



Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll
(Lehrstuhlinhaber)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72610
Fax: 0931/201-73500
E-mail: office@fmz.uni-wuerzburg.de
www.fmz.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde ist ein Materialforschungslehrstuhl, der in den Zahnkliniken angesiedelt ist. Seine Aufgabe besteht vor allem in der Neuentwicklung innovativer biokompatibler und bioaktiver Materialien und Werkstoffe für Anwendungen in der biomedizinischen Grundlagenforschung sowie im klinischen Bereich, mit Fokus auf regenerativen Materialien und Therapien. Dementsprechend arbeitet am Lehrstuhl ein interdisziplinäres Team aus Biologen, Chemikern, Pharmazeuten und Physikern zusammen mit klinischen Anwendern und verschiedenen universitären Kooperationspartnern an der Realisierung des Abteilungsleitbildes „Höhere Lebensqualität durch innovative Materialien“. Die Forschungsarbeiten orientieren sich jeweils an den anwendungsortabhängigen Anforderungen und gliedern sich in die fünf Schwerpunkte maßgeschneiderte Biogrenzflächen, bioaktive anorganische Gerüste, Nano-Biotechnologie, künstliche Extrazellulärmatrix und (mikro-)biologische Testung. Die Arbeiten der Abteilung wurden in den letzten beiden Jahren und werden derzeit vom Interdiszi-

plinären Zentrum für Klinische Forschung des Universitätsklinikums Würzburg, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Europäischen Union (FP7) finanziell unterstützt.

Forschungsschwerpunkte

Maßgeschneiderte Biogrenzflächen

Metallische Werkstoffe für lasttragende Anwendungen treten in erster Linie über die physikochemischen Eigenschaften ihrer Oberfläche mit dem Biosystem in Wechselwirkung. Die ideale Implantatoberfläche sollte eine exzellente Biokompatibilität aufweisen und gleichzeitig antimikrobielles Potential besitzen, um somit das postoperative Infektionsrisiko zu reduzieren und das schnelle Einwachsen des Implantats zu unterstützen. In der Arbeitsgruppe für maßgeschneiderte Biogrenzflächen werden schwerpunktmäßig zwei Ansätze zur funktionellen Oberflächenbeschichtung beforscht: Mit Hilfe der elektrochemisch gestützten und der elektrophoretischen Abscheidung werden Refraktärmetalloberflächen mit Calcium- und Magnesiumphosphatbeschichtungen versehen, die zusätzlich mit biologisch aktiven bzw. bakteriziden Metallionen ausgerüstet sind. Des Weiteren kommt die physikalische Dampfphasenabscheidung zum Einsatz, um mehrphasige Schichtsysteme aus Refraktärmetallen und deren Oxiden und Nitriden zu erzeugen. Weitere Funktionalisierungen dieser Schichten erfolgen zum Einen chemisch durch die Dotierung mit Fremdionen (z.B. Silber, siehe Abb. 1) und zum Anderen durch elektrochemische Nanostrukturierung und Sauerstoffdiffusionshärtung zur Optimierung der Oberflächeneigenschaften.

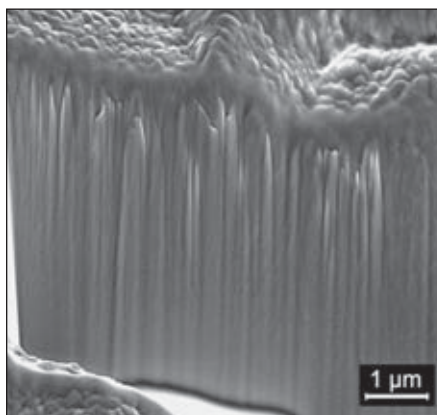


Abb. 1: FIB-Schnitt durch eine silberdotierte Titanbeschichtung.

Bioaktive Anorganische Gerüste

Die Entwicklung keramischer Trägerstrukturen für den Knochenersatz erfolgt am Lehrstuhl aus reaktiven Zementpulvern von Calcium- und Magnesiumphosphaten, die mit einer wässrigen Phase abbinden und ohne Sinterung ein stabiles Implantat bilden. Die Knochenzemente werden in neuen Anwendungsformen weiterverarbeitet, hinsichtlich ihrer chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften untersucht und für die gewünschte Therapieform optimiert. Je nach Einsatzgebiet ist die Anwendung der biodegradierbaren Knochenersatzwerkstoffe in Form von Pasten, einfachen Formkörpern oder Granulaten von Vorteil. Die Übertragung der Zementsysteme auf den 3D-Pulverdruck erlaubt dabei die Herstellung patientenspezifischer Implantate. Alle Anwendungsformen resultieren in mikroporösen und dadurch bioaktiven Zementgefügen. Die Verarbeitung bei Raumtemperatur bietet zudem die Möglichkeit, organische Modifikationen wie Antibiotika oder Proteine in die Werkstoffe einzubringen. Die lokale Freisetzung der Wirkstoffe aus der Zementmatrix in den Knochen ermöglicht die kontrollierte Freisetzung pharmakologisch wirksamer Mengen ohne systemische Nebenwirkungen. Neben dem Einsatz proteinbasierter Wachstumsfaktoren wird auch die Ausstattung der Keramiken mit bioaktiven Ionen wie Sr^{2+} oder Cu^{2+} erforscht. Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Herstellung sphärischer Granulate aus bioresorbierbaren Zementpasten mittels eines Emulsionsverfahrens, die aufgrund ihrer Form ein sehr geringes inflammatorisches Potential aufweisen.

Nano-Biotechnologie

Nanopartikel sind groß genug, um biologisch aktive Substanzen aufzunehmen und zu transportieren, aber auch klein genug, um von Zellen aufgenommen zu werden und sich aktiver biologischer Transportprozesse zu bedienen. Dies eröffnet ein enormes Potential zum gesteuerten Transport empfindlicher Wirkstoffe über Barrieren im Körper in das Zielgewebe. Am Lehrstuhl werden Nanopartikel für unterschiedliche Zwecke erforscht. Zum einen stellen systematische grundlegende Studien zum Einfluss von Form, Größe und Oberflächenchemie der Nanopartikel auf die Wechselwirkung mit Zellen einen Kernbereich dar (Abbildung 2). Unsere Ergebnisse zeigten, dass selbst geringe Änderungen der Oberflächenchemie von Nanopartikeln das Verhalten von menschlichen Immunzellen beeinflussen.

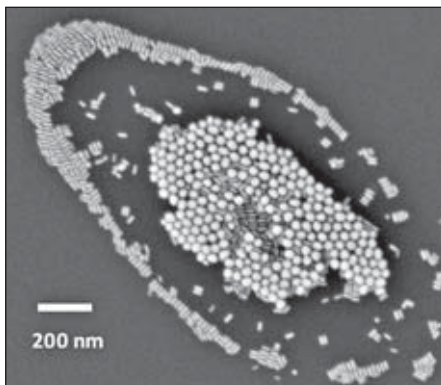


Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme sphärischer und stäbchenförmiger Gold-Nanopartikel.

Dies eröffnet die Möglichkeit der Einflussnahme auf Entzündungs- und Heilungsprozesse beispielsweise nach Implantationen. Ein spezielles Arbeitsfeld bilden kolloidale partikuläre Hydrogele, so genannte Nanogele. Diese kombinieren die Charakteristika von Hydrogelen, wie Biokompatibilität, hohen Wassergehalt und einstellbare chemische und mechanische Eigenschaften, mit den Merkmalen von Nanopartikeln, nämlich große Oberfläche und Dimensionen im Bereich von Zellkompartimenten. Dies macht sie zu faszinierenden Kandidaten, um bioaktive Moleküle einzuschließen und diese durch Bereitstellung einer hydrophilen Umgebung vor der Degradation zu schützen. Die oxidative Vernetzung von thiofunktionalen Polymeren beispielsweise führt zu Nanogelen, welche im extrazellulären Raum im Körper und im Blut stabil sind, nach Aufnahme in die Zielzelle im reduktiven Zellinneren jedoch schnell degradieren und eingeschlossene Wirkstoffe effizient freisetzen. Die Anwendung dieser speziellen Nanopartikel für den zielgerichteten Wirkstofftransport stellt einen momentanen Schwerpunkt der Forschungen dar.

Künstliche Extrazellulärmatrix

In ihrer natürlichen Umgebung werden Zellen unterstützt von einer Extrazellulären Matrix (EZM), welche das Überleben der Zellen gewährleistet und ihre Adhäsion, Proliferation, Migration, Differenzierung und Funktion maßgeblich beeinflusst und kontrolliert. Die Hauptkomponenten der EZM sind Hydrogele und nichtlösliche Polymerfasern, die sowohl als Bindungsstellen und mechanisches Gerüst der Zellen dienen, sowie reversibel gebundene Wachstums- und Differenzierungsfaktoren freisetzen. Neben der gewebespezifischen 3D Matrix kennen wir im Körper auch dünne Basalmembranen,

die als Trennschichten zwischen Geweben und für das gerichtete Wachstum, wie zum Beispiel der Haut verantwortlich sind.

Eine Kernaktivität des Lehrstuhles besteht in der Synthese, Verarbeitung und Charakterisierung von bioabbaubaren Materialien, um so Strukturen zu generieren, die die EZM in ihrer Morphologie, ihrer biochemischen Funktion und ihrem hierarchischen Aufbau bestmöglich nachahmen können. Hierzu werden sowohl modifizierte Biopolymere als auch biokompatible funktionale Polymere verwendet, die für Beschichtungen, Hydrogele und Nanofaserkonstrukte eingesetzt werden. Um aus diesen Materialien gezielt Strukturen aufzubauen, werden Methoden wie das elektrostatische Verspinnen von Lösungen und Schmelzen, sowie rapid-prototyping Techniken angewandt. In jüngeren Arbeiten wurde eine neue und international einzigartige Methode etabliert, mit der sich Fasergerüste mit einer kontrol-

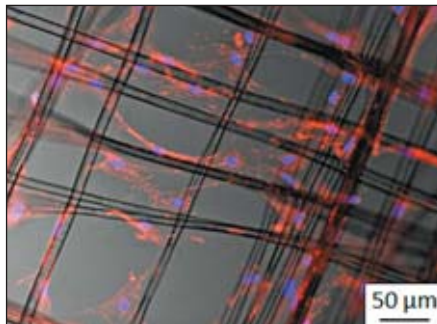


Abb. 3: Wachstum von Zellen auf schmelzversponnenen Faservliesen.

lierten Positionierung individueller Fasern im Mikrometermaßstab herstellen lassen. Die Kombination solcher Faserstrukturen mit funktionalen Polymeradditiven für biomimetische *in vitro* Zellkulturen und klinische Anwendungen wird derzeit intensiv erforscht (Abbildung 3).

(Mikro-)Biologische Testung

Dieser Schwerpunktbereich beschäftigt sich mit der Reaktion unterschiedlicher, prokaryotischer sowie eukaryotischer, hier zumeist humaner Zelltypen, sowohl primärer Zellen als auch Zelllinien, mit den Biomaterialien und Werkstoffen, die in den anderen Schwerpunkten des Lehrstuhles erforscht werden. Im Bereich Mikrobiologie werden antimikrobielle Eigenschaften neu entwickelter Implantatmaterialien, wie z.B. eine Beschichtung aus Ti(Ag)N, getestet. Weitere Themen sind Zell-Oberflächen-Wechselwirkungen, wobei neben den Oberflächen-

eigenschaften in 2D sowie in 3D auch Effekte wie Porengröße in einem Gerüstmateriale, z.B. Gele und Fasern, auf Zelldifferenzierungen analysiert werden. Des Weiteren sind die Interaktion von Zellen mit Nanomaterialien sowie Kokultursysteme Gegenstand der Forschung.

Zudem ist dieser Plattform ein akkreditiertes und von der ZLG anerkanntes Testlabor angegliedert, in dem Zytokompatibilitätstests nach DIN EN ISO 10993-5 auch im Auftrag externer Kunden durchgeführt werden können.

Lehre

Die Lehraktivität umfasst Vorlesungen zu Werkstoffen für die Anwendung im menschlichen Körper sowie deren Wechselwirkungsmechanismen mit dem biologischen Umfeld, Lehrveranstaltungen über Qualitätsmanagement-Systeme und Risikoanalysen von Medizinprodukten, die Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen sowie praxisorientierte Messtechniken für die Werkstoffanalytik und allgemeine Polymerchemie. Zielgruppen sind Studenten der Zahnheilkunde, des Masterstudiengangs Biomedizin sowie – zusammen mit der Fakultät für Physik – Studenten der Nanostrukturtechnik. Insbesondere steht bei den Lehraktivitäten der interdisziplinäre und transfakultative Bachelor- und Masterstudiengang Funktionswerkstoffe im Fokus.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Singh S, Topuz F, Hahn K, Albrecht K, Groll J. (2013) Embedding of Active Proteins and Living Cells in Redox-Sensitive Hydrogels and Nanogels through Enzymatic Cross-Linking. *Angewandte Chemie International Edition* 52:3000–3003.

Vorndran E, Geffers M, Ewald A, Lemm M, Nies B, Gbureck U. (2013) Ready-to-use injectable calcium phosphate bone cement paste as drug carrier. *Acta Biomaterialia* 9:9558–9567.

Schmitz T, Hertl C, Werner E, Gbureck U, Groll J, Moseke C. (2013) Oxygen diffusion hardening of tantalum coatings on titanium for biomedical applications. *Surface & Coatings Technology* 216:46–51.

Bartneck M, Heffels KH, Pan Y, Bovi M, Zwadlo-Klarwasser G, Groll J. (2012) Inducing healing-like human primary macrophage phenotypes by 3D hydrogel coated nanofibres. *Biomaterials* 33:4136–4146.

Kettel MJ, Hildebrandt H, Schaefer K, Moeller M, Groll J. (2012) Tenside Free Preparation of Nanogels with High Functional β -Cyclodextrin Content. *ACS Nano* 6:8087–8093.