

# Nanoporöses Silica

## EIN INNOVATIVES BIOMATERIAL

Im alltäglichen Leben findet

man das Material Silica

unter anderem in Silicon-

dichtungsmasse, in Zahn-

füllungen oder in Ketchup.

Vor etwa 20 Jahren konnte eine

neue Form dieses Stoffes, das

so genannte nanoporöse Silica,

künstlich hergestellt werden.

Eine Wissenschaftlerin und

ein Wissenschaftler des

Instituts für Anorganische

Chemie erklären, welche

Bedeutung nanoporöses Silica

für die Herstellung von

Mittelohrprothesen hat.

Silica zählt zu den Silicium-Sauerstoffverbindungen wie zum Beispiel auch Quarz. Allerdings sind die Strukturen dieser Stoffe grundsätzlich unterschiedlich. Im Quarz, einem kristallinen Material, liegen die Silicium- und Sauerstoffatome auf wohldefinierten Positionen. Als Silica hingegen bezeichnet man eher ungeordnete Strukturen, in denen ein weitgehend regelloses Netzwerk vorliegt. Die Regellosigkeit dieser so genannten amorphen Stoffe bedingt, dass manche der möglichen Si-O-Si-Verknüpfungen ungenutzt bleiben. Hier findet man stattdessen Silanolgruppen (Si-O-H-Gruppen), die sehr reaktiv sind und die der Chemiker nutzen kann, um einem einheitlichen Grundstoff ganz unterschiedliche Eigenschaften zu geben. So findet man Silica in zahlreichen, oft auch alltäglichen Anwendungen. Dazu gehören zum Beispiel jene kleinen Päckchen, die elektrischen Geräten beiliegen, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen; auch als Mattierungsmittel in Lacken, als Füllstoff in Silicondichtungsmassen und, seit einigen Jahren, auch in modernen Reifen. Deutlich näher am Menschen sind die Anwendungen als Schleifmittel in Zahnpasta, zur Einstellung der Fließgeschwindigkeit von Ketchup oder der Rieselfähigkeit von Gewürzen sowie als so genannte »Kieselsäure«, die als Nahrungsergänzungsmittel für die Elastizität des Binde-

gewebes sorgen, die Festigkeit der Fingernägel verbessern und sogar gegen Haarausfall wirken soll.

Andere Lebewesen aber nutzen Silica noch wesentlich intensiver, nämlich als Biomineral. Biomineralien sind vom Lebewesen selbst geschaffene anorganische Festkörper. Bei vielen Pflanzen wirkt Silica als Fraßschutz, etwa bei Weizen oder Reis, oder als verstärkendes Element, das es zum Beispiel Bambusstämmen ermöglicht, bei einem so geringen Durchmesser gewaltige Höhen zu erreichen. Ästhetisch ansprechend sind die Schalen der Kieselalgen, die diese einzelligen Pflanzen als äußere Skelette vor Fraßfeinden schützen. Unter den tierischen Lebewesen sind es die primitiven Schwämme, die durch so genannte *Spiculae* ihren ansonsten weichen Körper verfestigen. Auch der Mensch hat einen aktiven Stoffwechsel für amorphes Silica, was nicht erstaunt, da er ständig kleine Siliciumdioxidpartikel aufnimmt, entweder als Stäube über die Atemwege oder mit der Nahrung.

Trotzdem ist der Einsatz von Silica als Biomaterial nicht unbedingt einsichtig. Biomaterialien sind künstlich hergestellte Stoffe, die als Werkstoffe in der Medizin für therapeutische oder diagnostische Zwecke eingesetzt werden und dabei in unmittelbaren Kon-

takt mit biologischem Gewebe des Körpers kommen. Bei den Wirbeltieren bestehen die von der Natur eingesetzten, im Körper vorkommenden harten Minerale aber nicht aus Silica; stattdessen spielen Calciumverbindungen eine wichtige Rolle, etwa beim Aufbau der Knochen, als Bestandteil des Zahnschmelzes oder im Gleichgewichtsorgan.

Silicapartikel werden bereits als Füllstoffe für Zahnfüllungen verwendet. Dabei erhöhen sie die Festigkeit des Materials in Verbindung mit einem aushärtenden Kunststoff. Ein Einsatz im Bereich von Hüft- oder Knieimplantaten ist allerdings nicht möglich, da hier wegen der hohen Belastungen weit aus größere mechanische Stabilitäten benötigt werden, wie sie nur Metalle oder gesinterte Keramiken bieten können. Ein bedeutendes Forschungsgebiet für den Einsatz von Silica als Implantatmaterial ist die Behandlung von Knochendefekten, wie sie zum Beispiel nach einem Bruch oder einem krankheitsbedingten Abbau des Knochens vorkommen können. Um solche Lücken zu schließen, werden unter anderem silica-basierte Füllstoffe eingesetzt, die in nicht belasteten Bereichen vorübergehend eine ausreichende Stabilität bieten. Silica wird vom Körper abgebaut, es gehört somit zu den so genannten biodegradierbaren oder bioresorbierbaren Biomaterialien. In den

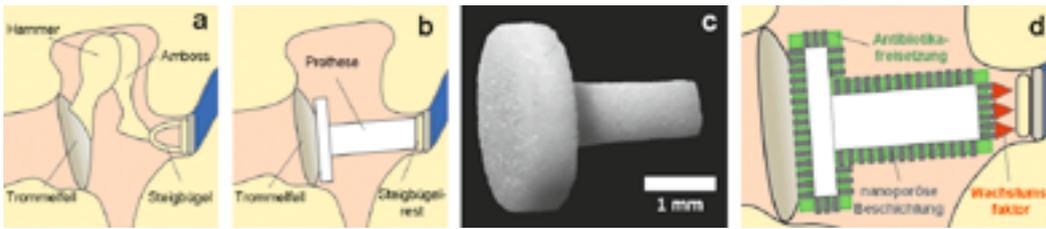


Abbildung 1  
 a) Anatomische Situation im Mittelohr; b) Ersatz einer zerstörten Gehörknöchelchenkette durch eine Prothese; c) Mittelohrprothese aus einer Glasglimmerkeramik; d) spezifische chemische Funktionalisierung einer Mittelohrprothese auf der Basis einer nanoporösen Beschichtung.

Quelle: Christian Schröder, Nina Ehler, Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover

oben genannten Anwendungen wird es dann langfristig durch den natürlich nachwachsenden Knochen ersetzt.

Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde erstmals eine neue Form des amorphen Silica künstlich hergestellt, so genanntes nanoporöses Silica. Dieses weist sehr kleine Poren mit Durchmessern von nur wenigen Nanometern auf. Der Anteil der Poren am Aufbau des Materials beträgt etwa 50 Prozent. Diese poröse Beschaffenheit (Porosität) lässt sich bei der Anwendung des nanoporösen Silica nutzen, zumal die damit verbundene große Oberfläche auch mit zahlreichen Silanolgruppen ausgerüstet ist, die sich gezielt für eine Modifizierung nutzen lassen. Seit etwa zehn Jahren werden die Anwendungsmöglichkeiten dieser Stoffklasse als Biomaterial erprobt.

In dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten biomedizinisch orientierten Sonderforschungsbereich 599 arbeitet das Institut für Anorganische

Chemie (ACI) der Leibniz Universität Hannover in einem Teilprojekt, das sich mit der Weiterentwicklung von keramischen Mittelohrprothesen beschäftigt. Das Mittelohr besteht aus den drei Knöchelchen Hammer, Amboss und Steigbügel und befindet sich zwischen Trommelfell und Innenohr (Abbildung 1a). Es hat die Aufgabe, den ankommenden Schall am Trommelfell so zu übertragen, dass das Innenohr das Signal weiter verarbeiten kann. Durch chronische Mittelohrentzündungen können die Gehörknöchelchen zerstört werden und müssen dann durch eine Prothese ersetzt werden (Abbildung 1b, 1c). Als Implantationsort stellt das Mittelohr eine besondere Lokalität dar, da es sich hier um einen luftgefüllten Raum handelt und die Prothese hier nicht von einer strömenden Körperflüssigkeit umgeben ist. Aufgrund dessen erfolgt auch die Zersetzung des biologisch abbaubaren Materials deutlich langsamer. Allerdings ist die mechanische Stabilität des nanoporösen Silica noch deutlich geringer als die des normalen Silica. Um seine vorteilhaft-

ten Eigenschaften dennoch nutzen zu können, wird es in dem angesprochenen Projekt als dünne Beschichtung auf gebräuchlichen keramischen Mittelohrprothesen verwendet. Diese Beschichtungen werden mittels eines Tauchprozesses aufgebracht. In der Tauchlösung befinden sich neben den Vorläuferverbindungen, die zum Aufbau des Silica benötigt werden, tensidische organische Moleküle, die vom sich bildenden Silica eingeschlossen werden. Erhitzt man die beschichtete Prothese an Luft auf eine Temperatur von über 400 Grad Celsius, so verfestigt sich das Silicamaterial. Gleichzeitig verbrennen die organischen Moleküle und hinterlassen die Nanoporen. Die hochaufgelöste elektronenmikroskopische Aufnahme in Abbildung 2a zeigt die Poreneingänge.

In Zell- und Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass nanoporöses Silica sehr gut biokompatibel ist und keinerlei schädliche Wirkungen zeigt. Bei Untersuchungen im Kaninchenmittelohr wurden beschichtete Prothesen im Ver-

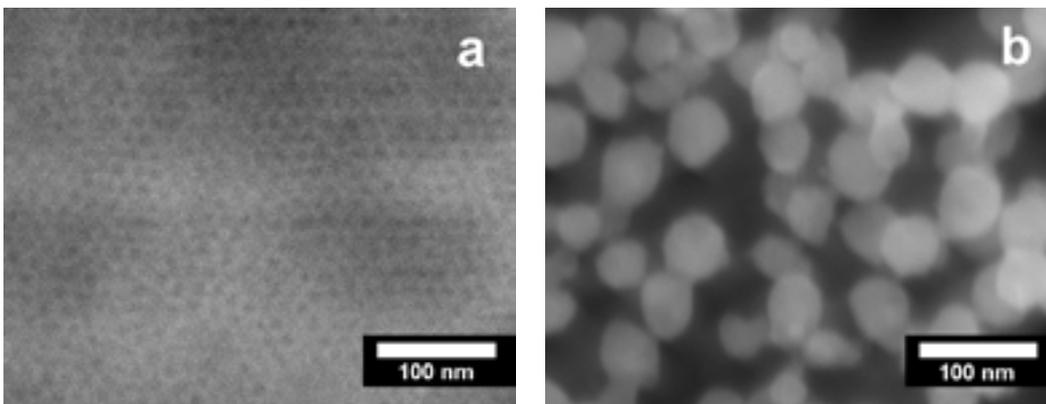


Abbildung 2  
 Hochauflösende Rasterelektronenmikroskopie von nanoporösem Silica: a) Blick auf eine Schicht, die Porenöffnungen sind erkennbar; b) nanoporöse Silica-Nanopartikel (die Porenöffnungen sind hier kleiner und daher nicht erkennbar).

Quelle: A. Christel, Dr. B. Hering, S. Williams, J. Cravillon, F. Waltz, Leibniz Universität Hannover

gleich zu unbeschichteten getestet. Die Ergebnisse zeigten, dass die beschichteten Prothesen die Ausbildung einer dünnen Schleimhautschicht auf dem Implantat fördern, was für eine optimale Integration des Implantats spricht. Eine solche Schleimhautschicht verhindert unter anderem, dass Narbengewebe unkontrolliert auf der Prothese aufwächst, was zum Versagen der Prothese führen würde.

Kontakt. Könnte man diesen Knochenrest dazu anregen, an das Prothesenende anzuwachsen, so würde die mechanische Verankerung wesentlich verbessert. Tatsächlich gibt es Wachstumsfaktoren (Signalproteine), die knochenbildende Zellen anregen. Solche Wachstumsfaktoren wurden lokal an einem Prothesenende angebracht (Abbildung 1d). Dies gelang unter Ausnutzung der Oberflächenchemie der

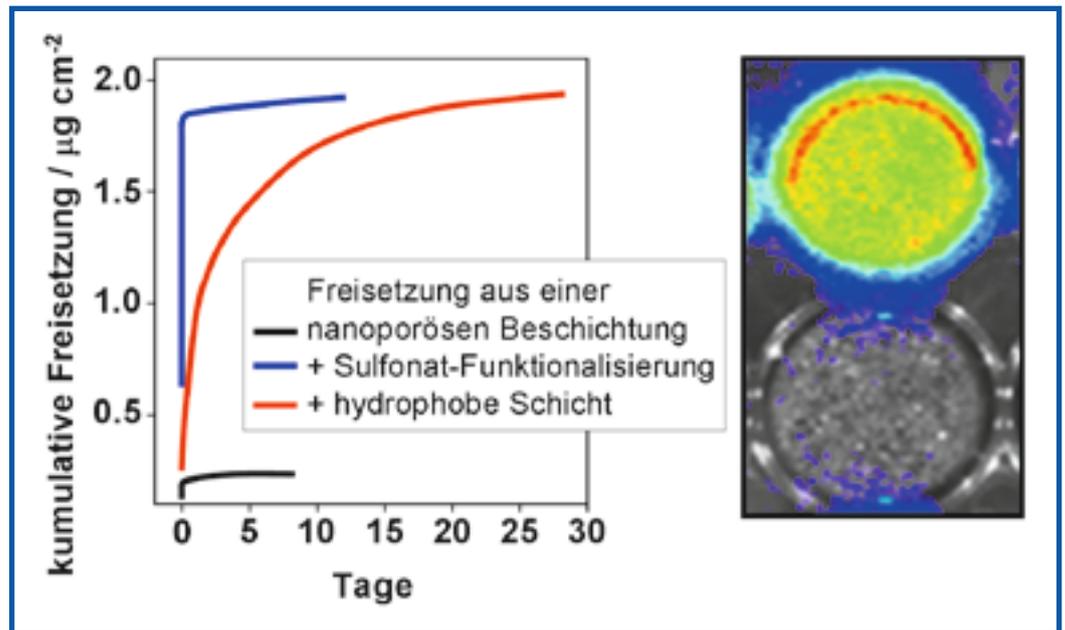
zerstört hat). Standardmäßig müssen die Patienten deshalb heutzutage Antibiotika nehmen. Diese wirken dann systemisch, das heißt sie werden über das Blutsystem im gesamten Körper verteilt, was Nebenwirkungen außerhalb des Zielorgans verursachen kann. Vorteilhafter ist stattdessen eine lokale Verabreichung des Antibiotikums, die nur im Mittelohr wirksam wird. Dazu soll die Prothese selbst, bezie-

Abbildung 3

Links: Freisetzungsprofile des Antibiotikums Ciprofloxacin aus nanoporösen Silica-Beschichtungen. Ohne eine Funktionalisierung (schwarz) ist die Beladung nur sehr gering. Durch eine Modifizierung der Oberfläche mit Sulfonat-Gruppen lässt sich die Beladung drastisch erhöhen, die Freisetzung erfolgt aber sehr schnell (»burst release«, blau). Appliziert man zusätzlich eine hydrophobe Schicht, so lässt sich eine weitgehende kontinuierliche Abgabe über einen langen Zeitraum erreichen (rot).

Rechts: Kulturversuch mit lumineszierenden Bakterien. Während sich die Bakterien auf einer Glasoberfläche vermehren (oben), werden sie auf einer nanoporösen Schicht, die das Antibiotikum freisetzt (unten), abgetötet.

Quelle: M. Badar, K. Hemmen, Prof. P. P. Müller, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig



Nach diesen positiven Ergebnissen wurde an weiteren Strategien zur Verbesserung der Einheilung der Prothese an ihrem speziellen Implantationsort gearbeitet. Eines der Probleme der Mittelohr-implantologie ist die Gefahr des Herausfallens der Prothese: Diese wird lediglich zwischen das Trommelfell und dem Fenster zum Innenohr eingestellt und nur durch mechanische Spannung dort gehalten. Vorteilhaft wäre es, wenn die Prothesenenden fest mit dem jeweiligen umgebenden Gewebe verwachsen würden. Auf der dem Innenohr zugewandten Seite der Prothese steht diese im Allgemeinen mit einem verbliebenen Rest des Steigbügelknochens in

nanoporösen Silicaschicht. An die reaktiven Silanolgruppen der Beschichtung wurden spezielle Linker-Moleküle angebunden. Diese Linker tragen wiederum andere reaktive Gruppen, die dann mit Proteinen Bindungen eingehen können. Damit ist es gelungen, einen solchen Wachstumsfaktor lokal an die Prothese anzubinden und nachzuweisen, dass dieser immunologisch und biologisch aktiv ist.

Ein weiteres aktuelles Problem der Mittelohr-implantologie beruht auf dem Umstand, dass die Prothese häufig in ein Gebiet eingebracht werden muss, in dem eine Entzündung vorherrscht (die ja gerade die natürlichen Gehörknöchelchen

ungsweise deren nanoporöse Beschichtung für ein gezieltes *Drug Delivery* genutzt werden. Zunächst platziert man die beschichtete Prothese in einer Lösung des Antibiotikums, so dass die Poren mit dem Medikament beladen werden. Nach der Implantation wird dieses dann aus der Beschichtung heraus wieder frei gesetzt. Tatsächlich lässt sich das Antibiotikum Ciprofloxacin® in die Poren einbringen. Berechnungen zeigen aber, dass die aufgenommene Menge den zur Verfügung stehenden Porenraum bei weitem nicht ausnutzt. Auch hier hilft die hohe Reaktivität des Silica: Die Silanolgruppen (Si-O-H) lassen sich mit mehreren chemischen Reaktionsschritten in Sulfo-

natgruppen ( $\text{SO}_3^-$ -Gruppen) überführen. Diese sind dann negativ geladen, während die Ciprofloxacin-Moleküle in Lösungen mit niedrigem pH-Wert positiv geladen sind. Durch die elektrostatische Anziehung lässt sich die Beladung so fast auf das Zehnfache erhöhen (Abbildung 3). Ohne weitere Maßnahmen wird aber das gesamte Antibiotikum innerhalb der ersten Stunden freigesetzt (ein so genannter »burst release«), eine langfristige Therapie lässt sich so nicht aufrecht erhalten. Dies gelingt aber, wenn man die nanoporöse Schicht noch mit einer hydrophoben, das heißt wasserabweisenden Schicht überzieht. Dadurch wird die Freisetzungsgeschwindigkeit so weit herabgesetzt, dass auch noch nach 25 Tagen Antibiotikum von der Prothese abgegeben wird (Abbildung 3). Dass das aus den Nanoporen frei gesetzte Antibiotikum auch tatsächlich wirksam ist, zeigen Versuche mit leuchtenden Bakterien

Neben der Anwendung als Beschichtung kann nanoporöses Silica auch in Form von Nanopartikeln hergestellt werden (Abbildung 2b). Diese stehen momentan im Fokus der Forschung, weil sie aufgrund ihrer geringen Größe auch in Zellen aufgenommen werden können. Da auch diese nanoporösen Nanopartikel die silicatypische Oberflächenchemie aufweisen, können verschiedenste Biomoleküle aufgebracht werden, die zum Beispiel eine Tarnung der Nanopartikel vor dem Immunsystem bewirken oder die diese gezielt bestimmte Zelltypen, wie etwa Krebszellen, ansteuern lassen. Das Porensystem der Partikel kann dann, ähnlich wie oben beschrieben, als Reservoir für Medikamente dienen, die durch einen zeitverzögerten

Abbau erst an ihrem Bestimmungsort gezielt freigesetzt würden. In Arbeiten, die im Rahmen der DFG-Forschungsgruppe 548 stattfinden, rüstet das Institut für Anorganische Chemie derzeit solche nanoporösen Silicananopartikel mit Polysialinsäure aus, einem Polysaccharid, das eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Nervensystems spielt. Ziel dieser Arbeiten ist es, verletzte Nerven zu einer verbesserten Regeneration anzuregen.

Diese Beispiele zeigen, dass nanoporöses Silica durch seine sehr gute Bioverträglichkeit, sein Porensystem und die vielseitige Modifizierbarkeit der Oberfläche ein sehr innovatives Biomaterial ist, dessen vielfältige Anwendungen gerade erst erforscht werden. Arbeiten wie die hier dargestellten lassen sich nur in einem höchstgradig interdisziplinären Umfeld durchführen. Das Institut für Anorganische Chemie dankt daher nicht nur der DFG für die Förderung im SFB 599 und in der FOR 548, sondern auch den Mitarbeitern des Arbeitskreises, den Kooperationspartnern von der Medizinischen Hochschule Hannover (Dr. Martin Stieve und Prof. Thomas Lenarz von der Hals-Nasen-Ohren-Klinik; Dr. Gudrun Brandes vom Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie; Prof. Andrea Hoffmann von der Klinik für Unfallchirurgie; Prof. Gerardy-Schahn vom Institut für Zelluläre Chemie; Prof. Claudia Grothe vom Institut für Neuroanatomie), vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (Prof. Peter P. Müller, Prof. Gerhard Gross), vom Deutschen Institut für Kautschuktechnologie (Prof. Robert H. Schuster, Prof. Ulrich Giese) sowie den Kollegen vom Institut für Technische Chemie (Prof. Thomas Scheper, PD Dr. Cornelia Kasper) und vom Institut für Organische Chemie (Prof. Andreas Kirschning).



**Dr. Nina Ehlert**

Jahrgang 1981, arbeitet seit 2005 am Institut für Anorganische Chemie an der Leibniz Universität Hannover. Kontakt: [Nina.Ehlert@acb.uni-hannover.de](mailto:Nina.Ehlert@acb.uni-hannover.de)



**Prof. Dr. Peter Behrens**

Jahrgang 1957, leitet seit 1998 einen Arbeitskreis am Institut für Anorganische Chemie an der Leibniz Universität Hannover. Kontakt: [Peter.Behrens@acb.uni-hannover.de](mailto:Peter.Behrens@acb.uni-hannover.de)