

Zur Entwicklung von Bioglaskeramiken für die Medizin

Von Werner Vogel* und Wolfram Höland

Die enormen Fortschritte der Medizin in den letzten Jahrzehnten wurden teilweise durch neue Geräte, teilweise aber auch durch neue Werkstoffe erreicht. Metalle und Legierungen, Sinterkorund, organische Hochpolymere (auch als Kompositmaterial), Glaskohlenstoff etc. sind schon lange aus der modernen Medizin nicht mehr wegzudenken. Bioglaskeramiken eröffnen neue Heilchancen – ein Forschungsgebiet der Naturwissenschaft und Medizin, das erst am Anfang steht. Wegen ihrer vielfältig variierbaren Eigenschaftskombinationen lassen sich Bioglaskeramiken den Forderungen der Medizin besser anpassen als die herkömmlichen Implantate. Zwei Haupteigenschaften der Bioglaskeramiken stehen im Vordergrund: die Biokompatibilität, d.h. das reizlose Einwachsen des Werkstoffes in Gewebe des menschlichen Körpers ohne Abstoßungsreaktion oder gar toxische Wirkung, und die Bioaktivität, d.h. die Eigenschaft, mit Gewebe des menschlichen Körpers fest zu verwachsen. Diese Eigenschaft zeigt keiner der klassischen Biowerkstoffe. Die vorgesehenen Anwendungsmöglichkeiten der Bioglaskeramiken, welche sich teilweise noch im Stadium des Tierversuchs oder des klinischen Tests am Menschen befinden, reichen vom Ersatz von Rückenwirbeln, vom Einsatz im Mittelohr, in Hals, Nase und Auge, im gesamten Kopfbereich sowie in Schulter und Bein bis zum Zahnwurzelersatz und der Anwendung für Zahnaufbauten (Hartgewebersatz im weitesten Sinne). Noch nicht befriedigend zu beantworten ist die Frage nach dem Langzeitverhalten eines Knochen-Bioglaskeramik-Kontaktes oder -Verbundes bei unterschiedlich starker mechanischer Belastung. Dazu ist das gesamte interdisziplinäre Forschungsgebiet noch zu jung. Materialbedingte negative Erscheinungen wurden jedoch bisher nicht beobachtet.

1. Einleitung

Die Entwicklung neuer Werkstoffe für Knochenimplantationen und für Knochenersatz beim Menschen hat in den letzten fünf bis zehn Jahren große Bedeutung erlangt. Neben Metallen, Sinterkorund und organischen Polymeren treten seit einigen Jahren besonders Biogläser und Bioglaskeramiken in den Vordergrund. Diese neuen Implantatmaterialien sind biokompatibel wie die herkömmlichen; darüber hinaus sind sie aber auch oft bioaktiv. Sie werden vom lebenden Knochengewebe nicht als Fremdkörper betrachtet und eingekapselt, sondern es kommt zu direkten Verwachsungen. Von der Medizin geforderte spezielle Eigenschaftskombinationen sind bei Biogläsern und Bioglaskeramiken besser einstell- und variierbar als bei Metallen, bei Sinterkorund und bei organischen Polymeren. Außerdem lassen sich Biogläser und Bioglaskeramiken an die natürliche Zusammensetzung des Knochens besser anpassen, was offenbar stark zur Erhöhung der Bioaktivität und zur Verträglichkeit mit lebendem Gewebe des menschlichen Körpers beiträgt. Damit ist schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß der Einsatz dieser neuen Werkstoffe in der Medizin teilweise beträchtlich über den bloßen Knochenersatz hinausgeht.

2. Voraussetzungen für eine gesteuerte Kristallisation im Glas als Basis für eine gezielte Glaskeramikentwicklung

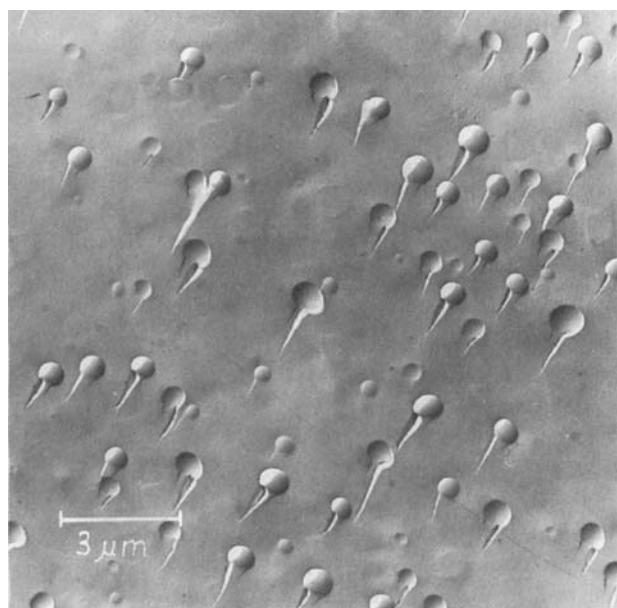
1965 erschien in dieser Zeitschrift eine Übersicht über neue Erkenntnisse „Zur Struktur und zum Kristallisations-

verhalten der Gläser“^[1]. In der Folgezeit wurden die Erkenntnisse auf diesem Gebiet noch beträchtlich erweitert, abgerundet und auch zusammengefaßt dargestellt^[2,3]. Sie waren bisher eine sichere Basis für die Entwicklung zahlreicher neuer optischer Gläser, technischer Gläser, für die Behebung von Glasproduktionsstörungen und auch für die Entwicklung mehrerer Familien neuer Glaskeramiken mit unterschiedlichen Eigenschaften und Eigenschaftskombinationen.

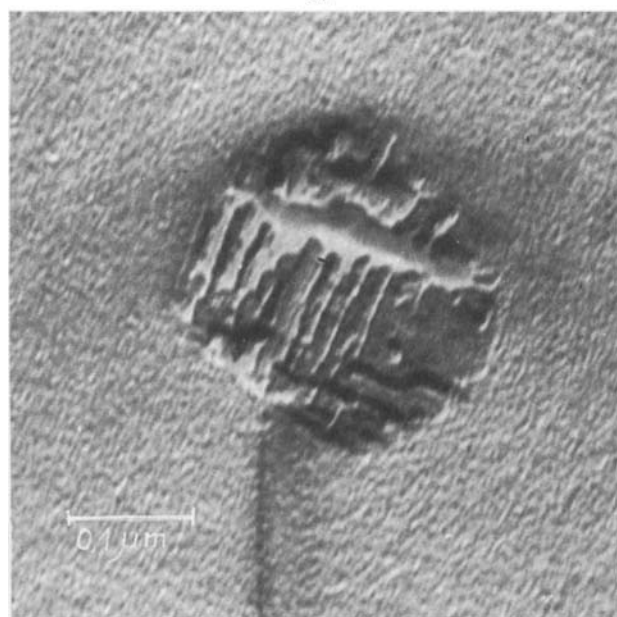
Man kann experimentell nachweisen, daß in den meisten Glasschmelzen bei ihrer Erstarrung zum Festkörper Phasentrennungerscheinungen auftreten, die zu einer mikroheterogenen Struktur führen. Im einfachsten Falle ist eine tröpfchenförmige Mikroglasphase in eine Matrixglasphase anderer Zusammensetzung eingelagert. Die resultierenden Mikroglasphasen sind nicht das Ergebnis statistischer Schwankungen der Zusammensetzung. Die Mikroglasphasen streben vielmehr der Zusammensetzung definierter stabiler chemischer Verbindungen zu. Inwieweit solche Zusammensetzungen nahezu schon erreicht werden, hängt vom Grade der Unterkühlung der Schmelzen ab. Die mannigfaltige Steuerbarkeit der Phasentrennungerscheinungen ist der Schlüssel für die oben erwähnten Entwicklungen. Abbildung 1a zeigt den Musterfall eines entmischten Glases mit mikroheterogener Struktur.

Als Grund für die Phasentrennung kann man das Vorliegen von mindestens zwei molekularen Bauelementen sehr unterschiedlicher Volumenbeanspruchung ansehen. Die Phasentrennung hat bezüglich des Kristallisationsverhaltens eines Glases beträchtliche Konsequenzen. (Für die theoretische Behandlung von Phasentrennungerscheinungen in Gläsern sei auf ^[3] verwiesen.)

[*] Prof. Dr. W. Vogel, Dr. W. Höland
Otto-Schott-Institut der Sektion Chemie der Universität
Fraunhoferstraße 6, DDR-6900 Jena



a)



b)

Abb. 1. a) Typische Entmischungserscheinungen in einem Silicatglas. Elektronenoptische Aufnahme (Abdruckverfahren) einer im Hochvakuum hergestellten Glasbruchfläche. Tröpfchenbezirke mit Bruchfahne sind in eine Matrixglasphase anderer Zusammensetzung eingelagert. b) Beginnende Keimbildung innerhalb der Tröpfchenbezirke (elektronenoptische Abdruckaufnahme).

Als theoretischer Ansatz für jede homogene Keimbildung dient die Volmer-Gleichung [Gl. (1)]. Demnach hängt

$$I = A \cdot e^{-\frac{(\Delta G^* + \Delta G_D)}{k \cdot T}} \quad (1)$$

A = Konstante; ΔG^* = Aktivierungsenthalpie zur Erreichung der kritischen Keimgröße; ΔG_D = Diffusionsenthalpie; k = Boltzmann-Konstante; T = Temperatur

die Keimbildungsgeschwindigkeit I vor allem von der Aktivierungsenthalpie zur Erreichung der kritischen Keimgröße ab. Diese Aktivierungsenthalpie besteht aus zwei Anteilen ($\Delta G^* + \Delta G_D$). Die gesamte Aktivierungsenergie

vermindert sich um den Betrag ΔG_D , wenn die Bauelemente des Keimes am Orte der Keimentstehung bereits präsent sind. Dies ist der Fall, wenn entmischte Grundgläser zur Keimbildung und Kristallisation gebracht werden (Abb. 1b). Da die Zusammensetzung der Tröpfchenbezirke derjenigen von definierten stabilen chemischen Verbindungen schon sehr nahe kommt, beginnt die Keimbildung in allen Tröpfchenbezirken zur gleichen Zeit. Zahl und Größe der entstehenden Kristalle können demzufolge durch eine Lenkung der Phasentrennungserscheinungen im Glase gezielt beeinflusst werden. Wie Abbildung 1b zeigt, kommt es zunächst zu einem gewissen Wachstumsstop, wenn die Kristallit-Wachstumsfront die Tröpfchenphasengrenze erreicht. Das heißt: Selbst dann, wenn in dem einen oder anderen Tröpfchenbezirk die Keimbildung etwas verzögert sein sollte, bewirkt der Wachstumsstop der Keime an der Tröpfchengrenze wieder eine Größenangleichung. Gleiche Startverhältnisse für die Keimbildung an unendlich vielen Stellen gleichmäßig im gesamten Glasvolumen, gleiche Kristallitgröße und sehr kleine – in der Regel nur μm -große – Kristallite im Endprodukt, das sind die Hauptkriterien einer gesteuerten Kristallisation im Glas, die erfüllt werden müssen.

Die heterogene Keimbildung, d.h. die Keimbildung bei Mitwirkung eines Fremdkeimes, wird durch die Turnbull-Beziehung wiedergegeben [Gl. (2)].

$$I = A' \cdot e^{-\frac{(\Delta G^* \cdot (1 + \Delta G_D))}{k \cdot T}} \quad (2)$$

Auch im Glas können in mannigfaltiger Weise Fremdkeime erzeugt werden. Wenn mindestens zwei Gitterkonstanten mit denen der gewünschten Kristallphase bei maximalen Abweichungen von $\pm 15\%$ (oder einem Vielfachen der Gitterkonstanten der gewünschten Kristallphase) übereinstimmen, kann es zu epitaxialen Wechselwirkungen kommen. Mit anderen Worten: Der wachstumsfähig gewordene Fremdkeim wächst mit artfremder Substanz, d.h. mit den molekularen Baugruppen der gewünschten Kristallphase, die sich z. B. innerhalb der Tröpfchen befinden, weiter. Das ist auch der Grund dafür, daß sich bei derartigen Fällen epitaxialer Wechselwirkung die Heterokeime oftmals nicht oder nur schwer nachweisen und eindeutig identifizieren lassen. Durch den Vorgang der Epitaxie wird die sonst notwendige kritische Keimbildungsenthalpie ΔG^* weiter um die Funktion von θ vermindert. Es ist eine Funktion des meßbaren Benetzungswinkels θ vom Fremdkeim durch die Schmelze, aus der die Hauptkristallphase entstehen soll. Im Benetzungswinkel kommt die Stärke der Wechselwirkung epitaxialer Art zum Ausdruck. Bei Benetzung wird diese Funktion immer < 1 ; dies bedeutet, daß Keimbildung und Kristallisation noch rasanter ablaufen als ohne Fremdkeim. In gewissem Sinne kann man die Wirkung der Fremdkeime mit der von Initialzündern vergleichen.

3. Entwicklung von Bioglasceramiken – derzeitiger Stand, Anforderungen und eigene Ziele

Die bisherigen Entwicklungen brachten bereits einen beträchtlichen Fortschritt in der Medizin. Sie sind dadurch zu charakterisieren, daß man in der Regel Phosphosilicat-

gläser, welche der hoch apatithaltigen Knochensubstanz schon sehr verwandt sind, als Überzüge und dünne Filme auf Metalle, Sinterkorund und andere Implantatmaterialien aufbrachte^[4-6]. Auch dünne Glasfilme, die durch Temperprozesse teilweise in kristallinen Apatit umgewandelt wurden, sind verwendet worden. Diese knochenverwandten Gläser oder glaskristallinen Filme führten bereits zu einer mehr oder weniger guten Bioaktivität und zum Verbund mit dem Knochengewebe. Dünne Filme werden jedoch in der Regel über kurz oder lang völlig aufgelöst und damit unwirksam. Da diese Eigenschaft für andere Anwendungsbereiche vorteilhaft ist, hat man völlig resorbierbare Gläser und Glaskeramiken entwickelt^[7-9]. Ein anderer Weg war die Entwicklung von Sinterkeramiken als Massivmaterial. In der Regel handelte es sich dabei um Sinterprodukte aus kristallinem Apatit^[10]. Auch Phosphatgläser in Pulverform, in denen bei Temperprozessen kristalliner Apatit gebildet wird, sind als Sinterprodukt eingesetzt worden^[11, 12]. Weitere Modifizierungen der resultierenden Eigenschaften wurden dadurch erreicht, daß Phosphatglaspulver und ein Silicatglaspulver, in welchem sich kristalline Silicate wie Wollastonit und Devitrit ausscheiden, gemeinsam gesintert wurden^[13, 14]. Die erhaltenen Produkte sind aufgrund des Apatitanteils mehr oder weniger bioaktiv und porös und lassen sich mit Hartmetallwerkzeugen bedingt bearbeiten. Als schwerwiegende Nachteile erweisen sich oftmals Porösität und relativ geringe mechanische Festigkeit.

Ein wichtiger Fortschritt bestand darin, daß man durch Tempern massiver Gläser glaskristalline Produkte erzeugen konnte.

Der erste entscheidende Schritt auf dem Weg zu einem festen Verbund zwischen anorganischen Materialien und Knochen gelang *Hench et al.* durch Anwendung von Glasfilmen oder teilkristallinen Gläsern^[15, 16]. Sein Grundglas war wie folgt zusammengesetzt [Gew.-%]:

SiO ₂	45%	CaO	24.5%
Na ₂ O	24.5%	P ₂ O ₅	6.0%

In den siebziger Jahren ist mit dem „Cervital“-Material eine bedeutend höhere chemische Stabilität erzielt und damit eine neue Einsatzmöglichkeit geschaffen worden. Cervital basiert auf dem Grundglassystem SiO₂-Na₂O-CaO-Ca₃(PO₃)₂-MgO-K₂O-CaF₂^[17, 18]. Weitere Fortschritte brachten Folgeentwicklungen^[19-21], die im wesentlichen alle vom genannten Grundglassystem ausgingen. Sehr umfangreiche Untersuchungen, besonders zu unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten, zeigten jedoch, daß zwar eine gute Bioaktivität erreicht war, daß aber die Verbundzone zwischen Knochen (oder anderem Gewebe) und glaskristallinem Material durch dessen relativ hohe Löslichkeit bedingt breiter wird und daß dieser Prozeß im Langzeitkontakt des Materials mit dem Knochen offenbar nicht zum Stillstand kommt. Damit besteht aber bei mechanischer Belastung des Verbundes die Gefahr der Lockerung des Implantates. Für andere Anwendungen ist der Verbund ausreichend stabil. Die Hauptkristallphasen der genannten neuen Materialien sind Apatit Ca₅[F/(PO₄)₃], Wollastonit Ca₃[Si₃O₉] und/oder Devitrit Na₂O·3CaO·6SiO₂.

Es war und bleibt unser Ziel, verbesserte Bioglaskeramiken mit neuen Eigenschaften zu entwickeln. Grundlage da-

für sind die Kenntnisse über die Mikroprozesse bei der Erstarrung einer Glasschmelze oder der Überführung eines Glases durch gesteuerte Kristallisation in eine Glaskeramik. Die Forderungen der inzwischen recht zahlreichen medizinischen Kooperationspartner sind sehr unterschiedlich; offensichtlich bahnt sich bei den Bioglaskeramikmaterialien schon jetzt eine Entwicklung an, die man in gewissem Sinne mit der Entwicklung der Palette von Edelfeststoffen für unterschiedliche Verwendungszwecke vergleichen kann. Verlangte Primäreigenschaften sind vor allem:

- völlige Biokompatibilität oder
- höchste Bioaktivität bei:
 - möglichst hoher mechanischer Festigkeit,
 - hoher chemischer Beständigkeit insbesondere gegen Körperflüssigkeiten und
 - guter Bearbeitbarkeit der Materialien möglichst durch den Operateur selbst.

Bei guter Biokompatibilität lassen sich z. B. durch Zellkompatibilitätstests weder in vitro noch in vivo Abwehrreaktionen oder gar Toxizitätserscheinungen erkennen, und außerdem kommt ein direkter, bindegewebsfreier Knochenkontakt zustande. Bei Bioaktivität regt das Implantat das Lagergewebe an, nach einem begrenzten Auflösungs- und Ionenaustauschprozeß einen echten biochemischen Verbund mit dem Implantat einzugehen.

4. Entwicklung von biokompatiblen und zugleich maschinell bearbeitbaren Glaskeramiken

4.1. Maschinell bearbeitbare Glaskeramik aus dem System Na₂O-MgO-Al₂O₃-SiO₂-F mit ebenen blattförmigen Glimmerkristallen^[22]

Als maschinell bearbeitbar wird eine Glaskeramik dann angesehen, wenn man sie mit Metallbearbeitungswerkzeugen, vorrangig mit Hartmetallwerkzeugen, drehen, fräsen, bohren oder mit Gewinde versehen kann, ohne daß das Werkstück zerspringt, wie das bei einer Normkeramik der Fall ist. Bei einem Prüfverfahren zum Vergleich der Bearbeitbarkeit wird die Zeit gemessen, die ein Hartmetallbohrer mit konstantem Vorschub benötigt, um eine gewisse Bohrtiefe zu erreichen.

Die um 1970 von *Beall* und *Grossmann et al.*^[23-25] eingeleitete Entwicklung ist dadurch charakterisiert, daß in einem Grundglas eine gelenkte Ausscheidung von Glimmerkristallen stattfindet, die zur Erzielung einer guten maschinellen Bearbeitbarkeit eine optimale Größe haben, einander berühren und etwa 2/3 des Gesamtvolumens der Keramik ausmachen sollten^[3].

Abbildung 2 zeigt ein Musterbeispiel unserer Entwicklung. Ein Standardgrundglas (15.5 Mol.-% MgO; 12.6 Mol.-% Al₂O₃ und 71.9 Mol.-% SiO₂), bei dem 11.2 Mol.-% Sauerstoff-Ionen durch Fluorid-Ionen ersetzt waren, wurde zusätzlich mit 5.2 Mol.-% Alkalimetalloxid dotiert. Durch gelenkte Phasentrennung des Grundglases schieden sich Natriumphlogopitkristalle (Na_{0.5-1}Mg₃[AlSi₃O₁₀F₂]) gezielt und in der geforderten Art aus^[26, 27]. Natriumphlogopit ist ein Glimmer.

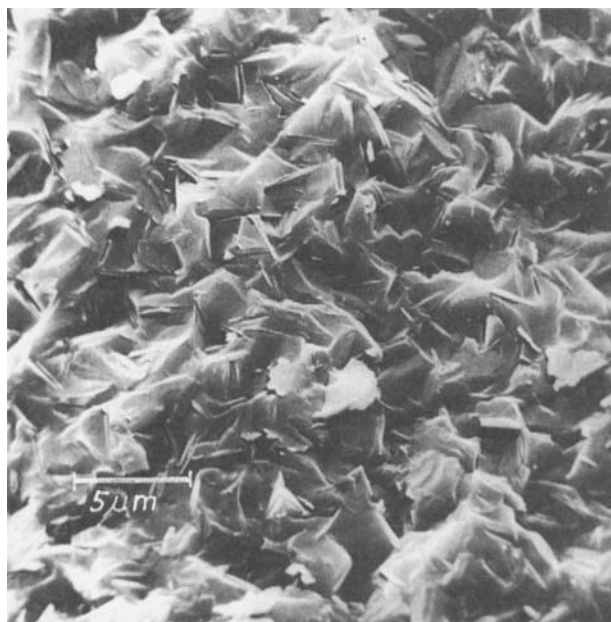


Abb. 2. Ebene Natriumphlogopit-Glimmerkristalle in kartenhausförmiger Anordnung in einer maschinell bearbeitbaren Glaskeramik (rasterelektronenoptische Aufnahme).

Die maschinelle Bearbeitbarkeit ist darauf zurückzuführen, daß die durch den Bearbeitungsprozeß ausgelösten Mikrobruchvorgänge bevorzugt in der (001)-Ebene der Glimmerkristalle (siehe Abb. 3) verlaufen. Wegen der

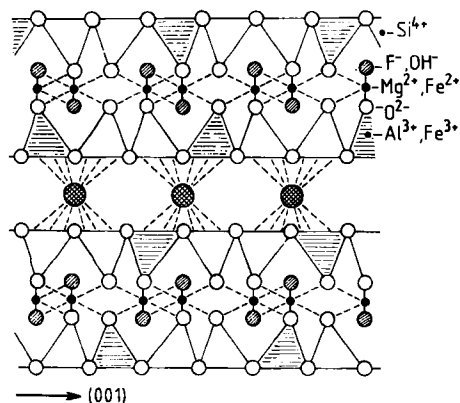


Abb. 3. Schematische Darstellung der Phlogopitstruktur. Dreiecke: $[\text{SiO}_4]$ -Tetraeder; schraffierte Dreiecke: $[\text{AlO}_4]$ -Tetraeder; \bullet : K^+ oder Na^+ ; \circ : O^{2-} ; \odot : F^- ; \bullet : Mg^{2+} . – Austauschbar sind: F^- durch OH^- , Mg^{2+} durch Fe^{2+} , Al^{3+} durch Fe^{3+} , K^+ durch Na^+ .

Kontakte der Glimmerkristalle untereinander greifen die Mikrobruchvorgänge leicht auf Nachbarkristalle über und führen schließlich zur Materialablösung, ohne daß das Werkstück zerspringt. Die bevorzugte Bruchrichtung in der (001)-Ebene des Glimmerkristalls kommt durch Alkalimetall-Ionen zustande, welche je zwei Dreischichtpakete nur locker verbinden.

Es hat sich erwiesen, daß diese für Spezialzwecke beim Bau wissenschaftlicher Geräte und beim Maschinenbau entwickelte Keramik zugleich biokompatibel ist und sich vielfältig in der Medizin einsetzen läßt. Einige physikalische Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1. Eigenschaften der maschinell bearbeitbaren Glaskeramik mit ebenen Fluorophlogopit-Glimmerkristallen. Zusammensetzung [Mol.-%]: Na_2O 3–15, MgO 7–23, Al_2O_3 10–30, SiO_2 45–70, F 3–6 [22].

Dichte	2.5 g/cm ³
Linearer thermischer Ausdehnungskoeffizient (20–400°C)	$75 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$
Biegebruchfestigkeit	90 MPa
E-Modul	50 GPa
Druckfestigkeit	450 MPa
Schlagfestigkeit	2.0 kN/m
Hydrolytische Klasse	1–2
Säureklasse	3
Laugenklasse	1–3
Rauhtiefe nach Polieren	0.15 µm
Maschinelle Bearbeitbarkeit	sehr gut

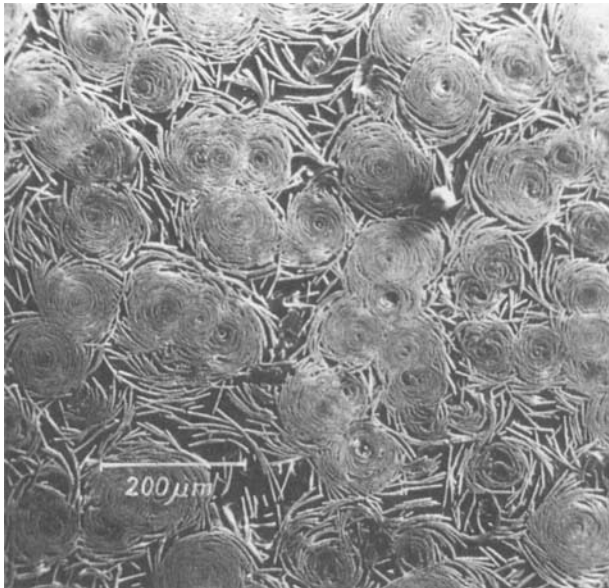
4.2. Glaskeramik bester maschineller Bearbeitbarkeit aus dem System $\text{Na}_2\text{O}/\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2-\text{F}$ mit gebogenen Glimmerkristallen^[28, 29]

In einem veränderten Standardgrundglas (21.2 Mol-% MgO ; 19.5 Mol-% Al_2O_3 ; 59.3 Mol-% SiO_2) läßt sich nach Dotierung mit 11.2 Mol-% F^- und 6.4 Mol-% $\text{Na}_2\text{O}/\text{K}_2\text{O}$ eine neue Glimmerphase zur Ausscheidung bringen. Die Glimmerkristalle treten hier nicht als ebene Blättchen auf, sondern gebogen, wobei es zu „kohlkopfförmigen“ Aggregationen kommt (siehe Abb. 4). Die Röntgenspektren aus energiedispersiven Elektronenstrahlmikroanalysen (EDAX)^[30] (siehe Abb. 5) lassen bei einem Vergleich der Mg- und Al-Peaks erkennen, daß die Al-Konzentration in den gebogenen Glimmerblättchen höher ist als in den ebenen. Bei Erhöhung des $(\text{Al}_2\text{O}_3 + \text{MgO})$ -Gehaltes gegenüber dem SiO_2 -Gehalt im Glas werden Mg^{2+} -Ionen im neuartigen Glimmerkristall teilweise durch Al^{3+} -Ionen ersetzt (1.5 Mg^{2+} entsprechen 1 Al^{3+}). Dadurch kommt es in der Oktaederschicht der Glimmerstruktur zu Spannungszuständen, die zu einer Biegung der Glimmerkristalle führen. Außerdem macht sich dieser Zustand in der röntgenographisch belegten Änderung des Dioktaeder-Trioktaeder-Charakters der Kristalle bemerkbar. Würde man die $(\text{MgO} + \text{Al}_2\text{O}_3)$ -Konzentration im Grundglas noch weiter erhöhen, entstünden Cordieritkristalle ($\text{Mg}_2\text{Al}_3[\text{AlSi}_5\text{O}_{18}]$); im Cordierit werden die $[\text{AlO}_{4/2}]$ -Gruppen durch Mg^{2+} -Ionen stabilisiert. Die Glaskeramik mit den gebogenen Glimmerkristallen läßt sich vier- bis fünfmal besser maschinell bearbeiten^[28, 29] als die in Abschnitt 4.1 besprochene Glaskeramik mit ebenen Glimmerblättchen.

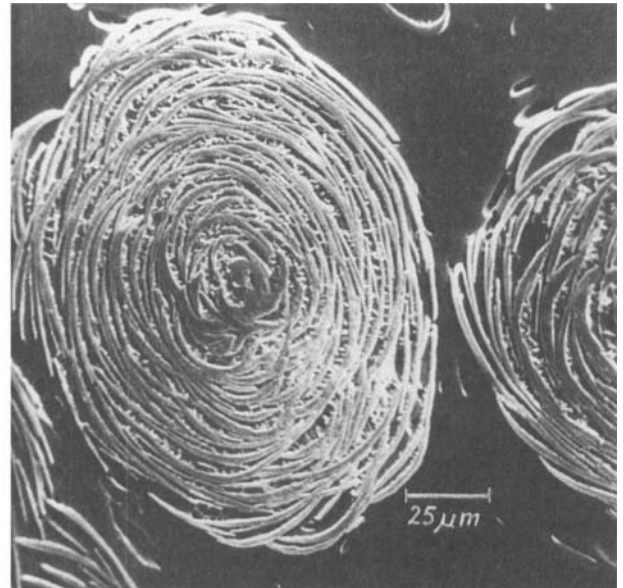
Tabelle 2. Eigenschaften der maschinell bearbeitbaren Glaskeramik mit bester Bearbeitbarkeit mit gebogenen Fluorophlogopit-Glimmerkristallen. Zusammensetzung [Mol.-%]: M_2O 5–12 (Na_2O 0–8, K_2O 0–6), MgO 8–17, Al_2O_3 21–36, SiO_2 34–60, F 1–7 [29].

Linearer thermischer Ausdehnungskoeffizient (20–400°C)	$50\text{--}75 \cdot 10^{-7} \text{ K}^{-1}$
Biegebruchfestigkeit	bis 110 MPa
Hydrolytische Klasse	1–2
Laugenklasse	1–3
Maschinelle Bearbeitbarkeit	ausgezeichnet

Auch diese maschinell bearbeitbare Glaskeramik ist biokompatibel und läßt sich wie die vorgenannte für viele Zwecke in der Medizin anwenden. Die Haupteigenschaften sind in Tabelle 2 aufgelistet.

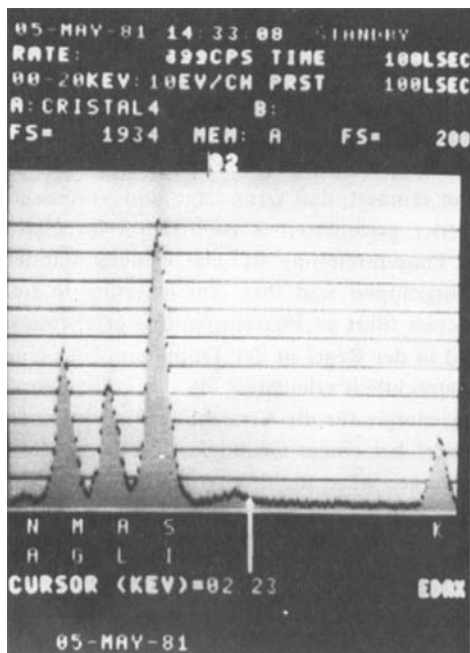


a)

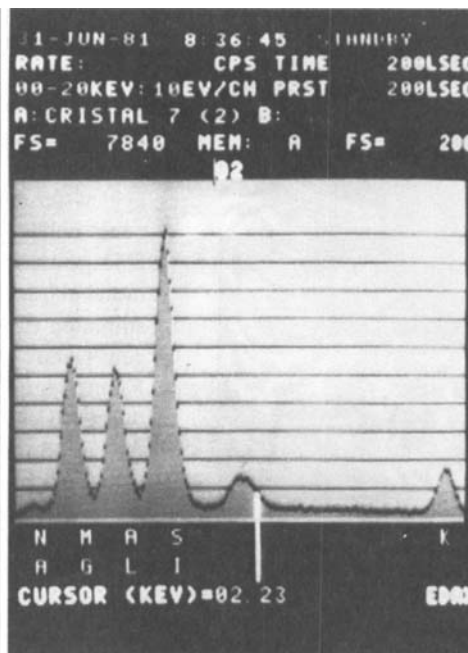


b)

Abb. 4. a) Fluorophlogopit-Glimmerkristalle in einer neuen Erscheinungsform: Die Glimmerblättchen befinden sich in einer kugelförmigen Lamellenanordnung (kohlkopffartig). b) Einzel-Kugelaggregat (rasterelektronenoptische Aufnahmen).



a)



b)

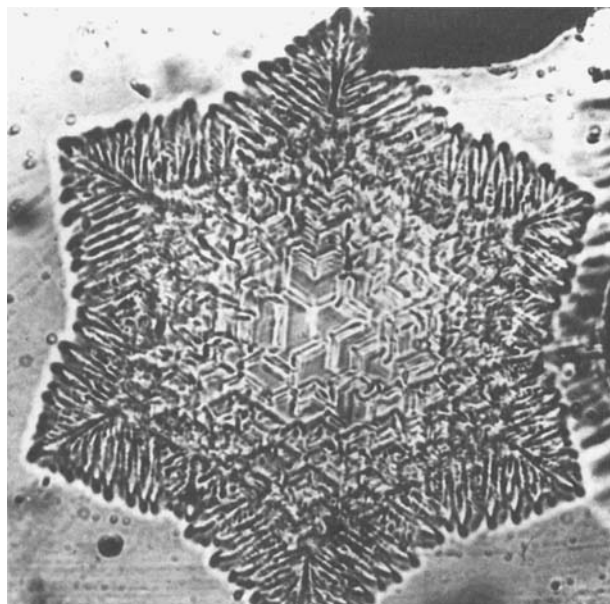
Abb. 5. a) EDAX-Aufnahme von ebenen Fluorophlogopit-Glimmerkristallen. Massenverhältnis Al/Si = 0.43, Mg/Si = 0.71. b) EDAX-Aufnahme von gebogenen Fluorophlogopit-Glimmerkristallen. Massenverhältnis Al/Si = 0.51, Mg/Si = 0.63.

4.3. Maschinell bearbeitbare Glaskeramik aus dem System $\text{Na}_2\text{O}/\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2-\text{F}$ mit Glimmer- und Cordieritkristallen zugleich^[31]

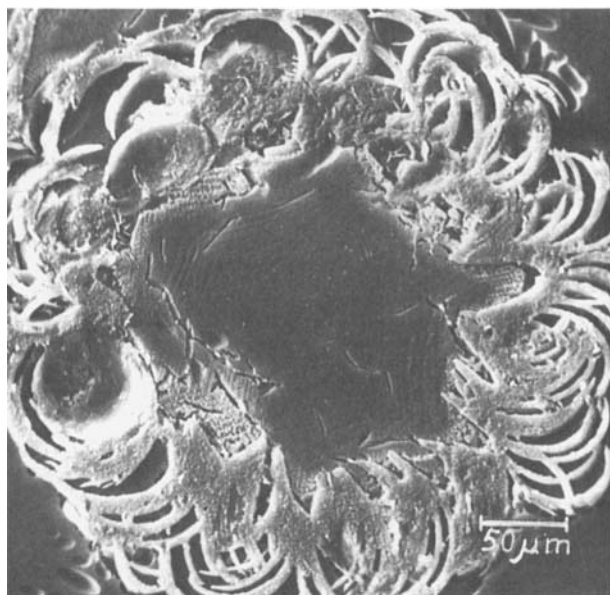
Glaskeramiken, die nur Glimmerkristalle enthalten und maschinell bearbeitbar sind, wurden bereits beschrieben. Auch Glaskeramiken, die nur Cordieritkristalle ($\text{Mg}_2\text{Al}_3[\text{AlSi}_5\text{O}_{18}]$) enthalten, sind bekannt^[26]. Sie weisen besonders hohe mechanische Festigkeit und hohe Bruchzähigkeit auf. Auf die in Abschnitt 4.2 beschriebene Art werden in gezielt modifizierten Grundgläsern der Zusammensetzung [Gew.-%]

SiO_2	43–50%	F^-	3.3–4.8%
Al_2O_3	26–30%	Cl^-	0.01–0.6%
MgO	11–15%	CaO	0.1–3%
$\text{Na}_2\text{O}/\text{K}_2\text{O}$	7–10.5%	P_2O_5	0.1–5%

über gelenkte Phasentrennungsvorgänge Glimmer- und Cordieritkristalle zugleich ausgeschieden. In den resultierenden Glaskeramiken sind die vorteilhaften Eigenschaften – gute mechanische Bearbeitbarkeit und hohe mechanische Festigkeit (Bruchzähigkeit) – kombiniert. Diese Eigenschaften, bei völliger Biokompatibilität, guter Polierbarkeit und sehr geringer Rauhtiefe, Einfärbbarkeit u. a.,



a)



b)

Abb. 6. a) Cordieritkristall als Glasfehler in einem technischen Glas (Lichtmikroskopische Aufnahme). b) Cordieritkristall in der neuen maschinell bearbeitbaren Glaskeramik mit noch gebogenen Phlogopit-Glimmerkristallen (rasterelektronenoptische Aufnahme).

machen den Werkstoff für breiten Einsatz in der Dentalmedizin geeignet.

Abbildung 6a zeigt einen typischen Cordieritkristall in einem technischen Glas als Glasfehler, Abbildung 6b zum Vergleich die Cordierit-Glimmerkristallisation in der beschriebenen neuen Glaskeramik. Die engen Wechselbeziehungen (Übergang vom gebogenen Phlogopit-Glimmerkristall zum Cordieritkristall) kommen auch in der Abbildung zum Ausdruck.

Markante Eigenschaften der biokompatiblen, maschinell bearbeitbaren Glimmer-Cordierit-Glaskeramik sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Alle drei beschriebenen Glaskeramiktypen (siehe Tabellen 1–3) und auch Untertypen, die spezielle Forderungen erfüllen, sind in Wissenschaft und Technik wie auch in der Medizin als biokompatibles Material einsetzbar.

Tabelle 3. Eigenschaften der maschinell bearbeitbaren Glimmer(Phlogopit)-Cordierit-Glaskeramik. Zusammensetzung siehe Text.

Dichte	2,5 g/cm ³
Linearer thermischer Ausdehnungskoeffizient (20–400°C)	75–125 · 10 ^{–7} K ^{–1}
Biegebruchfestigkeit	90–140 MPa
E-Modul	70 GPa
Druckfestigkeit	450 MPa
Bruchzähigkeit K _{IC}	bis 1,9 Pa · m ^{+1/2}
Vickers-Härte	bis 8000 MPa
Hydrolytische Klasse	1–2
Säureklasse	3
Laugenklasse	1
Rauhtiefe nach Polieren	0,1 μm
Maschinelle Bearbeitbarkeit	gut bis sehr gut

5. Entwicklung von bioaktiven Glaskeramiken

5.1. Maschinell bearbeitbare, bioaktive Glaskeramik sowie die kinetischen Prozesse bei ihrer Herstellung^[32,33]

Die in Abschnitt 4 beschriebenen, maschinell bearbeitbaren Glaskeramiken haben sich als biokompatibel erwiesen; das heißt, sie verursachen keine Störungen in lebenden Zellen. Bioaktiv wird ein Implantatwerkstoff dann, wenn er Apatitkristalle, die natürliche Bausubstanz des Knochens, enthält^[17, 18, 34]. Somit ergab sich die logische Aufgabenstellung, über eine gesteuerte Kristallisation Glimmer(Phlogopit)- und Apatitkristalle in variierbaren Anteilen nebeneinander aus einer Glasschmelze zur Ausscheidung zu bringen. Zum Verständnis des weiteren Vorgehens sei daran erinnert, daß Grundlage und Voraussetzung nahezu jeder gesteuerten Kristallisation im Glase eine gesteuerte Phasentrennung ist. Die Bildung stabiler molekularer Baugruppen und ihre Anreicherung in bestimmten Bereichen führt zu Phasentrennungserscheinungen. Damit wird in der Regel in der Tröpfchenphase eine Keimbildung beträchtlich erleichtert, da der volle Betrag der Aktivierungsenergie für die Erreichung der kritischen Keimgröße, wie er bei einem Grundglas mit homogener Struktur aufzubringen wäre, nicht notwendig ist. Die Entmischungsstruktur der Grundgläser in den bisher behandelten, maschinell bearbeitbaren Glaskeramiken ist erwiesen. Welche Folgeschritte führen nun zusätzlich zur Bioaktivität?

5.1.1. CaO- und P₂O₅-Dotierung des Grundglases, aus dem Fluorophlogopit-Glimmerkristalle ausgeschieden werden

Eine Dotierung des Grundglases, aus dem ebene blättchenförmige Phlogopitkristalle ausgeschieden werden, mit kleinen CaO/P₂O₅-Anteilen ändert an der Entmischungsstruktur des Ausgangsglases nichts. Abbildung 7a zeigt eine silicatische Tröpfchenphase, in der Mg-, Al-, Alkali- und Fluorid-Ionen neben Kieselsäure angereichert sind, während die Matrixphase hoch SiO₂-reich ist. Eine Dotierung des gleichen Grundglases mit hohen CaO/P₂O₅-Anteilen ändert das Entmischungsverhalten grundlegend: Die ursprüngliche silicatische Tröpfchenphase verschwindet; dafür kommt es in der silicatischen Matrixphase zur Bildung P₂O₅-reicher, relativ großer Tröpfchenbezirke (siehe Abb. 7b). Wenn man die beiden mit CaO/P₂O₅-dotierten Grundgläser einer speziellen Temperatur-

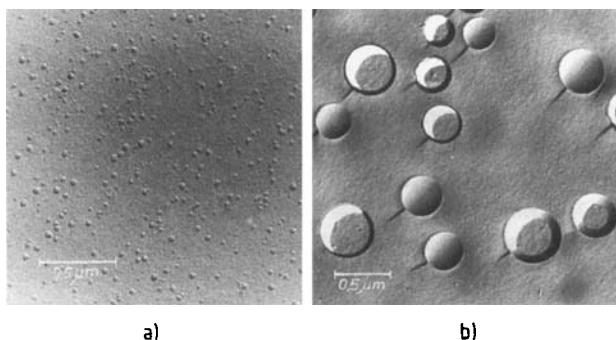


Abb. 7. a) Entmischungsstruktur des Grundglases mit geringer $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Dotierung nach schneller Unterkühlung. Kleine silicatische Tröpfchenbezirke. b) Entmischungsstruktur des Grundglases mit hoher $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Dotierung. Große Phosphattröpfchenbezirke; die kleinen silicatischen Tröpfchenbezirke sind verschwunden (elektronenoptische Abdruckaufnahme).

behandlung unterzieht, dann werden aus dem Glas mit geringer $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Dotierung nur die altbekannten ebenen Phlogopitkriställchen ausgeschieden, aber kein Apatit. Aus dem Glas mit hoher $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Dotierung wird nur Apatit ausgeschieden; Phlogopitkristalle werden nicht gleichzeitig erhalten. Dieses zunächst negative Resultat läßt sich durch die unterschiedliche Entmischungskinetik beider dotierter Grundgläser erklären (siehe Abb. 8).

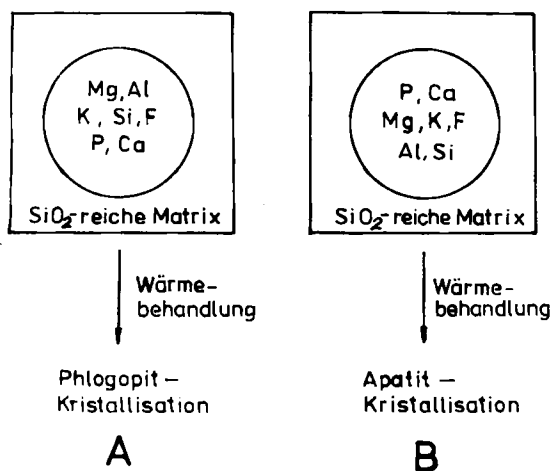


Abb. 8. Schematische Darstellung der Entmischungs- und Kristallisationskinetik der Gläser nach Abb. 7.

Im Falle A werden die geringen $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Anteile überwiegend von der Tröpfchenphase homogen aufgenommen, ohne daß dadurch das bekannte Kristallisationsverhalten wesentlich verändert wird. Im Falle B, bei hohen $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Dotierungen, bildet sich im erstarrten Grundglas eine reine Phosphattröpfchenphase mit Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , K^+/Na^+ - und F^- -Anreicherungen. Aufgrund der höheren Feldstärke (z/a^2 , wobei z die Wertigkeit und a den Abstand zwischen Anion und Kation bedeuten) von P^{5+} (2.1) gegenüber der Feldstärke von Si^{4+} (1.57) resultiert bei P^{5+} auch ein höheres Abschirmbestreben. Als Folge davon wird der ursprünglichen silicatischen Tröpfchenphase ein großer Anteil der Mg^{2+} , Al^{3+} - und Alkalimetall-Ionen entzogen, so daß die Phase zugunsten der Phosphattröpfchenphase verschwindet.

Ein erhöhter Fluorgehalt im Grundglas begünstigt diesen Prozeß infolge einer verstärkten Viskositätsniedrigung. Beim Tempern dieses Grundglases kristallisiert nur

noch Apatit. Für eine gleichzeitige Ausscheidung von Phlogopit sind die Voraussetzungen verlorengegangen.

5.1.2. Dotierung des Grundglases, aus dem Fluorophlogopit-Glimmerkristalle in kugelförmiger Lamellenanordnung ausgeschieden werden, mit CaO (10–19 Mol-%) und P_2O_5 (2–9 Mol-%)

Eine Dotierung des Grundglases mit erhöhtem Mg^{2+} - und Al^{3+} -Ionengehalt (siehe Abschnitt 4.2) mit CaO und P_2O_5 führt primär zu einem dreiphasigen Glas (siehe Abb. 9a). In eine hoch SiO_2 -reiche Matrixglasphase sind zwei in Dimension und Zusammensetzung unterschiedliche Tröpfchenphasen eingebettet.

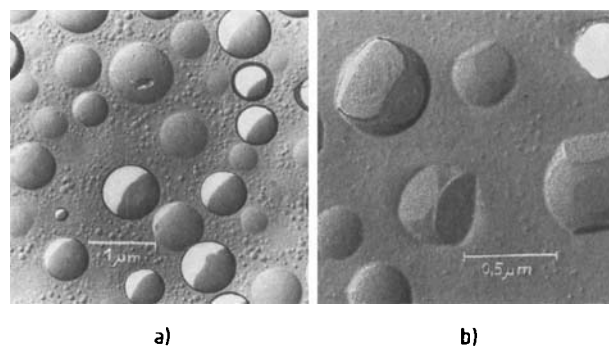


Abb. 9. a) Dreiphasiges Grundglas. Die großen Phosphatglatröpfchen und die kleinen silicatischen Tröpfchenbezirke sind koexistent. b) Die großen Phosphatglatröpfchen beginnen sich beim Tempern in kristallinen Apatit umzuwandeln (rasterelektronenoptische Aufnahmen).

Die großen Tröpfchenbezirke sind eine Phosphatphase mit CaO -, MgO -, Al_2O_3 -, $\text{K}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{O}$ - und F^- -Anreicherungen. Die kleinen Tröpfchenbezirke sind die ursprüngliche silicatische Entmischungsphase mit gleichfalls MgO -, Al_2O_3 -, $\text{Na}_2\text{O}/\text{K}_2\text{O}$ - und F^- -Anreicherungen. Sie existiert in diesem Falle also auch noch neben der Phosphattröpfchenphase.

In einem Standardgrundglas, aus dem ebene Phlogopit-Glimmerblättchen ausgeschieden werden, wird durch den eintretenden Phosphor eine neue Phosphattröpfchenphase gebildet und das Verteilungsgleichgewicht für Mg^{2+} , Al^{3+} , Ca^{2+} , Fluorid- und Alkalimetall-Ionen weitestgehend auf die Seite der Phosphatphase verschoben. Dabei verschwindet die Silicattröpfchenphase.

In einem Grundglas mit erhöhtem MgO - und Al_2O_3 -Gehalt, aus dem Phlogopit-Glimmerblättchen in kugelförmiger Lamellenanordnung ausgeschieden werden, wird durch eine $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ -Dotierung grundsätzlich die gleiche veränderte Mg^{2+} , Al^{3+} , Fluorid- und Alkalimetall-Ionenverteilung angestrebt wie im Standardgrundglas. Sie liegt jedoch nicht so extrem auf der Seite der Phosphattröpfchen. Der erhöhte MgO - und Al_2O_3 -Gehalt des Grundglases bewirkt, daß noch genügend Mg^{2+} , Al^{3+} , F^- - und Alkalimetall-Ionen in der ursprünglichen Silicattröpfchenphase verbleiben, so daß nunmehr beide Tröpfchenphasen koexistieren (siehe Abb. 9a).

Beim Tempern eines derartigen dreiphasigen Glases bildet sich in den großen Phosphattröpfchenbezirken Fluorapatit. Die kleinen silicatischen Tröpfchenbezirke enthalten noch so viel Mg^{2+} , Al^{3+} , Alkalimetall- und Fluorid-

Ionen, daß durch Reaktion mit der Matrixphase noch Phlogopit-Glimmerkristalle entstehen. Da der Silicatröpfchenphase durch die höhere Feldstärkewirkung von P^{5+} gegenüber der von Si^{4+} aber Mg^{2+} -, Al^{3+} -, Alkalimetall- und Fluorid-Ionen entzogen wurden, werden die Glimmerkristalle nicht mehr in kugelförmiger Lamellenanordnung, sondern wieder als ebene Blättchen ausgeschieden. In Abbildung 9b ist zu sehen, wie sich die großen P_2O_5 -reichen Tröpfchenbezirke in Apatitkristalle umzuformen beginnen. Es sind bereits Apatitkristallflächen an den Tröpfchen erkennbar. Abbildung 10 zeigt Apatit- neben Fluorophlogo-

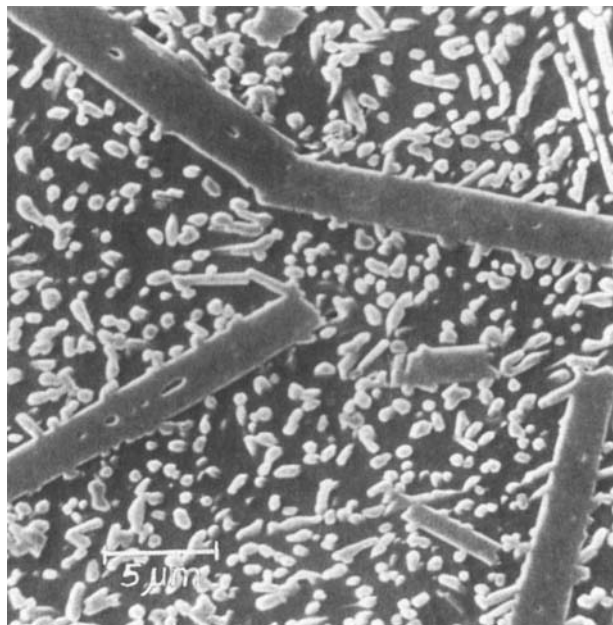


Abb. 10. Bioaktive, maschinell bearbeitbare Glaskeramik. In einer Matrixglasphase liegen Apatit- und Fluorophlogopitkristalle nebeneinander vor (rasterelektronenoptische Aufnahme).

pitkristallen. Das Verhältnis beider Kristallphasen zueinander sowie das Verhältnis von Restglasphase zu Kristallphasen ist einstellbar. Die Ausscheidung von Apatitkristallen neben den Glimmerkristallen setzt zwar die Bearbeitbarkeit herab, doch reicht letztere noch bei weitem aus. Somit ist ein wesentliches Teilziel mit einem Grundglas folgender Zusammensetzung erreicht worden [Mol.-%]:

SiO_2	19–54%	F^-	3–23%
Al_2O_3	8–15%	CaO	10–34%
MgO	2–21%	P_2O_5	2–10%
Na_2O/K_2O	3–8%		

5.1.3. Chemische und mechanische Eigenschaften

Für den Einsatz von Bioglaskeramiken ist besonders ihr Oberflächenverhalten gegenüber chemischen Agentien von Interesse. Die nach dem Standardverfahren^[35] ermittelte Wasserbeständigkeit ergab bei der für medizinische Anwendungen optimierten Bioglaskeramik die „hydrolytische Klasse“ 1–2. Hoch apatithaltige, maschinell bearbeitbare Glaskeramiken liegen in der „hydrolytischen Klasse“ 2 und hoch phlogopithaltige, maschinell bearbeitbare Glaskeramiken mit geringem Apatitgehalt in der Klasse 3. Zwei international bekannt gewordene Bioglaskeramiken, die

sich jedoch nicht maschinell bearbeiten lassen, liegen in der „hydrolytischen Klasse“ 5. Die nach Standardverfahren ermittelte Laugenklasse beträgt 1, die Säureklasse 3. Diese beiden Eigenschaften haben für die Medizin jedoch geringere Bedeutung, da die Prüfverfahren mit solchen bei körpernen Bedingungen nicht vergleichbar sind.

Die „Ringerlösung“^{4[18]} ist eine Modellflüssigkeit, die der Körperflüssigkeit des Menschen nahekommt (wäßrige Lösung, die Na^+ -, Ca^{2+} -, Cl^- - und CO_3^{2-} -Ionen enthält). Nach 40 h Kochen der neu entwickelten, maschinell bearbeitbaren Bioglaskeramik in der Ringerlösung beträgt die entstandene Rauhtiefe nur 0.5 µm. Ein Nachweis für einen durch Auslaugungsprozesse bedingten Anstieg der Na^+ - und K^+ -Ionenkonzentration in der Ringerlösung war negativ. Eine weitere, sehr aussagekräftige Methode zur Bestimmung der Ionenabgabe eines Implantates unter körperähnlichen Bedingungen ist die Behandlung von Bioglaskeramikpulver mit „Tris-Pufferlösung“ (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol-HCl- H_2O -Mischung). Tabelle 4 zeigt Resultate.

Tabelle 4. Ionenabgabe bioaktiver, maschinell bearbeitbarer Glaskeramik bei Behandlung mit Tris-Pufferlösungen. Versuchsbedingungen: pH der Pufferlösung 7.4; Versuchstemperatur 37°C; 3 g Glaskeramikpulver der Korngröße 0.16–0.315 mm; 100 mL Lösung; laufend bewegte Probe. t = Reaktionszeit. Angegeben ist die gefundene Ionenkonzentration.

Bioglaskeramik	t [h]	Ionenkonzentration [mg/L]		
		Na^+	K^+	Al^{3+}
hoch apatithaltig	168	1.0	0.7	—
(Apatit 40 Vol.-%)	336	1.1	0.7	—
Phlogopit 20 Vol.-%)	672	1.8	0.7	—
hoch phlogopithaltig	168	1.8	2.1	—
(Apatit 20 Vol.-%)	336	1.9	2.1	—
Phlogopit 70 Vol.-%)	672	2.1	2.1	0.08

Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Freisetzung von Na^+ - und K^+ -Ionen nach bereits 14 Tagen nahezu und nach vier Wochen praktisch zum Stillstand gekommen ist. Wie in Abschnitt 5.1.2 erwähnt, lassen sich die Eigenschaften der maschinell bearbeitbaren Glaskeramiken mit Apatitkristallen je nach dem eingestellten Verhältnis von Apatit- zu Glimmerkristallen in weiten Grenzen variieren. Die über einen Bohrttest ermittelten Bearbeitbarkeitswerte reichen von „bearbeitbar“ bis „ausgezeichnet bearbeitbar“. Die mechanische Biegebruchfestigkeit wird von einer Glaskeramikprobe nach Dreipunktauflage gemessen. Sie reicht von 140 MPa bei Glaskeramikproben mit geringem Apatitgehalt bis 220 MPa bei Proben mit hohem Apatitgehalt. Um die Streuung der Meßwerte gering zu halten, wurde die Oberfläche der Prüfkörper vor der Messung systematisch verletzt, und zwar durch Einwirken von SiC -Körnern auf die Prüfkörper in einer sich drehenden Trommel (mechanische Eigenschaften siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Mechanische Eigenschaften der maschinell bearbeitbaren, bioaktiven Glaskeramik. Zusammensetzung siehe Abschnitt 5.1.2.

Dichte	2.8 g/cm ³
Thermischer Ausdehnungskoeffizient (20–300°C)	80–120 · 10 ⁻⁷ K ⁻¹
Biegebruchfestigkeit	140–220 MPa
E-Modul	77–88 GPa
Druckfestigkeit	500 MPa
Bruchzähigkeit K_{Ic}	0.5–1.0 MPa m ^{1/2}
Vickers-Härte	bis 5000 MPa (500 H V 10)

5.1.4. Biokompatibilität und Bioaktivität

Die in der Medizin bekannten Laboratoriumsversuche wie der INT-Reduktionstest, der LDH-Freisetzungstest und insbesondere Zellkulturversuche verliefen mit sehr positivem Ergebnis. Bei letzteren wurden die Materialien in Staubform in Konzentrationen von 0.4–3.2 mg/mL den Zellkulturen zugesetzt. Weder die Glaskeramik noch Sinterkorund (Referenzsubstanz) beeinflussen die Zellvermehrung. Somit ist die Glaskeramik bereits nach diesem Ergebnis als völlig biokompatibel anzusehen.

Die von J. Gummel und K.-J. Schulze durchgeführten Tierversuche^[32] brachten weitere entscheidende Ergebnisse. Bei allen Tierexperimenten wurden grundsätzlich Doppelimplantationen von Glaskeramik und Sinterkorund durchgeführt; bekanntlich ist Sinterkorund absolut biokompatibel.

Die Bioaktivität wurde durch Implantationsserien im Unterschenkelkopf (Tibiakopf) von Meerschweinchen ermittelt. Nach Liegezeiten der Implantate von 8, 12 und 16 Wochen und bis zu zwei Jahren wurde den getöteten Tieren der Tibiakopf entnommen und untersucht. Mechanische Ausstoßversuche des würfelförmigen Implantates ergaben, daß die Scherfestigkeit der Implantat-Knochen-Grenze bei den Glaskeramikimplantaten durchschnittlich achtmal höher liegt als bei den Sinterkorundimplantaten. Sie erreicht Spitzenwerte von 5 N/mm². Außerdem sind am Glaskeramikimplantat auch nach dem Ausstoß elektronenoptisch noch festhaftende Knochenreste festzustellen.

Licht- und elektronenoptische Untersuchungen geben weitere interessante Aufschlüsse. Abbildung 11 zeigt in einer lichtmikroskopischen Aufnahme den direkten Knochen-Glaskeramik-Verbund. Es ist zu erkennen, daß die mit Alizarin angefärbte Knochensubstanz bereits nach acht Wochen Liegezeit direkt in das Glaskeramikimplantat hineinwächst. Außerdem liegen Knochenzellen und ein Blutgefäß in unmittelbarer Nachbarschaft des Implantates. Damit ist eine optimale Bioaktivität erreicht worden.

Abbildung 12 zeigt eine lichtmikroskopische Vergleichsaufnahme des Knochen-Sinterkorund-Verbundes ebenfalls nach Alizarinanfärbung. Auch nach 16 Wochen Liegezeit des Implantates zeigt sich kein direkter Verbund zum Kno-

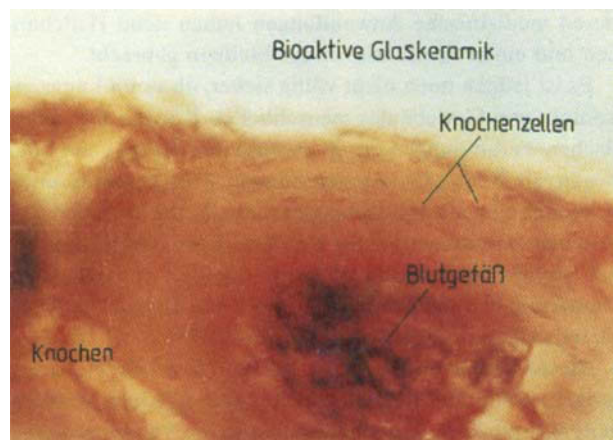


Abb. 11. Knochen-Glaskeramik-Verbund nach acht Wochen Liegezeit des Implantates im Tierversuch. Bioaktive Glaskeramik und Knochen sind echt miteinander verwachsen (lichtmikroskopische Aufnahme nach Alizarinanfärbung von Dr. J. Gummel [32]).



Abb. 12. Knochen-Sinterkorund-Verbund nach 16 Wochen Liegezeit des Implantates im Tierversuch. Das Implantat ist durch eine Bindegewebs(Kollagen)-Schicht eingekapselt und – obwohl biokompatibel – nicht mit dem Knochen verwachsen (lichtmikroskopische Aufnahme nach Alizarinanfärbung von Dr. J. Gummel [32]).

chen. Ein Spalt zwischen Knochen und Implantat wurde mit einer Bindegewebschicht ausgefüllt. Sie bewirkt, daß sich das Implantat wie ein Korken aus einer Flasche ziehen läßt. Das Sinterkorundmaterial ist biokompatibel, aber nicht bioaktiv.

Die Grenzschicht zwischen Glaskeramik und Knochen ist in Abbildung 13 gezeigt. Damit sich zwischen Knochen und Implantat ein fester Verbund bilden kann, d.h. damit eine Neubildung von Apatitkristallen stattfinden kann,

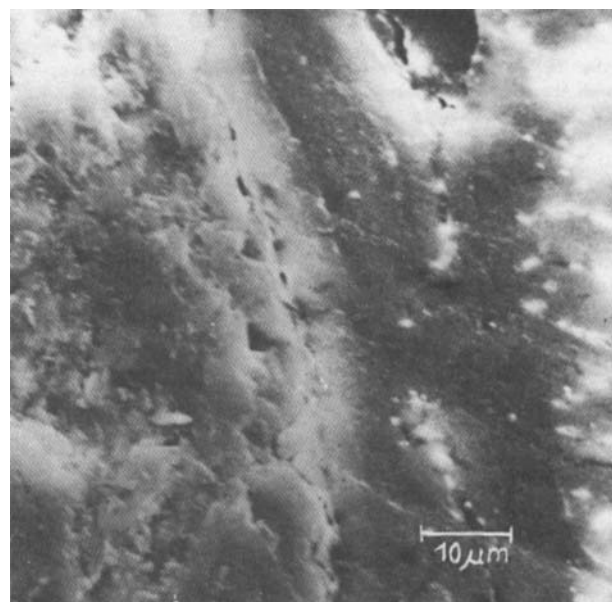


Abb. 13. Verwachsungszone zwischen bioaktiver Glaskeramik und Knochen im Tierversuch. Die maximale Dicke der Grenzschicht beträgt 5–10 µm (rasterelektronenoptische Aufnahme).

sind gewisse Lösungs- und Ionendifusionsprozesse in der Implantatoberfläche unter der Einwirkung von Zellflüssigkeit Voraussetzung. Diese Lösungsprozesse müssen jedoch in einer nicht zu großen Tiefe zum Stehen kommen, weil eine zu breite Reaktionszone bei späteren Dauerbelastungen zu Lockerungen des Implantates führen kann. Bei Ver-

suchsimplantationen der neuen, maschinell bearbeitbaren, bioaktiven Glaskeramik wird eine Reaktionszone von maximal 5–10 µm Breite beobachtet (siehe Abb. 13). Bei fremden bioaktiven Implantatwerkstoffen betrug sie 100–150 µm, wobei noch nicht feststeht, ob die Reaktion zum Untersuchungszeitpunkt bereits völlig zum Stillstand gekommen war.

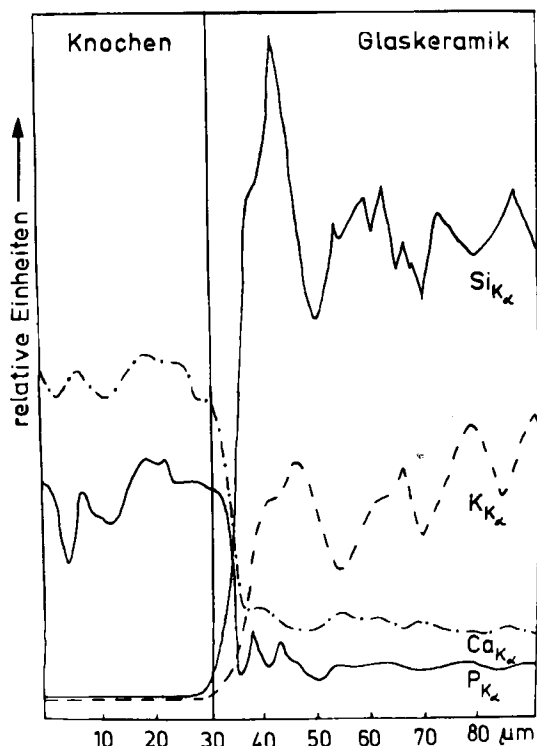


Abb. 14. Elektronenstrahl-Mikrosondenaufnahme der Verwachsungszone nach Abb. 13. Röntgen-Intensitätsprofile in der Grenzschicht für $\text{Si}_{K\alpha}$, $\text{K}_{K\alpha}$, $\text{Ca}_{K\alpha}$ und $\text{P}_{K\alpha}$ -Strahlung.

Abbildung 14 gibt eine Elektronenstrahl-Mikrosondenuntersuchung der Grenzschicht zwischen Knochen und Implantat wieder. Die Röntgen-Intensitätsprofile für $\text{Si}_{K\alpha}$, $\text{Ca}_{K\alpha}$, $\text{P}_{K\alpha}$ und $\text{K}_{K\alpha}$ -Strahlung lassen folgende Aussagen zu:

- Die Glasmatrix wird aus der Glaskeramikoberfläche geringfügig ausgelaugt; SiO_2 diffundiert jedoch nicht in den Knochen.
- Die Kalium-Ionen werden aus der Glaskeramikoberfläche bis zu einer Tiefe von etwa 5 µm fast quantitativ ausgelaugt. Damit wird auch die Aussage über die Breite der Reaktionszone bestätigt.
- Der Ca- und der P-Gehalt ist in der Reaktionszone höher als in der Glaskeramik. Das weist auf Apatitneubildung hin, die zum festen Verbund zwischen Bioglasskeramik und Knochen führt. Ein Weiterwachsen der Knochenkristalle mit oberflächlich gelöster Implantatsubstanz erscheint nicht ausgeschlossen.

Die Abbildungen 15a und b zeigen den Glaskeramik-Knochen-Verbund nach 54 bzw. 71 Wochen. Die ursprüngliche Kontaktzone ist besonders in Abbildung 15b kaum noch zu erkennen.

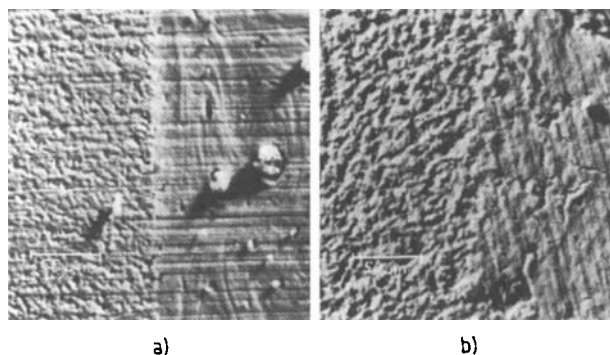


Abb. 15. Rasterelektronenoptische Aufnahme des Glaskeramik-Knochen-Verbundes im Tierversuch: a) nach 54 Wochen, b) nach 71 Wochen. Keine Verbreiterung der Kontaktzone durch weitere Glaskeramikauflösung, sondern innigere Verwachsung.

5.1.5. Zwischeneinschätzung und Beurteilung der Ergebnisse

Die Prüfung der maschinell bearbeitbaren und zugleich hoch bioaktiven Glaskeramik, die sich für Knochenimplantationen und Knochenersatz eignet, die aber auch für völlig andere Zwecke in der Medizin verwendet werden kann, ist im Laborversuch und im Tierexperiment nahezu abgeschlossen. Versuche für einige Sonderanwendungen sind noch im Gange.

Auch die erste Stufe der klinischen Prüfung am Menschen hat bisher ausschließlich positive Resultate gebracht. Mit den neuen Glaskeramiken wird dem Arzt ein Implantationswerkstoff in die Hand gegeben, aus dem sich mit normalen Metallverarbeitungsverfahren auch komplizierte Formteile anfertigen lassen, die während einer Operation vom Arzt selbst noch speziell angepaßt und verändert werden können.

5.2. Bioaktive, piezoelektrische, kieselsäurefreie Phosphatglaskeramik

5.2.1. Phosphatglaskeramik-Entwicklungstendenz

Die bisher sehr erfolgreichen Entwicklungen biokompatibler oder bioaktiver silicatischer Bioglasskeramiken und deren medizinische Anwendungen haben neue Heilchancen und einen Fortschritt in der Medizin gebracht.

Es ist jedoch noch nicht völlig sicher, ob es im Langzeitkontakt von Gewebe des menschlichen Körpers mit silicatischen Verbindungen zu unerwünschten Reaktionen oder negativen Wechselwirkungen kommt. Aus diesem Grunde wäre eine reine Biophosphatglaskeramik, die auch der chemischen Zusammensetzung des Knochens näher käme als alle bisher entwickelten Bioglasskeramiken, für den Knochenersatz beträchtlich günstiger. Es gibt Entwicklungsansätze, welche in diese Richtung weisen^[38,39].

Dieses Vorhaben ist bisher deshalb noch nie völlig gelungen, weil nahezu alle Phosphatgläser eine relativ homogene Grundglasstruktur haben und keine Phasentrennung als Voraussetzung für eine gesteuerte Kristallisation zeigen. Eine deshalb nur mögliche wilde Kristallisation im Volumen oder an der Oberfläche führt nicht zu den markanten Eigenschaften einer „Vitrokeramik“.

In einigen Fällen versuchte man, die natürlichen, strukturellen Barrieren der Entwicklung von Phosphatglas-keramik über die Glaspulver-Sintermethode^[11] zu überwinden. Bei diesem Vorgang wird ein Phosphatglaspulver geeigneter Zusammensetzung und einer Korngröße, die etwa den Dimensionen der tröpfchenförmigen Entmischungsbezirke in Silicatgläsern entspricht, getempert, zusammengesintert und zur Kristallisation gebracht. Dabei erfolgt die Kristallisation von allen Kornoberflächen aus ins Glaskorn hinein. Über die gewählte Korngröße kann man also ebenfalls zu einer gleichmäßigen Kristallisation und zu gleicher Kristallitgröße im Sinterprodukt kommen. Letzteres ist jedoch porös und zeigt im Vergleich zu Massivglas-keramiken niedrige mechanische Festigkeit. Damit sind solche Materialien in der Medizin nur begrenzt einsetzbar. Das trifft auch zu auf Sinterprodukte aus reinem kristallinem Apatit^[10].

Das Hauptziel unserer Arbeit bestand darin, einen Weg zu finden, wie auch ein reines Phosphatglas über eine gesteuerte Kristallisation in eine Glaskeramik überführt werden kann, wobei eine Kristallphase Apatit sein muß, weil nach den bisher vorliegenden Kenntnissen damit auch Bioaktivität zu erwarten ist.

5.2.2. Struktur und Kristallisationsverhalten von Phosphatgläsern

Silicatgläser enthalten in der Regel ein räumliches $[\text{SiO}_4]$ -Tetraedergerüst. Die Einführung von Netzwerk-wandler-Oxiden führt zu Sauerstoffbrückensprengungen und zur Einlagerung der großen Netzwerk-wandler-Ionen in die zustandekommenden größeren Netzwerk-hohlräume (siehe Abb. 16a).

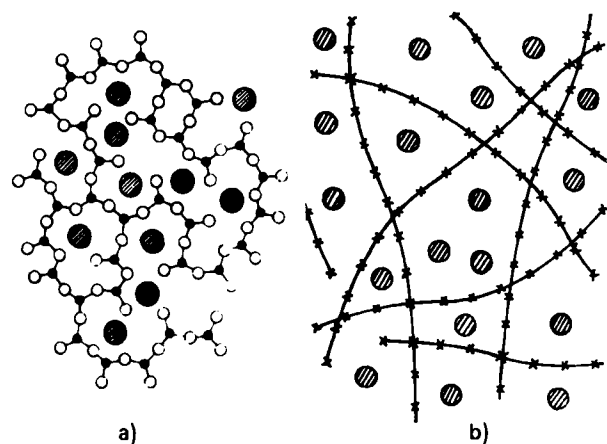


Abb. 16. Modellvorstellungen über die Struktur a) eines Silicatglases mit Netzwerkstruktur; $\bullet = \text{Si}$, $\circ = \text{O}$, $\otimes = \text{Na}$ (nach Zachariasen und Warren, siehe [3]), b) eines basischen Phosphatglases mit Kettenstruktur; $\times - \times = \text{PO}_4 - \text{PO}_4$, $\otimes = \text{Na}$.

In sehr vielen Fällen sind die Netzwerk-wandler-Ionen jedoch nicht statistisch auf das dreidimensionale Netzwerk verteilt. Infolge unterschiedlicher Volumenbeanspruchung zweier verschiedener molekularer Bauelemente kommt es zu Phasentrennungserscheinungen, wobei in einer Mikrophase diese, in der anderen jene molekularen Bauelemente angereichert sind^[3].

In gewissem Sinne kann man die beschriebenen Erscheinungen einerseits mit einer Mischkristallbildung, in Analo-

gie zum homogen aufgebauten Glas, oder andererseits mit einem eutektischen Kristallgemisch, in Analogie zu einem Glas mit Mikrophasentrennung, vergleichen. Wie in Abschnitt 2 dargelegt, ist die Mikrophasentrennung eines Glases aber eine entscheidende Voraussetzung für eine gesteuerte Kristallisation. Phosphatgläser haben eine andersartige Struktur und demzufolge auch ein anderes Kristallisationsverhalten als Silicatgläser.

Saure Phosphatgläser bestehen ebenfalls noch aus einem Netzwerk. Allerdings sind nur drei Ecken eines $[\text{PO}_4]$ -Tetraeders vernetzt. Basische Phosphatgläser, insbesondere solche bei einem Netzwerk-wandler-Oxid- : P_2O_5 -Verhältnis > 1 , haben Kettenstruktur^[40-42] (siehe Abb. 16b). Die Hohlräume auch zwischen verknäulten Ketten sind aber so groß, daß darin zwanglos ein andersartiges molekulares Bauelement des Glases Platz finden kann. Eine Tendenz zur Phasentrennung ist deshalb nicht zu beobachten. Damit ist der bisher übliche Weg, um eine gesteuerte Kristallisation in diesen Gläsern hervorzurufen, nicht gangbar. Es müssen neue Möglichkeiten gefunden werden.

5.2.3. Entwicklung reiner Biophosphatglaskeramiken^[36, 37]

Gläser des Systems $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$: Schmelzen des ternären Systems $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ ^[43] können in begrenzten Zusammensetzungsbereichen glasig erstarren. Besonders ³¹P-NMR-Untersuchungen von Haubenreißer et al.^[44] haben eindeutig die Kettenstruktur derartiger Gläser bewiesen. Durch Temperprozesse wird Oberflächenkristallisation, d.h. wilde Kristallisation ausgelöst, in deren Verlaufe die AlPO_4 -, $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ - und $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$ -Kristallphase gebildet wird. Apatit wird nicht ausgeschieden.

Gläser der Systeme $\text{Na}_2\text{O-CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ und $\text{Na}_2\text{O-CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5\text{-F}$: Durch steigenden Zusatz von Na_2O zu Gläsern des Systems $\text{CaO-Al}_2\text{O}_3\text{-P}_2\text{O}_5$ können die Kettenstrukturen gezielt abgebaut werden. Damit müssen die Chancen für eine spätere Apatitausscheidung steigen. Aus den Schmelzzusammensetzungen [Mol.-%]

Na_2O	11.0-32%	Al_2O_3	8.3-16.0%
CaO	21.0-37.5%	P_2O_5	29.9-42.0%

ist ersichtlich, daß es sich in allen Fällen um „Invertgläser“ mit einem P_2O_5 -Gehalt unter 50 Mol.-% handelt. Haubenreißer et al.^[44] konnten ³¹P-NMR-spektroskopisch nur Mono- und Diphosphatbaugruppen nachweisen.

Während Trapp und Stevels 1959 erstmals eine Glasbildungstendenz von Silicatschmelzen mit einem SiO_2 -Gehalt weit unter 50 Mol.-% feststellten und dafür den neuen Begriff Invertglas^[45] prägten – Invertgläser enthalten kein dreidimensionales Netzwerk mehr –, ließ sich nunmehr zeigen, daß Ähnliches auch bei Phosphatglasschmelzen möglich ist. Modellvorstellungen zur Struktur dieser Gläser gibt Abbildung 17 wieder.

Invertgläser, das heißt Gläser, welche ausschließlich aus sehr kleinen molekularen Gruppen aufgebaut sind, neigen grundsätzlich zu einer viel rasanteren Kristallisation als „normale“ Gläser. Es war erhofft worden, daß auf dieser Basis vielleicht ein neuer Weg zur gesteuerten Kristallisation in Phosphatgläsern gefunden werden kann.

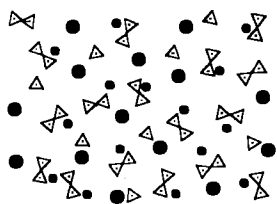


Abb. 17. Modellvorstellungen zur Struktur eines Phosphat-Invertglases. Dreiecke: $[\text{PO}_4]$ -Tetraeder; schwarze Kreise: Kationen (Na^+ , Ca^{2+} , Al^{3+}).

Nach einer speziellen thermischen Behandlung lassen sich aus den Phosphat-Invertgläsern folgende Kristallphasen – jedoch wiederum nur in wilder Kristallisation – zur Ausscheidung bringen: die Cristobalit-isotype AlPO_4 -Modifikation, die Tridymit-isotype AlPO_4 -Modifikation, $\beta\text{-Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, ein bisher unbekanntes „komplexes Phosphat“, ein Diphosphat und Apatit. Wesentlich ist, daß erstmals die Ausscheidung einer modifizierten Hydroxylapatitphase erreicht werden konnte.

Die zusätzliche Einführung von Fluoridkomponenten in Schmelzen des Systems $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5$ [Mol.-%]

Na_2O	24.1–26.1%	P_2O_5	31.6–33.6%
CaO	21.7–25.5%	F	6.1–10.9%
Al_2O_3	11.0–12.2%		

verändert den Kristallisationsprozeß beträchtlich. In wilder Kristallisation treten nun folgende Kristallphasen auf: Fluoroapatit, Tiefquarz-isotypes AlPO_4 (Berlinit)^[46], das piezoelektrische Eigenschaften zeigt, und die komplexe Phosphatphase. ^{27}Al -NMR-Untersuchungen von Haubenreißer et al.^[44] ergaben, daß das Verhältnis von vierfach zu sechsfach koordiniertem Al^{3+} 3:1 beträgt. Daraus, aus ^{31}P -NMR-Untersuchungen und aus der chemischen Analyse der Gläser wurde für das komplexe Phosphat der in Abbildung 18 gezeigte Strukturvorschlag abgeleitet. Ein

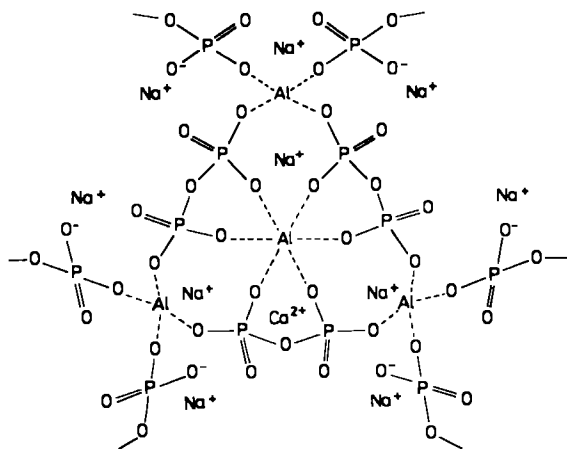


Abb. 18. Strukturvorschlag für das kristalline „komplexe Phosphat“.

solches Strukturmodell läßt sich tatsächlich völlig spannungsfrei aufbauen. Eine exakte Strukturbestimmung steht noch aus. Obwohl in diesem Grundglas noch keine gesteuerte Kristallisation erreicht werden konnte, muß aber schon hier auf die besondere Bedeutung der erzielten Fluoroapatit- und der piezoelektrischen Berlinit-Kristallphase hingewiesen werden.

Gläser der Systeme $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ und $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$: In Gläsern mit Phosphatkettenstruktur ist eine gesteuerte Kristallisation nicht möglich. Phosphatgläser mit Invertglasstruktur, d. h. ausschließlich mit Mono- oder Diphosphatbaugruppen, neigen beim Tempern zu rasanter Keimbildung und Kristallisation. Sie liegen im entsprechenden Schmelzdiagramm extrem nahe der Glasbildungsgrenze. Wenn man derartige Schmelzen des Systems $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5$ mit $\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ übersättigt, dann wird beim Abkühlen oder nachträglichen Tempern ein Effekt ausgelöst, der einer Phasentrennung gleichkommt, damit aber nichts zu tun hat. Die gewählten Grundglaszusammensetzungen sind [Mol.-%]:

Na_2O	24.1–25.7%	P_2O_5	30.7–33.1%
CaO	24.9–31.2%	$\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$	1.2– 6.2%
Al_2O_3	9.9–14.5%		

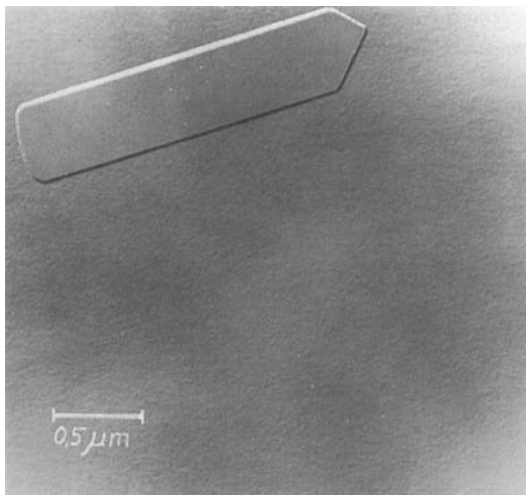
Abbildung 19a stellt eine elektronenoptische Abdruckaufnahme eines ausgewählten Glases aus dem System $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ dar. Wie der Vergleich der Präparatbruchfläche mit der MoO_3 -Kristalltestfläche zeigt, liegt eindeutig eine homogene Struktur des Glases vor. Abbildung 19b, nach thermischer Nachbehandlung des gleichen Glases aufgenommen, zeigt zahlreiche gleichgroße, in der Regel ellipsoidartige Gebilde im gesamten Glasvolumen in der Art von Phasentrennungserscheinungen. Jeder Ellipsoidbezirk enthält außerdem deutlich einen Kern (siehe besonders Abb. 19c). Die Gefügestruktur in den Abbildungen 19b und c kommt durch die Aufhebung von Übersättigungserscheinungen an Eisenoxiden im Grundglas zustande.

Der Kern der Ellipsoidbezirke besteht aus einem kristallinen Eisenphosphat, welches noch nicht vollständig identifiziert werden konnte. Sobald dieser Primärkeim die kritische Größe erreicht hat, wächst er offensichtlich über epitaxiale Wechselwirkung mit Hydroxylapatit-Bausubstanz weiter. Wenn man die Gitterkonstanten von Apatit und Eisenphosphaten vergleicht, dann stellt man fest, daß mindestens zwei Konstanten der Eisenphosphate mit zwei Konstanten des Apatits übereinstimmen oder keine größeren Abweichungen als $\pm 15\%$ aufweisen (siehe Tabelle 6). Da-

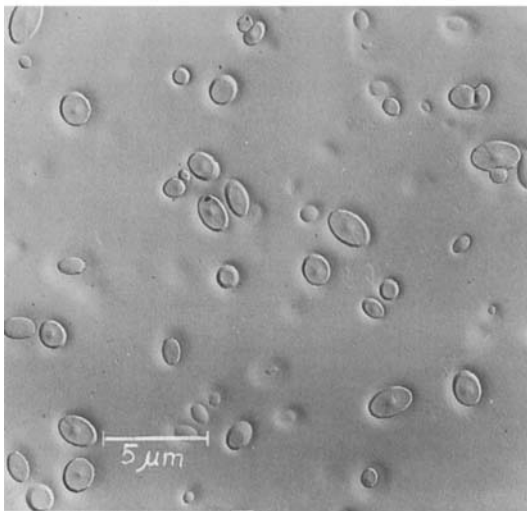
Tabelle 6. Gitterparameter einiger eisenhaltiger Phosphate im Vergleich mit denjenigen von Fluoro- und Hydroxylapatit.

Kristallphase	Gitterparameter [Å]	Abweichung gegenüber Apatit
Fluoroapatit $\text{Ca}_5[\text{F}/(\text{PO}_4)_3]$	$a = 9.37$ $c = 6.88$	
Hydroxylapatit $\text{Ca}_5[\text{OH}/(\text{PO}_4)_3]$	$a = 9.43$ $c = 6.88$	
$\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2$	$a = 8.80$ $b = 11.50$ $c = 6.25$	– 6.1 bis – 6.7% (1 × Apatit a) – 16.4% (2 × Apatit c) – 9.2% (1 × Apatit c)
NaFeP_2O_7 I	$a = 7.11$ $b = 10.03$ $c = 8.09$	+ 3.3% (1 × Apatit c) + 6.3 bis 7.8% (1 × Apatit a) – 13.7 bis – 14.3% (1 × Apatit a)
NaFeP_2O_7 II	$a = 7.33$ $b = 7.90$ $c = 9.57$	+ 6.5% (1 × Apatit c) + 14.8% (1 × Apatit c) + 1.5 bis + 2.1% (1 × Apatit a)
$\text{Ca}_x\text{Fe}_y(\text{PO}_4)_z\text{O}_z$ [a]	$a = 9.39$ $c = 6.90$	+ 0.2 bis – 0.5% (1 × Apatit a) + 0.3% (1 × Apatit c)

[a] $x \approx 9.5$, $y \approx 0.5$, $z \approx 1.25$.



a)



b)



c)

Abb. 19. Elektronenoptische Abdruckaufnahmen eines ausgewählten Glases aus dem System $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$. a) Nach schneller Unterkühlung hat das Glas eine homogene Struktur; oben: MoO_3 -Kristalltestfläche zum Vergleich. b) Beim Tempern werden Übersättigungserscheinungen aufgehoben; es kommt zu spontaner Keimbildung und Kristallisation gleichmäßig im gesamten Volumen. c) Einzelkristallit; ein Eisenphosphat-Primärkeim wächst offensichtlich über epitaxiale Wechselwirkung mit Apatit-Bausubstanz weiter.

mit sind grundsätzlich epitaxiale Wechselwirkungen möglich. Auch die intermediäre Bildung von Eisenapatiten scheint nicht abwegig zu sein.

Eine Röntgen-Rasteraufnahme mit $\text{Ca}_{K\alpha}$ -Strahlung zeigt die Ca-Anreicherung in den Ellipsoidbezirken (siehe Abb. 20). Auch Röntgen-Beugungsaufnahmen weisen eindeutig

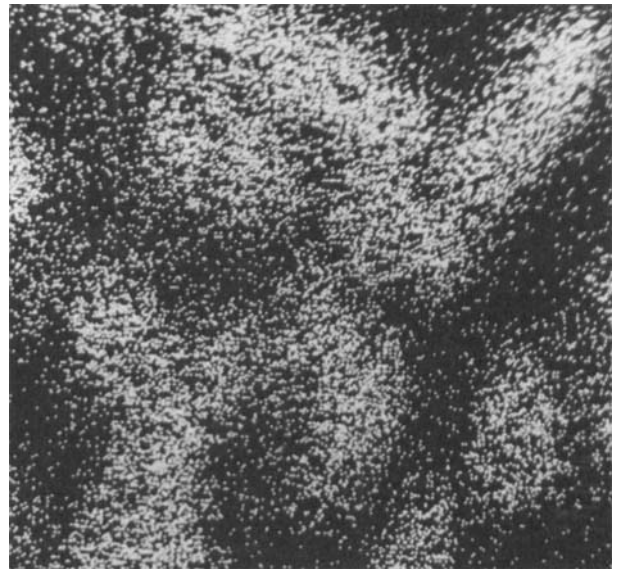


Abb. 20. $\text{Ca}_{K\alpha}$ -Röntgen-Rasteraufnahme des Glases von Abb. 19b. Die Aufnahme zeigt eindeutig die Aggregation der Ca^{2+} -Ionen (weiße Punkte) in den Ellipsoidbezirken.

aus, daß die Ellipsoidbezirke aus kristallinem Hydroxylapatit bestehen. Fortschreitende Temperprozesse führen in solchen Gläsern zur Ausscheidung der kristallinen komplexen Phosphatphase sowie der Tridymit- oder Cristobalit-analogen AlPO_4 -Kristallphase. Abbildung 21 zeigt die Tridymit-analoge AlPO_4 -Kristallphase. Interessant ist die außerordentlich große Ähnlichkeit mit der Tracht des Tri-

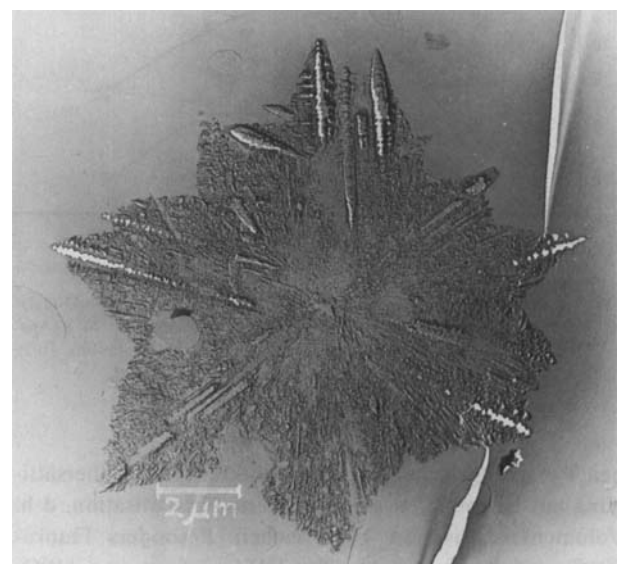


Abb. 21. Bildung der Tridymit-analogen AlPO_4 -Kristallmodifikation in der Glasmatrix beim weiteren Tempern des Glases von Abb. 19b. Übergänge in die Cristobalit-analoge AlPO_4 -Modifikation sind an der rechtwinkligen Verzahnung an den Enden der Hauptwachstumsachsen des sternförmigen Kristalles zu erkennen (elektronenoptische Rasteraufnahme).

dymits in Silicatgläsern. Das Bild zeigt jedoch auch, daß sich bei ansteigenden Temperaturen zunächst die Achsen des sternförmigen Kristalles in die Cristobalit-analoge Modifikation von AlPO_4 mit rechtwinkliger Verzahnung umlagern. Auch die völlige Gleichheit der Erscheinungsformen des Original-Cristobalits in Silicatgläsern mit der Cristobalit-analogen Modifikation von AlPO_4 überrascht.

Von wesentlich größerer Bedeutung für die Erzeugung einer optimalen Bioaktivität der Phosphatglaskeramik wäre es, wenn sich anstelle der Cristobalit- oder Tridymit-analogen Modifikation von AlPO_4 die Tiefquarz-analoge AlPO_4 -Modifikation Berlinit mit piezoelektrischen Eigenschaften^[46] ausscheiden würde. Aus der modernen Medizin ist bekannt, daß Mikroströme das Verheilen von Knochenbrüchen enorm fördern können^[47,48]. Bei der Entwicklung einer bioaktiven reinen Phosphatglaskeramik würden sich hinsichtlich der Bioaktivität dann Apatitausscheidung und Bildung der piezoelektrischen Berlinitphase sehr wirkungsvoll ergänzen.

In Schmelzen des Systems $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}$ wurde, bedingt durch den Fluoridgehalt, eine Berlinitausscheidung erreicht. Es lag nun nahe, dies auch durch Fluoridzusatz zu Schmelzen des Systems $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ zu versuchen. Dieses Ziel ist durch Fluoridzusätze von 2.4–9.4 Mol.-% tatsächlich erreicht worden^[36,37].

Die gesamte Kristallisationsfolge beim Tempern von Gläsern des Systems $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ wird durch Abbildung 22 wiedergegeben. Demnach entstehen bei tiefen Temperaturen eine Eisendiphosphatphase und Fluoroapatit neben der Tridymit-analogen AlPO_4 -Modifikation, wobei jedoch letztere bei höheren Temperaturen zugunsten des Berlinits wieder zersetzt wird. Gleichzeitig bildet sich bei etwa 525°C die kristalline komplexe Phosphatphase. Abbildung 22 zeigt zugleich, daß durch Tempern bei etwa 560°C ein optimaler Apatit- und Berlinitgehalt erhalten wird. Somit ist es gelungen, in einem rei-

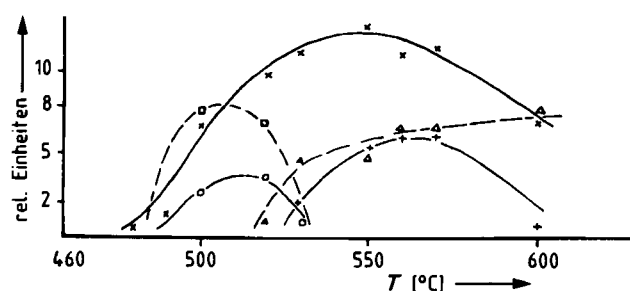


Abb. 22. Kristallisationsfolge eines Glases aus dem System $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{F}-\text{FeO}/\text{Fe}_2\text{O}_3$ in Abhängigkeit von der Temperatur. x — x Apatit (211), O — O Tridymit-analoges AlPO_4 (1010), + — + Berlinit (102), □ — □ Eisendiphosphatphase, Δ — Δ komplexes Phosphat.

nen Phosphatglas mit Invertglasstruktur durch Übersättigung mit Eisenoxiden eine gesteuerte Kristallisation, d.h. Volumen kristallisation, zu erreichen. Besonders Fluoroapatit und die piezoelektrische Tiefquarzform von AlPO_4 führen zu hoher Bioaktivität der Bioglasskeramik. Es ist jedoch noch nicht völlig eindeutig zu entscheiden, ob nicht auch noch die anderen kristallinen Phosphate zur Steigerung der Bioaktivität der Glaskeramik beitragen.

5.2.4. Tierversuche an der Medizinischen Akademie Dresden zum Verbund von Phosphatglaskeramik und Knochen

Erste Implantationen im Unterschenkelkopf (Tibiakopf) von Meerschweinchen zeigen das bindegewebsfreie Heranwachsen von Knochensubstanz an die Phosphatglaskeramik (siehe Abb. 23). Außerdem ist aus einer Mikroson-

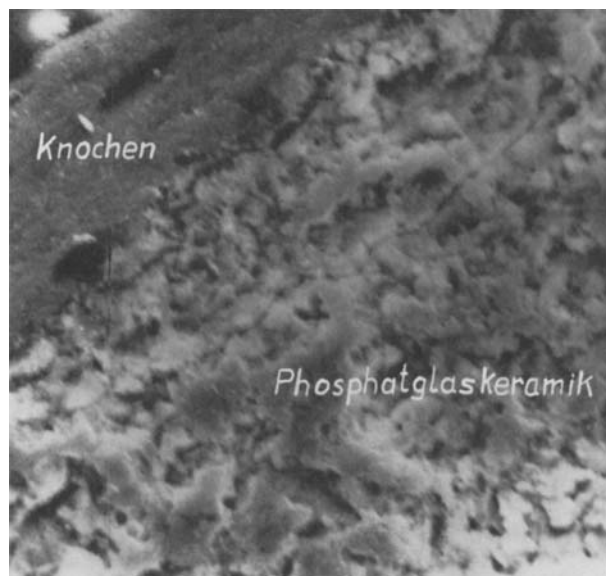


Abb. 23. Bindegewebsfreies Verwachsen von reiner Phosphatglaskeramik und Knochen im Tierversuch (rasterelektronenoptische Aufnahme).

denaufnahme der Verbundzone (siehe Abb. 24) zu ersehen, daß diese Zone nur etwa 10 µm breit ist und der Auflösungs Vorgang als Voraussetzung zum Verwachsen nach

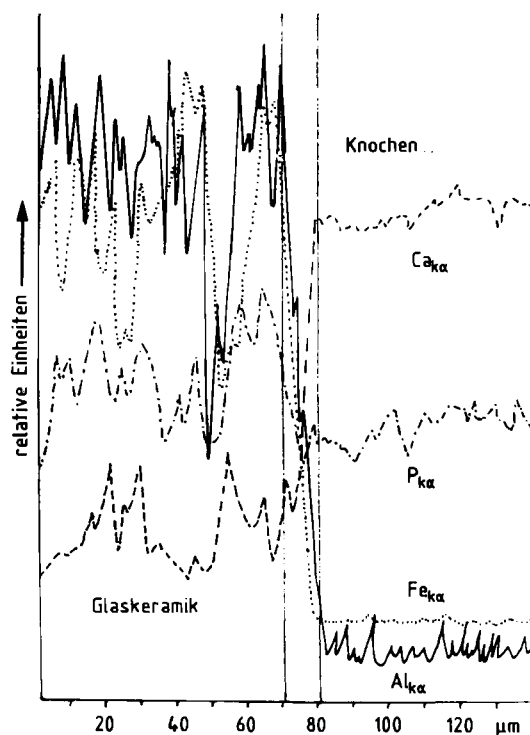


Abb. 24. Elektronenstrahl-Mikrosondenaufnahme der Verbundzone von Abb. 23. Auch bei der vorliegenden reinen Phosphatglaskeramik ist die Verbundzone nicht wesentlich breiter als bei Silicatglaskeramiken (vgl. Abb. 14).

etwa zwölf Wochen bereits zum Stillstand gekommen ist (vgl. Abb. 14). Als Verbundzone wird der Bereich angesehen, der in Abbildung 24 durch den plötzlichen $\text{Ca}_{\text{K}\alpha}$ -Intensitätsabfall und den $\text{Al}_{\text{K}\alpha}$ -Anstieg gekennzeichnet ist. Bei schlechter Verwachsung oder einer Spaltbildung zwischen Glaskeramik und Knochengewebe erhält man eine völlig andersartige Mikrosondenaufnahme.

6. Entwicklung eines anorganisch-organischen Verbundwerkstoffes als Hartgewebssersatz

In der Medizin wird oftmals, z.B. zum Einbetten von Endoprothesen oder als Zahnfüllmasse, sogenannter „Knochenzement“ benötigt. Das sind in der Regel niedermolekulare organische Verbindungen, die in kurzer Zeit polymerisieren und aushärten. Vielfach werden den organischen Komponenten anorganische Zusatzstoffe beige mischt, so daß Kompositmaterialien entstehen. Entsprechend neueren Anwendungen, z.B. zum Ausfüllen von Knochenhöhlungen, welche bei Operationen entstehen, sollte der Ausdruck „Knochenzement“ durch die zutreffendere Bezeichnung „Modellierbarer Hartgewebssersatz“ ersetzt werden.

Bringt man dafür verwendete organische Verbindungen wie Methylmethacrylate, Polyurethane, Polyamide und Epoxidharze als Monomere oder Oligomere in eine frische Wunde, so können sie in der ersten Phase bis zur Polymerisation vom Blut abgeführt und an anderer Stelle angereichert werden und schädigende Wirkungen ausüben. Das können starker Blutdruckabfall, Fettembolien^[49], Blutgerinnsel^[50] u.a. sein. Außerdem können Isocyanatgruppen oder Oligomere mit Körperflüssigkeit, Körpergewebe, Blutkörperchen oder einzelnen Proteinen zu Verbindungen reagieren, die sich zu Metaboliten mit Aminogruppen hydrolysieren lassen. Im Falle der aromatischen Diamine sind diese Metaboliten potentielle Carcinogene^[51].

In allen Fällen dienen die den organischen Verbindungen zugesetzten biokompatiblen oder bioaktiven Glaskeramiken oder anderen anorganischen Stoffe ausschließlich als Füllmaterialien. Diese anorganischen Füllmaterialien haben optimale Korngrößen von etwa 40–60 µm. Die Reaktionszone vieler bisher bekannter bioaktiver Glaskeramiken beträgt beim Verwachsungsprozeß aber 150 µm und

mehr. Das heißt, ein angestrebter Knochenverbund mit den Füllstoff-Biokeramikkörnchen, der in der ersten Phase vielleicht zustande kommt, wird durch völlige Auflösung der Körner praktisch wieder aufgehoben.

Es ist nun eine völlig neue Lösung erreicht worden^[52]: Ein biokompatibler, monomerfreier, nur aus den Elementen C, H und O bestehender epoxidierte polymerer Kohlenwasserstoff mit einer mittleren Molmasse von 2000 bis 6000 und Epoxidäquivalenten von 50 bis 500 g enthält Bioglaskeramikpulver oder auch andere Zuschlagstoffe. Nach spezieller Oberflächenbehandlung des Zuschlagstoffs und Mischen mit der hochpolymeren Verbindung bildet sich ein chemischer Verbund. Da die Oberflächenreaktionszonen beim Verwachsen mit dem Knochen nur 5–12 µm breit werden (siehe Abschnitt 5.1.4), bleibt von einem 40–60 µm großen Bioglaskeramikkorn noch genügend Substanz für eine stabile Verwachsung übrig. Der Härtingsprozeß und die resultierenden Eigenschaften können gesteuert werden. Sie reichen von knorpelähnlich bis knochenhart. Die Einsatzbreite der neuen Kompositmaterialien ist zur Zeit noch gar nicht abzusehen.

7. Klinische Erprobung der neuen Bioglaskeramiken am Menschen

Eine Reihe der beschriebenen Bioglaskeramiken ist von unseren Kooperationspartnern der Medizin im Tierversuch erfolgreich erprobt worden. Andere Bioglaskeramiken, die für noch ungewöhnlichere Anwendungen vorgesehen sind, z.B. im Auge, befinden sich noch im Stadium des Tierversuches. Vier Kliniken haben für bestimmte Einsatzfälle die Freigabe zur ersten klinischen Teststufe am Menschen erhalten.

- An der Orthopädischen Klinik der Charité in Berlin (Humboldt-Universität) wurde unter Leitung von Prof. H. Zippel in Zusammenarbeit mit Dr. J. Gummel und Dr. H. Hähnel mehreren Tumor-Patienten ein Wirbelkörper durch eine bioaktive, maschinell bearbeitbare Glaskeramik ersetzt. Die Abbildungen 25a–c zeigen mehrere Ansichten eines zerstörten Wirbels vor der Operation. In den Abbildungen 25d und e ist der Ersatz des Wirbelkörpers, mit einer Zielke-Brücke gesichert, unmit-

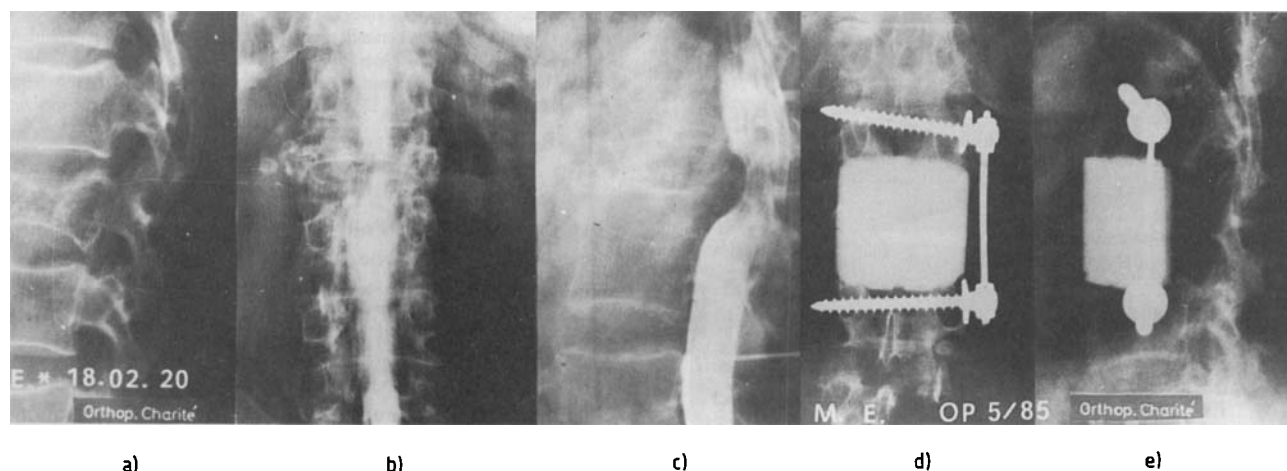


Abb. 25. Wirbelkörperersatz durch eine maschinell bearbeitbare, bioaktive Glaskeramik bei einem Tumor-Patienten (Dr. J. Gummel, Charité der Humboldt-Universität Berlin). a)–c) Mehrere Ansichten eines zerstörten Wirbelkörpers; d), e) ersetzter Wirbelkörper (siehe Text) (Röntgen-Aufnahmen).

telbar nach der Operation wiedergegeben. Der erste Patient konnte bereits ein halbes Jahr später wieder schmerzfrei gehen.

- An der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurden in großer Breite maschinell bearbeitbare biokompatible und auch bioaktive Glaskeramiken sowohl im Mittelohr als auch in Nase, Kiefer und im gesamten Schädelbereich sehr erfolgreich eingesetzt (Operation von Dr. E. Beleites unter Leitung von Prof. K.-H. Gramowski). Folgende Operationen sind in der ersten klinischen Teststufe durchgeführt worden:
 - Collumellisation im Rahmen der Tympanoplastik
 - Stapeserhöhung
 - Wiederaufbau der hinteren Gehörgangswand
 - Rhinobasisstützung
 - Orbitabodenversorgung
 - Stirnhöhlenvorderwandaufbau
 - Nasenplastik

Abbildung 26 zeigt vom Chirurgen selbst angefertigte Mittelohrimplantate aus maschinell bearbeitbarer, biokompatibler oder bioaktiver Glaskeramik; mit ihnen konnte das normale Hörvermögen wieder hergestellt werden. Daß ein biokompatibles Implantat völlig reizfrei einwächst und mit Epithel überzogen wird, geht aus Tierversuchen hervor. Das Einwachsen geschieht, als ob es sich um eine körpereigene Partie handelte (siehe Abb. 27).

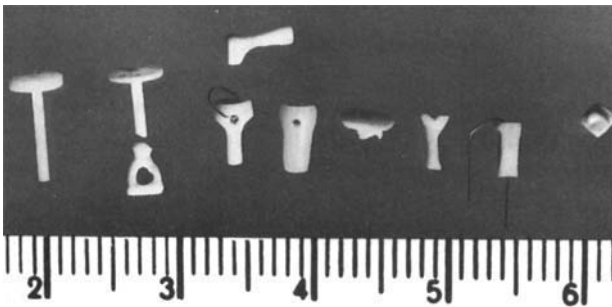


Abb. 26. Vom Chirurgen selbst angefertigte Mittelohrimplantate aus maschinell bearbeitbarer, biokompatibler oder bioaktiver Glaskeramik; Maßstab: cm (Dr. E. Beleites, HNO-Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena).



Abb. 27. Reizfreies Einwachsen und Überziehen eines Implantates aus biokompatibler, maschinell bearbeitbarer Glaskeramik mit Epithel im Tierversuch (lichtmikroskopische Aufnahme, Dr. E. Beleites, HNO-Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena).

- An der Orthopädischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden wurden vorrangig maschinell bearbeitbare, bioaktive Implantate in großer Anwendungsbreite eingesetzt. Folgende Operationen sind im Rahmen der ersten klinischen Teststufe unter Leitung von Prof. K.-J. Schulze gemeinsam mit Dr. W. Purath und Dr. T. Schubert durchgeführt worden:

- Pfannendach-Rekonstruktionen bei Luxationshüfte im Stadium der Dysplasie (perikapsuläre Iliumosteotomie nach Pemberton)
- Bandfixation bei Kapsel-Band-Plastik am Kniegelenk
- Valgisierende Tibiakopf-Osteotomie und Tibiaplateau-Anhebung
- Operation nach Bandi
- Wirbelkörper-Teilersatz an der Brustwirbelsäule
- Ventrale Spondylodese an der Halswirbelsäule nach Robinson
- Schultergelenk-Plastik nach Eden-Hybinette
- Distractionsosteotomie zur Distanzhaltung
- Auffüllen von großen Knochenzysten (Glaskeramik als Füllmaterial)

Die Abbildungen 28 und 29 zeigen zwei Beispiele der breiten Anwendung maschinell bearbeitbarer, bioaktiver Glaskeramiken an der Orthopädischen Klinik der Medizinischen Akademie Dresden.

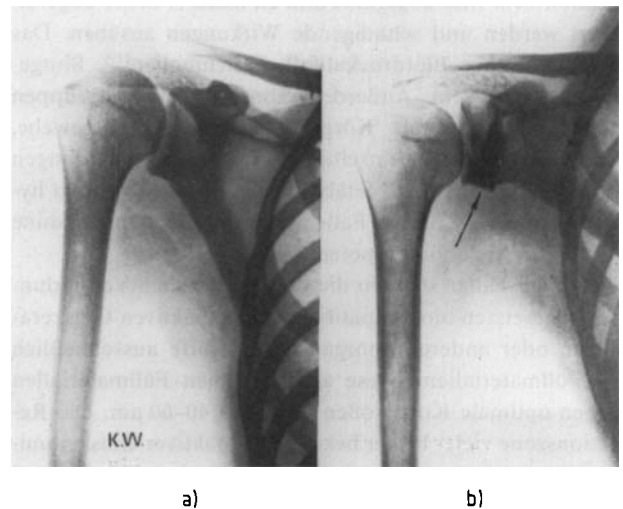


Abb. 28. Anwendung eines keilförmigen Implantates aus mechanisch bearbeitbarer, bioaktiver Glaskeramik zur Behandlung einer rezidivierenden Schulterluxation durch die Operation nach Eden-Hybinette. a) Präoperativ, b) acht Monate nach der Operation, Ossäre Integration bei gutem klinischem Ergebnis (Prof. K.-J. Schulze, Dr. W. Purath, Dr. T. Schubert, Medizinische Akademie Dresden).

- An der Klinik und Poliklinik für Kiefer-Gesichts-Chirurgie und Chirurgische Stomatologie der Sektion Stomatologie der Medizinischen Akademie Dresden wurden außerdem nach positiv abgeschlossenen Versuchen an Schweinen von Doz. Dr. R. Pinkert Zahnwurzeln durch maschinell bearbeitbare, hoch bioaktive Glaskeramikimplantate ersetzt. Die ersten Ergebnisse sind außerordentlich ermutigend. In Abbildung 30 sind solche durch ein Schleuderverfahren aus flüssigem Glas hergestellte und später keramisierte Zahnwurzelimplantat-Rohlinge wie-

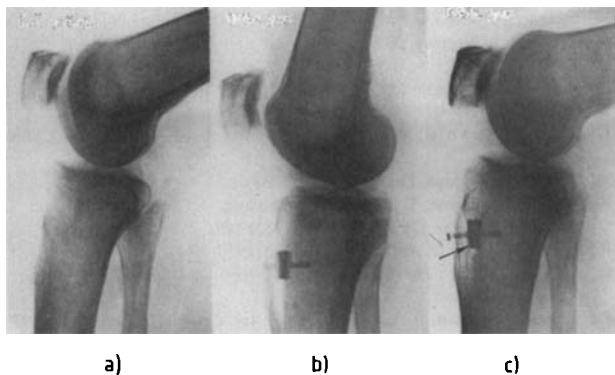


Abb. 29. Anwendung eines schiefen quaderförmigen Implantates mit zentralem Loch und eines Fixationsstiftes aus mechanisch bearbeitbarer, bioaktiver Glaskeramik zur Behandlung einer Patellofemoralarthrose durch die Tuberositas-tibiae-Ventralisation nach Bandi. a) Präoperativ, b) eine Woche, c) acht Monate nach der Operation. Ossäre Integration des Implantates ohne Korrekturverlust (Prof. K.-J. Schulze, Dr. W. Purath, Dr. T. Schubert, Medizinische Akademie Dresden).

dergegeben. Sie wurden nach Abdruck des Originals und Herstellung einer Keramikform nach dem Schleuderverfahren gefertigt.

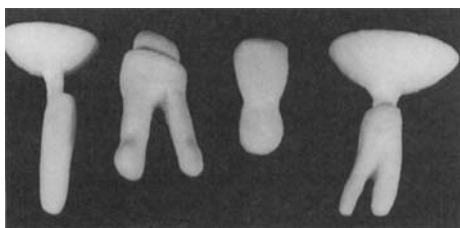


Abb. 30. Zahnwurzelimplantat-Rohlinge aus maschinell bearbeitbarer, hoch bioaktiver Glaskeramik, nach Schleuderverfahren hergestellt (Doz. Dr. R. Pinkert, Medizinische Akademie Dresden).

8. Zusammenfassung und Ausblick

Auf einem jungen, interdisziplinären Arbeitsgebiet sind beträchtliche Fortschritte erzielt worden. Es liegt heute nicht nur eine Bioglasskeramik, sondern eine ganze Palette von Bioglasskeramiken für die Medizin vor. Die Eigenschaften dieser Werkstoffe sind je nach den speziellen Forderungen der Medizin und nach den sehr unterschiedlichen Einsatzgebieten in großen Grenzen variierbar und einstellbar. Viele Fragen sind heute noch nicht völlig befriedigend zu beantworten: Wie sieht es mit dem Bioglasskeramik-Knochen-Kontakt oder der entsprechenden Verwachsung im Langzeitkontakt oder unter starker, wechselnder mechanischer Belastung aus? Wie reagiert die Schleimhaut des Kieferknochens auf die Zahnwurzelimplantate? Bisher liegen bezüglich des Langzeitkontaktes positive tierexperimentelle Erfahrungen über einige Jahre vor.

Teilweise treten während tierexperimenteller oder klinischer Prüfung völlig neue Fragen auf. Bis heute kann man jedoch feststellen, daß noch kein materialbedingter Fehlschlag bei klinischen Anwendungen zu verzeichnen ist. Das ermutigt, die eingeschlagenen Entwicklungsrichtungen konsequent weiter zu verfolgen.

Ein von der Medizin immer wieder herausgestellter Vorteil der beschriebenen, maschinell bearbeitbaren Bioglas-

keramiken ist, daß der Arzt ein Implantat noch während der Operation mit seinen Mitteln verändern und anpassen kann. Das ist unter anderem in der Unfallchirurgie, Kieferchirurgie und Stomatologie von großer Bedeutung. Ein wichtiges Ziel besteht darin, die mechanische Festigkeit und die Scherfestigkeit von Bioglasskeramiken direkt oder indirekt so zu erhöhen, daß eines Tages auch ein Hüftgelenkersatz möglich werden könnte. Ob dieses Ziel überhaupt erreichbar ist, kann heute noch nicht gesagt werden. Fest steht jedoch, daß die neuen Heilchancen, die sich durch Entwicklung und Einsatz neuer anorganischer Biomaterialien in der Medizin bieten, bei weitem noch nicht ausgeschöpft sind.

Abschließend sei einer ganzen Reihe von Mitarbeitern und Kooperationspartnern für aktive und konstruktive Zusammenarbeit sehr herzlich gedankt. Sie sind an dieser Stelle keinesfalls vollständig zu nennen. Bezüglich der Biomaterialentwicklung an der Friedrich-Schiller-Universität Jena sind besonders herauszustellen: Dr. K. Naumann, Dr. J. Vogel, Dr. G. Carl, Dipl.-Chem. P. Wange, Doz. Dr. habil. W. Götz (Röntgen-Kristallidentifizierung), Dr. G. Völksch und Ing. L. Horn (Elektronenmikroskopie), Dr. sc. nat. U. Haubenreißer (Kernresonanzuntersuchungen) sowie Prof. Dr. habil. G. Heublein und Dipl.-Chem. M. Böse (Entwicklung organischer Polymere). Durch zahlreiche Tierversuche und durch klinische Prüfungen haben folgende Kollegen der Medizin entscheidend zum gegenwärtigen Entwicklungsstand beigetragen: Dr. sc. med. J. Gummel (Humboldt-Universität Berlin), Dr. med. E. Beleites (Friedrich-Schiller-Universität Jena), Prof. Dr. sc. med. K.-J. Schulze, Dr. med. T. Schubert, Dr. med. W. Purath und Doz. Dr. Dr. sc. med. R. Pinkert (alle von der Medizinischen Akademie Dresden). Bei einer Reihe weiterer medizinischer Kooperationspartner befinden sich die Arbeiten noch im Stadium der Labortests und Tierexperimente. Diesen Partnern gebührt schon jetzt gleicher Dank. Aber auch weitere eigene Mitarbeiter, wie Diplomanden, Laboranten und Techniker, haben zum Gelingen der Arbeit viel beigetragen.

Eingegangen am 6. Oktober 1986 [A 621]

- [1] W. Vogel, *Angew. Chem.* 77 (1965) 109; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 112.
- [2] W. Vogel: *Struktur und Kristallisation der Gläser*, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1965; 2. Aufl. 1971; 3. Aufl.: *Structure and Crystallization of Glass*, Edition Leipzig, Pergamon Press, Oxford 1971.
- [3] W. Vogel: *Glaschemie*, VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1979; 2. Aufl. 1982; 3. Aufl.: *Chemistry of Glass*, American Ceramic Society, Columbus, OH (USA) 1985.
- [4] C. G. Pantano, E. A. Clark, L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.* 57 (1974) 412.
- [5] M. Ogino, F. Ohuchi, L. L. Hench, *J. Biomed. Mater. Res.* 14 (1980) 55.
- [6] M. Ogino, L. L. Hench, *J. Non-Cryst. Solids* 38/39 (1980) 673.
- [7] S. Köhler, K. Retemeyer, G. Berger, R. Carow, R. Meyer, *Dtsch. Gesundheitswes.* 35 (1980) 1343.
- [8] R. L. Henrich, G. A. Graves, H. G. Stein, *J. Biomed. Mater. Res.* 5 (1971) 25.
- [9] K. Köster, H. Heide, *Z. Orthop.* 115 (1977) 604.
- [10] M. Akao, H. Aoki, K. Kato, *J. Mater. Sci.* 16 (1981) 809.
- [11] Zhu Peinan, Cheng Zongquon, Huang Jianong, Sim Quintian, Feng Meizhen, Chien Pufan, Yang Quinghung, Cai Tidong, *J. Non-Cryst. Solids* 52 (1982) 503.
- [12] F. Pernot, J. Zarzycky, F. Bonnel, P. Rabischong, R. Baldet, *J. Mater. Sci.* 14 (1979) 1694.
- [13] T. Kokubo, M. Shigematsu, Y. Nagashima, *Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ.* 60 (1982) 260.
- [14] T. Kokubo, S. Ito, M. Shigematsu, T. Nakamura, T. Yamamuro, S. Hishashi, *XIII. Int. Glaskongr.*, Hamburg 1983.
- [15] L. L. Hench, *J. Non-Cryst. Solids* 19 (1975) 27.

- [16] L. L. Hench, H. A. Paschall, *J. Biomed. Mater. Symp.* 4 (1973) 25.
- [17] H. Käs, DAS 2349859 (1973).
- [18] H. Brömer, H. Käs, E. Pfeil, DBP 2326100 (1973).
- [19] F. Wißmann, G. Berger, M. Kirsch, *Wiss. Z. Friedrich-Schiller-Univ. Jena Mat.-Naturwiss. Reihe* 32 (1983) 553.
- [20] V. Thieme, H. Hofmann, H. Heiner, G. Berger, *Z. Exp. Chir.* 15 (1982) 310.
- [21] S. Köhler, K. Retemeyer, G. Berger, R. Kunth, *Stomatol. DDR* 34 (1984) 557.
- [22] W. Vogel, E. Heidenreich, R. Ehrt, DDR-Wirtschafts-Pat. 113885 und DOS 2452076 (1973).
- [23] G. H. Beall, M. R. Montierth, P. Smith, *Glas-Email-Keramo-Tech.* 22 (1971) 409.
- [24] D. G. Grossmann, DOS 2208236 (1972).
- [25] G. K. Chyung, G. H. Beall, D. G. Grossmann, *Int. Congr. Glass (Pap.) 10th (Kyoto) 1974, Kongr. Bd. 14/33* (1974).
- [26] W. Vogel, W. Höland, *Adv. Ceram.* 4 (1982) 125.
- [27] W. Vogel, W. Höland, *Z. Chem.* 22 (1982) 429.
- [28] W. Höland, K. Naumann, H.-G. Seyferth, W. Vogel, *Z. Chem.* 21 (1981) 108.
- [29] W. Vogel, W. Höland, K. Naumann, DDR-Wirtschafts-Pat. 0153108 (1980).
- [30] W. Höland, W. Vogel, W. J. Mortier, P. H. Duvigneaud, G. Naessens, E. Plumet, *Glass Technol.* 24 (1983) 318.
- [31] G. Carl, K. Naumann, W. Höland, W. Vogel, DDR-Wirtschafts-Pat. 242216 (1985).
- [32] W. Vogel, W. Höland, K. Naumann, J. Gummel, *J. Non-Cryst. Solids* 80 (1986) 34.
- [33] W. Höland, K. Naumann, W. Vogel, DDR-Wirtschafts-Pat. 237728 (1982).
- [34] F. Trojer, P. G. O'Conner, H. Tannenber, DOS 2606540 (1975).
- [35] Technische Normen, Gütevorschriften und Lieferbedingungen (TGL) 14809 (DDR).
- [36] J. Vogel, W. Höland, W. Vogel, DDR-Wirtschafts-Pat. 259561/1 (1984).
- [37] W. Vogel, J. Vogel, W. Höland, P. Wange, 3. Int. Otto-Schott-Kolloquium 1986.
- [38] Y. Abe, A. Nagoya, DBP 3142813 (1981).
- [39] Y. Abe, M. Hosoe, T. Kasuga, H. Ishikawa, N. Shiukai, Y. Suzuki, J. Nakayama, *J. Am. Ceram. Soc.* 65 (1982) 189.
- [40] J. R. Van Wazer, *J. Am. Chem. Soc.* 72 (1950) 644.
- [41] J. R. Van Wazer: *Phosphorus and its Compounds, Vol. 1*, Interscience, New York 1958.
- [42] A. E. R. Westman, P. A. Gartaganis, *J. Am. Ceram. Soc.* 40 (1957) 293.
- [43] P. E. Stone, E. P. Egan, J. R. Lehr, *J. Am. Ceram. Soc.* 39 (1956) 96.
- [44] U. Haubenreißer, J. Vogel, W. Höland, W. Vogel, 3. Int. Otto-Schott-Kolloquium 1986.
- [45] H. J. L. Trapp, J. M. Stevels, *Glastech. Ber.* 32 (1959) K, 32.
- [46] *Landolt-Börnstein, Neue Serie Gruppe III, Band 2*, Springer, Berlin 1969.
- [47] J. Nixon, *Brit. Med. J.* 290 (1985) 490.
- [48] T. Schubert, *Dissertation*, Medizinische Akademie Dresden 1981.
- [49] P. Schultz, *Arch. Orthop. Unfall-Chir.* 21 (1971) 301.
- [50] M. Suzuki, *J. Biomed. Mater. Res.* 15 (1981) 697.
- [51] N. A. Mohamud: *Physicochemical Aspects of Polymer Surfaces, Vol. 2*, Plenum Press, New York 1983.
- [52] W. Vogel, G. Heublein, W. Höland, M. Böse, K. Naumann, G. Carl, J. Vogel, P. Wange, J. Gummel, P. Zinner, E. Beileites, T. Schubert, DDR-Wirtschafts-Pat. 2776665 (1985).