freisetzung von Wirkstoffen (WS) ist von großem Interesse in der Medizin und Pharmazie im Hinblick z.B. auf die Behandlung von Alzheimerkrankheit, Krebs und Osteoporose. Wir entwickeln verschiedene nanoskalige DDS basierend auf dendritischen Glycopolymere (DG) [1] mit folgenden Anforderungen: kolloidstabil (i), WS-freisetzend (ii), biokompatibel für in-vitro und in-vivo (iii) [2].

Materialien und Methoden

DDS, beladen mit verschiedenen WS, wurden auf ihre Stabilität und ihr Freisetzungsverhalten getestet, aber auch in-vitro und in-vivo Untersuchungen der DDS mit und ohne WS gestartet. WS waren ATP, DNA, si-RNA, Anti-HIV-Peptide und Statine u.a. DDS mit und ohne WS wurden mittels physico-chemischer und zell-biologischer Methoden u.a. charakterisiert.

Ergebnisse

Verschiedene WS@DG-Komplexe wurden etabliert und erfolgreich in verschiedenen Zelllinien aufgenommen sowie die Toxizität der DDS mit und ohne WS und Zellmorphologie/-migration ermittelt. In-vivo Untersuchungen der DDS ergaben eine Dosis-abhängige Toxizität [3] und DDS waren partiell permeabel für die Blut-Hirn-Schranke [4].

Schlussfolgerungen

WS-beladene DG sind vielversprechende DDS, die Dosis-abhängig auch für weiterführende in-vivo Untersuchungen einsetzbar sind.

Referenzen

[1] a) B. Klajnert, D. Appelhans, H. Komber, N. Morgner, S. Schwarz, S. Richter, . Brutschy, M. Ionov, A. K. Tonkikh, M. Bryszewska, B. Voit, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7030; b) D. Appelhans, H. Komber, M. A. Quadir, A. Loos, S. Schwarz, S. Richter, A. Aigner, M. Müller, R. Haag, B. Voit, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1114

[2] S. Höbel, A. Loos, D. Appelhans, S. Schwarz, J. Seidel, B. Voit, A. Aigner, *J. Control. Release* **2011**, *149*, 146.

[3] B. Ziemba, A. Janaszewska, K. Ciepluch, M. Krotewicz, W. A. Fogel, D. Appelhans, B. Voit, B. Klajnert, M. Bryszewska, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2011**, akzeptiert.

[4] A. Janaszewska, B. Ziemba, K. Ciepluch, D. Appelhans, B. Voit, B. Klajnert, M. Bryszewska, Biodistribution of maltotriose modified poly(propylene imine) dendrimers conjugated with fluorescein - proofs of crossing blood brain barrier, *eingereicht*.

Korrespondenzanschrift

Dietmar Appelhans
Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V.
Hohe Strasse 6
01069 Dresden
Deutschland

SFB12

*M. Müller, B. Torger, D. Appelhans, C. Striegler, B. Woltmann, U. Hempel

Biobasierte Polyelektrolytkomplexe für die kontrollierte Freisetzung von Arzneistoffen zur Behandlung von Knochenerkrankungen

Fragestellung

Durch biokompatible Drug-Delivery-Systeme (DDS) lokal und verzögert freigesetzte Arzneistoffe (AS) sind von großem klinischem Interesse im Hinblick auf die Modifizierung von Knochenersatzmaterialien (KEM) [1]. Wir entwickeln ein immobilisierbares nanoskaliges DDS basierend auf etablierten Polyelektrolyt-(PEL)-Komplexen (PEK) [2] mit folgenden Anforderungen: kolloidstabil (i), ablösestabil am KEM (ii), AS-freisetzend (iii), biokompatibel (iv).

Materialien und Methoden

PEK aus gegensinnig geladenen synthetischen und biobasierten PEL und AS wurden hergestellt [3]. AS waren Antibiotika, Bisphosphonate, Statine. PEK/AS-Partikel in Dispersion wurden u.a. durch dynamische Lichtstreuung und an Grenzflächen u.a. durch ATR-FTIR und AFM charakterisiert. Der Einfluss mehrerer PEK/AS-Systeme auf Morphologie und metabolische Aktivität von humanen mesenchymalen Stromazellen (hMSC)/Osteoblasten (OB) wurde in vitro analysiert.

Ergebnisse

Biobasierte PEK-Systeme wurden erfolgreich mit AS beladen, bildeten definierte Nanopartikel ($D_H=80-400\text{nm}$), waren immobilisierbar und ablösestabil (Freisetzungsmedium) an KEM-Modelloberflächen. Einige PEK/AS-Systeme zeigten eine verzögerte Freisetzung im Vergleich zu reinen AS-Filmen. Die PEK-Struktur beeinflusste Morphologie und metabolische Aktivität von hMSC/OB.

Schlussfolgerungen

AS-beladene PEK-Partikel stellen eine neuartige Variante immobilisierbarer DDS dar, welche für die Funktionalisierung von Scaffolds und KEM Potential besitzen.

Referenzen

- [1] K. Su, X. Shi, R.R. Varshney, D.A. Wang, *Expert. Opin. Drug Deliv.* **2011**, 8, 113-126.
- [2] M. Müller, B. Keßler, S. Richter, *Langmuir* **2005**, 21, 7044-7051.
- [3] DE-Patent, angemeldet 04/2010.

Korrespondenzanschrift

Martin Müller
IPF Dresden e.V.
Hohe Straße 6
01069 Dresden
Deutschland