

## POREUS POLYMETHYLMETHACRYLAAT ALS BOTVERVANGEND MATERIAAL<sup>\*)</sup>

J. R. DE WIJN

*Uit de afdeling Tandheelkundige Materialen  
van de Katholieke Universiteit te Nijmegen.  
Hoofd: Prof. Dr. F. C. M. Driessens.*

*Trefwoorden:* Implantologie – Poreus polymethylmethacrylaat – Aanhechting

### 1. Inleiding

Polymethylmethacrylaat (p.m.m.a.) is een bekend materiaal in de heelkunde en vooral in de tandheelkunde. De eerste toepassingen ervan als biomateriaal dateren uit de jaren dertig toen de voorgepolymeriseerde vorm van het materiaal, dat in gebruik was gekomen als kunstglas werd ontdekt door tandartsen voor de vervaardiging van protheses, kunstogen en epitheses. De chirurgen volgden met de afdekking van schedeldakdefecten en, weer later, vonden oogartsen toepassingen van het materiaal in de vorm van intraoculaire lenzen.

Toen na de tweede wereldoorlog de in situ polymeriserende formuleringen kwamen – met name het zgn. autopolymeriserende of 'cold-curing' p.m.m.a. – lag de weg open voor nog meer toepassingen. Vooral eerst in de tandheelkunde (prothesevervaardiging, de 'invisible filling') maar in de jaren zestig ook in de orthopedie toen D. C. Smith en Charnley in Engeland het aandurfden om het materiaal binnen het lichaam te laten hard worden teneinde gewichtsprotheses aan restbot vast te cementeren. Zij konden constateren dat het lichaam zowel op de fase van verharding als op het materiaal op langere termijn bij voldoende voorzorgen in principe gunstig en gastvrij reageerde. Polymethylmethacrylaat heeft behalve in de tandheelkundige prothe-

tie en als restauratiemateriaal dus ook als implantaat een lange en beslist niet ongunstig verlopen geschiedenis. Dat het lichaam op synthetische materialen met afstoting zou reageren is voor tal van materialen een reeds lang achterhaald feit en ook p.m.m.a. kan tot die materialen gerekend worden ook al zijn een aantal complicaties ten gevolge van mono-meercontaminatie mogelijk en nog niet volledig begrepen.

Een facet van het implanteren van materialen dat wel nog steeds uitgebreid problemen oplevert, is de fixatie van een implantaat aan het omringende weefsel, met name wanneer het implantaat aan mechanische belastingen onderhevig is. Bij implantaten in bot is dit vrijwel altijd het geval.

Biocompatibele materialen die sterk genoeg zijn om de optredende belastingen te dragen, zijn meestal wel te vinden en bot is van nature sterk genoeg maar aan het grensvlak van twee in eigenschappen verschillende materialen treedt bij belasting vaak een ongunstige spanningsverdeling en daarmee spanningsconcentratie op. Bot reageert daar dikwijls op door resorptie met als resultaat een nog slechtere spanningsverdeling, etc. Aan levend bot kan initieel van alles vastgemaakt worden door schroeven, klemmen enz., maar bij langdurige belastingen verliest de verbinding vrijwel altijd aan mechanische kwaliteit. Behalve door een zorgvuldige keuze van de samenstelling van het materiaal en dimensionering van het implantaat dient de oplossing van het fixatieprobleem waarschijnlijk gezocht te worden in de verkrijging van een grenslaag die opgevat

### Samenvatting:

In deze voordracht wordt de ontwikkeling en evaluatie besproken van in situ hardend poreus polymethylmethacrylaat als implantatiemateriaal.

Porositeit in een implantatiemateriaal biedt ten opzichte van massieve materialen verbeterde mogelijkheden tot fixatie aan het omringende weefsel. Naast de synthese van het materiaal, waarbij een waterige, in vivo afbreekbare gel wordt gebruikt, worden enkele eigenschappen besproken. Uit de mechanische eigenschappen volgt dat het materiaal vooral toepasbaar is als vervanging of aanvulling van spongieus bot bij niet te zware belastingen. De biologische evaluatie leert dat de optredende weefselreacties bij juiste keuze van de poriegrootte niet ongunstiger, zo niet gunstiger zijn dan die welke bij de toepassing van massief botcement bekend zijn.

Het concept van fixatie door botingroei blijkt bij dit materiaal te gelden vanaf ongeveer de zesde week na implantatie. Aan de orde komen voorts op de toepassing gerichte experimenten bij dieren en enkele patiënten. Deze toepassingen omvatten: de opvulling van botdefecten en extractie-alveolen, de correctie van schedelasymmetriën en het cementeren van heup-endoprothesen.

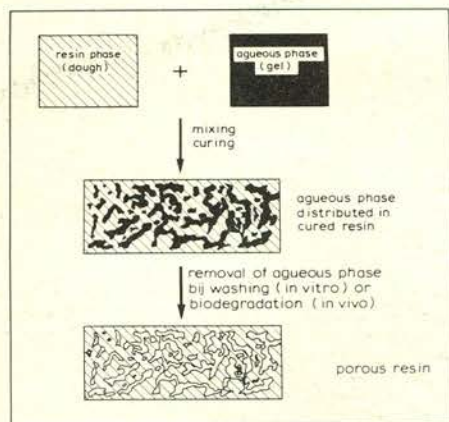
kan worden als een min of meer intieme 'alliage' van bot en materiaal. Dit kan op moleculaire schaal bereikt worden – het soms geconstateerde vastgroeien van bot aan glazen of apatietkeramiek is als een vermenging van beide materialen op moleculaire schaal te zien – en het kan op micromechanische schaal bereikt worden door ingroei van bot in poriën die in het materiaal zijn aangebracht.

Het synthetiseren van poreuze implantatiematerialen heeft de afgelopen 10 jaar een grote populariteit gekregen omdat allerlei typen van materialen – metalen, plastics, keramiek en zelfs hout, dat van nature poreus is – op deze wijze stevig aan het omringende weefsel bleken te kunnen worden verankerd.

De gebruikte materialen en de voorwaarden voor hun vervaardiging noodzaken echter in al deze gevallen om het implantaat vóór te vormen en pasklaar aan te brengen. Het voordeel

<sup>\*)</sup> Naar een voordracht gehouden tijdens de wetenschappelijke vergadering van de Ned. Ver. voor Prothetische Tandheelkunde te Amsterdam d.d. 13 december 1980.





Afb. 1. Het bereiden van het poreuze cement schematisch weergegeven.

van een in situ verhardend materiaal is dat er onregelmatige en onvoorspelbaar gevormde holten mee opgevuld kunnen worden en er initieel een goede adaptatie tussen materiaal en omringend weefsel verkregen wordt, wat bij voorg gevormde implantaten meestal niet of slechts na ingewikkelde procedures het geval is.

Er zijn tot nog toe vrijwel geen pogingen gedaan om het enige plastisch te verwerken implantatiemateriaal dat bekend is in poreuze vorm te synthetiseren teneinde genoemde voordelen in één materiaal te combineren. Het hier volgende schetst de ontwikkeling en de evaluatie van poreus, in situ poly-

meriserend polymethylmethacrylaat die in onze laboratoria hebben plaatsgevonden.

## 2. Synthese van het materiaal

### 2.1. De verkrijging van poriën

Voor het verkrijgen van een poreus materiaal zijn een aantal methoden beschikbaar: men kan poederdeeltjes oppervlakkig aan elkaar sinteren (keramiek, metalen, plastics), men kan een gas laten ontwikkelen voor of tijdens sinteren (keramiek) of tijdens polymerisatie (plastic schuimen), men kan gebruik maken van weefsels of vezels (metalen, plastics) en tenslotte kan men het materiaal in een of ander stadium vermengen met extraheerbare stoffen. Voor het modificeren van koudhardende p.m.m.a. tot een poreus materiaal is gekozen voor de laatstgenoemde methode. Uitgaande van een normaal verkrijgbaar botcement (Sulfix-6, Sulzer AG, Winterthur) wordt aan het vers aangemaakte nog plastische 'deeg' in principe een waterige gel toegevoegd; door roeren worden de harsfase en gelfase in elkaar gedispergeerd tot een mengsel dat nog steeds plastisch verwerkbaar is. Na het hard worden van de polymeerfase ontstaat een materiaal dat men opgebouwd kan denken uit twee in elkaar

verstrengelde netwerken waarvan er één in water oplosbaar of – in vivo – afbreekbaar is: de gelfase. Wordt deze fase uitgewassen of gedegradeerd dan resteert de polymeerfase waarin zich poriën bevinden (afb. 1).

De gel bestaat uit een oplossing van Na-carboxymethylcellulose (CMC) in water. Dit cellulosederivaat is een bekende waterverdicker en vindt veelvuldig toepassing in de voedseltechnologie en in farmaceutische produkten. Het bezit de eigenschap om in lage concentratie gellen van zeer hoge viscositeit te vormen. De uiteindelijk door ons gebruikte gel bestaat uit een 7%-ige oplossing (Nymcel ZHF 50, NYMA, Nijmegen).

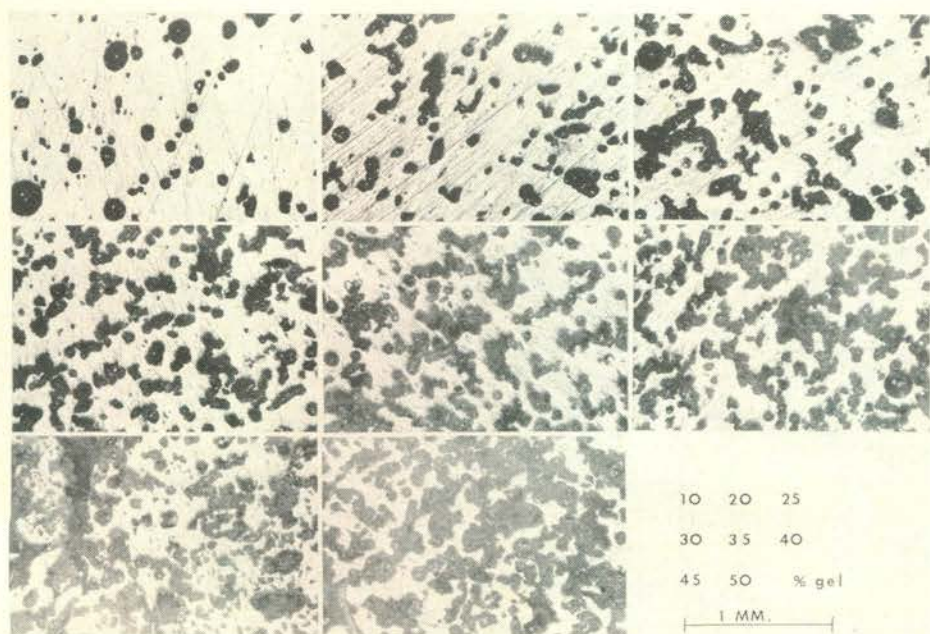
In de praktijk is het handiger om niet met een geprefabriceerde gel te werken maar de berekende hoeveelheid CMC-poeder aan het polymeer poeder toe te voegen. Aan dit poedermengsel wordt eerst de benodigde hoeveelheid monomeer toegevoegd en aan het gevormde deeg tenslotte gedestilleerd water. De gel vormt zich dan tijdens het dooreen roeren van het mengsel. Verwerkbaarheid en hardingstijd van de oorspronkelijke hars werd door deze procedure niet resp. nauwelijks beïnvloed.

### 2.2. De poriënstructuur

Bij het toepassen van poreuze materialen als implantatiemateriaal moeten aan de poriënstructuur twee eisen worden gesteld: a. de poriën moeten onderling verbonden zijn zodat een sponsachtige of open porositeit ontstaat; b. de diameter van de poriën moet een minimum grootte hebben.

Ad. a. Als de poriën voorkomen als van elkaar afgesloten holten kan de gewenste weefselingroei natuurlijk slechts plaatsvinden in holten die aan het oppervlak gelegen zijn. De verweving van materiaal en ingegroeid weefsel kan dan slechts – letterlijk – zeer oppervlakkig plaatsvinden.

In het door ons ontwikkelde cement wordt de onderlinge verbondenheid van de poriën bereikt door de gel – die uiteindelijk de poriën vormt – in relatief voldoende hoeveelheid door de hars te mengen. Afbeelding 2 laat zien



Afb. 2. Structuur van de porositeit die ontstaat na toevoeging van verschillende relatieve hoeveelheden gel aan de hars. Vanaf ongeveer 30% is er sprake van continuïteit van de poriën.



hoe de poriestructuur verandert van een gesloten porositeit bij lage volumepercentages gel tot een open porositeit bij hogere percentages. Een meer exacte bepaling van volumepercentage waarbij de poriën met elkaar verbonden worden, kan verkregen worden door elektrische geleidbaarheidsmetingen aan het uitgeharde materiaal. Immers, in het polymeer-gelmengsel bezit alleen de gel elektrische geleidbaarheid zodat bij een gesloten porositeit het mengsel als geheel geen of nauwelijks stroom zal kunnen geleiden. Afbeelding 3 geeft het resultaat van deze meting. Bij ca. 27 volumepercent gel begint de geleidbaarheid meetbaar te worden en bij ca. 40 procent kan de porositeit geacht worden 'open' te zijn. Boven een waarde van 60 procent porositeit wordt de harsfase dermate verzwakt dat het uitgeharde materiaal nauwelijks coherent meer is. In de praktijk betekent dit dat gewerkt moet worden met systemen waaraan 35 tot 50 gewichtsprocenten gel is toegevoegd.

Ad b. De diameter van de poriën is van belang omdat gebleken is dat weefselingroei pas plaats heeft als de poriediameter een bepaalde minimumgrootte bezit. Voor gecalcificeerd weefsel neemt men als ondergrens meestal 100  $\mu\text{m}$  aan. Bij het gecement-systeem kan de poriegrootte beïnvloed worden door de viscositeit van de gel en dus door het gehalte aan CMC in de gel. Door dit gehalte in het geval van het door ons gebruikte CMC te variëren van 5% tot 15% kunnen gemiddelde poriediameters van ca. 2000  $\times\text{m}$  tot ca. 50  $\times\text{m}$  gerealiseerd worden. Voor een poriediameter van gemiddeld 500  $\times\text{m}$  – de waarde die uiteindelijk geselecteerd werd voor praktisch gebruik – is een CMC-concentratie van 7% vereist.

Afbeelding 4 laat een vergrote opname zien van poreus cement dat een porievolume van ca. 60% bezit en waaruit de gelfase is weggewassen.

### 3. Laboratoriumevaluatie

#### 3.1. Maximumtemperatuur bij uitharden

De polymerisatie van methylmetha-

crylaat gaat gepaard met warmteontwikkeling en zoals bekend kenmerkt de verharding van deze systemen zich door een forse temperatuurstijging. Zeker in het geval van botcementen, waar in het algemeen grote volumina worden gebruikt – kan de temperatuur bij uitharden tijdelijk een waarde aannemen die als schadelijk voor het omringende weefsel beschouwd moet worden. De toevoeging van een waterige gel verlaagt deze temperatuurpiek om drie redenen:

1. per volume cement polymeriseert er minder methylmethacrylaat;
2. het warmtegeleidingsvermogen van de gel is groter dan dat van de hars;
3. de warmtecapaciteit van de gel is groter dan die van de hars.

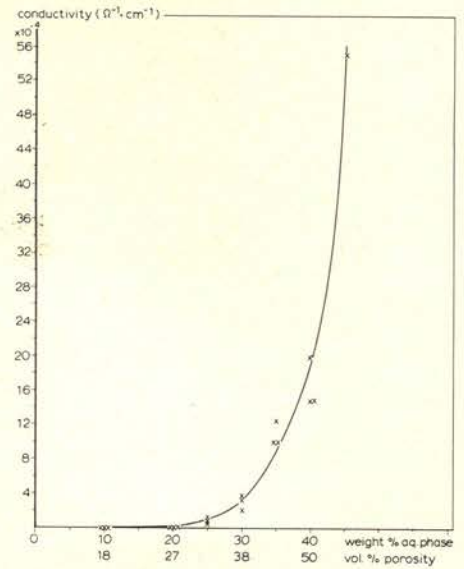


Afb. 4 Macrofotografische opname van poreus cement na uitwassen van de gel. Het porievolume bedraagt ca. 60%, de poriediameter 200-1000  $\mu\text{m}$ .

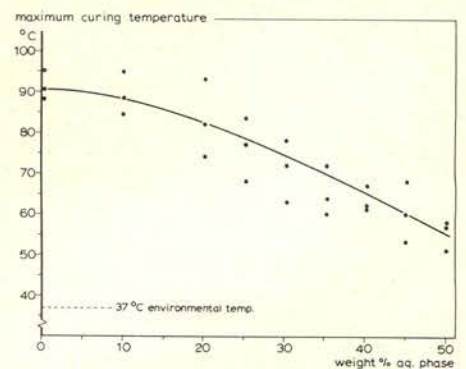
In afbeelding 5 is de in vitro gemeten maximumtemperatuur uitgezet tegen de toegevoegde hoeveelheid gel. Zoals is te zien levert de bijmenging een substantiële reductie op van het fenomeen, wanneer 35 tot 50 gewichtsprocenten gel zijn bijgemengd. Naast het verkrijgen van poriën kan dit als een gunstig 'neveneffect' worden beschouwd.

#### 3.2. Restmonomeer

De polymerisatie van acrylharsen verloopt nooit geheel volledig zodat in het



Afb. 3. Elektrische geleidbaarheid van het mengsel als functie van de relatieve hoeveelheid gel (die iets lager ligt t.o.v. het resulterende porievolume). Vanaf 30% porievolume is er sprake van meetbare geleidbaarheid en dus van poriecontinuïteit.



Afb. 5. Maximumtemperatuur tijdens het hard worden van het cement (in vitro gemeten) als functie van toegevoegde hoeveelheid gel.



eindprodukt restmonomeer aanwezig is. Bij traditionele zelfpolymeriserende systemen bedraagt het gehalte restmonomeer, enigzins afhankelijk van de omstandigheden, 2-5%. De bijmenging van een waterige fase, waarin het monomeer een weinig oplosbaar is, en de verlaging van de maximumtemperatuur in het systeem doet in eerste instantie het vermoeden rijzen dat het geharde mengsel meer restmonomeer zal bevatten dan massief polymerisaat. Diverse bepalingen van dit gehalte leverden echter nooit grotere waarden dan 2,5%, zodat ook wat dit betreft het gelcement vergelijkenderwijs een gunstig beeld te zien geeft.

### 3.3. Mechanische eigenschappen

Het is duidelijk dat door de introductie van poriën in een materiaal de mechanische eigenschappen sterk beïnvloed worden. Alleen al door de geringere hoeveelheid materiaal per volume-eenheid en dus per oppervlakte-eenheid, maar ook door de spanningsconcentraties die om de talrijke materiaalonderbrekingen bij belasting zullen optreden, moet verwacht worden dat sterkte en stijfheid met toenemend porievolume sterk zullen dalen. Dit blijkt ook het geval te zijn met het gelcement zoals voor enkele eigenschappen is weergegeven in tabel I. De waarden worden vergeleken met de corresponderende eigenschappen van normaal 'massief' botcement dat verwerkt is onder klinische omstandigheden.

Uit deze waarden blijkt dat het poreuze cement niet zonder meer toegepast kan worden als vervanger van het traditionele botcement (cementerend van zwaar belaste protheses). Hoewel, zoals in een volgende paragraaf besproken zal worden, na ingroei van bot de sterkte van het bot-cement 'composiet' aanzienlijk kan toenemen lijkt het materiaal zowel wat betreft structuur als wat betreft de mechanische eigenschappen het meest op spongieus bot. Met name op grond van deze overwegingen is het poreuze cement waarschijnlijk beter op te vatten (en toe te passen) als botvervangend materiaal dan als direct cementeringsmiddel voor tand- en gewrichtsprotheses.

Tabel I. Enkele mechanische eigenschappen van het poreuze acryl/cement, vergeleken met klinisch verwerkt massief cement ('0%' porievolume).

porievolume (%)	druksterkte (kg/cm <sup>2</sup> )	elasticiteitsmodulus (druk, kg/cm <sup>2</sup> )	buigsterkte kg/cm <sup>2</sup>
0	500-650	17-20 × 10 <sup>3</sup>	200-500
35	300-450	14-16 × 10 <sup>3</sup>	180-200
50	100-250	6- 8 × 10 <sup>3</sup>	60- 80

### 4. Biologische evaluatie

De biologische evaluatie (verricht door P. J. van Mullem, afd. Orale Histologie, Tandheelkunde, Nijmegen) vond tot nog toe plaats door middel van histologisch onderzoek aan weefselblokjes afkomstig van dierexperimenten. Als biologisch model werd in eerste instantie het os parietale en os frontale van het landvarken (*sus scrofa*) gekozen. Reeds bij jonge dieren (6-8 maanden) bevindt zich hier een zeer dikke laag spongieus bot dat operatief gemakkelijk toegankelijk is. Hierin kunnen relatief grote botcaviteiten (5-10 mm in doorsnede, tot 10 mm diep) geprepareerd worden zonder dat ernstig traumatiserende ingrepen noodzakelijk zijn. Variabelen bij dit onderzoek waren: de poriegrootte in het cement (beïnvloedbaar door de CMC-concentratie in de gel) en de wijze van implanteren, nl. vooraf gepolymeriseerde implantaten of in situ verhardende implantaten.

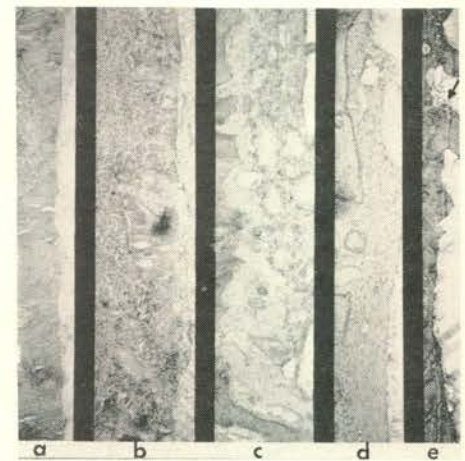
Evaluatiecriteria waren: weefselreacties om het implantaat (zoals botresorptie, ontstekingsreacties, necrose en de vorming van nieuw bot) en weefselreacties in de poriën van het cement (ingroei van zacht weefsel, inclusief bloedvaten, ontstekingsreacties, necrose en botingroei).

#### 4.1. Weefselreacties rondom het implantaat

De gecombineerde invloed van caviteitspreparatie en een eventuele noxe die van het implantaat uitgaat, resulteert in zijn algemeenheid in een bepaalde mate van necrose van het omringende bot. Resorptie van dit necrotische materiaal door osteoclasten veroorzaakt initieel een 'spleet' tussen bot en implantaat die gevuld is met bindweefsel. De breedte van deze 'in-

terfase' kan, afhankelijk van de heftigheid van de reactie, variëren van een tiende van een millimeter tot een halve millimeter (caviteitsdiameter 5 mm). Vanaf ongeveer drie weken, wordt in de interfase nieuw bot afgezet, beginnend op oude trabeculae, totdat uiteindelijk het implantaat omringd is door een laag compact bot. Het histologische beeld in deze beginfase is gecompliceerd in afbeelding 6.

De snelheid waarmee dit proces zich afspeelt bleek afhankelijk te zijn van het type implantaat en de wijze van implanteren: Een gestabiliseerd beeld van dicht bot in nauwe aansluiting met het implantaat en in afwezigheid van



Afb. 6. Enkele stadia van weefselreactie tijdens de eerste 6 weken na implantatie (het implantaat bevindt zich rechts in elke deelfiguur).

- Twee dagen na implantatie is afbraak van de benige caviteitswand nog niet begonnen; het bot is nog in contact met het cement.
- Opruiming van debris en afbraak van bot van de caviteitswand is na 1 week in gang.
- en d. Na 3 weken is het beeld wisselend:
- De afbraak is beëindigd, maar er is nog geen botdepositie zichtbaar. De interfase is gevuld met zacht weefsel.
- Depositie door osteoblasten is op gang gezet.
- Na 6 weken ligt weer nieuw bot tegen het implantaat aan en het groeit plaatselijk de poriën binnen (pijl)



ontstekingshaarden werd in het geval van kleine poriën (80-120  $\mu\text{m}$ ) pas na 10-15 weken geobserveerd, onafhankelijk van de implantatie methode.

Bij grote poriën (350-1000  $\mu\text{m}$ ) en vóórgopolymeriseerde implantaten trad dit beeld op na 6-10 weken terwijl bij in situ geharde implantaten met grote poriën de stabilisatie na ongeveer 6 weken werd gesignaleerd. Normaal massief, in situ gehard cement vertoonde eveneens dit laatste beeld hoewel de vorming van een compacte laag bot om het implantaat hier minder duidelijk tot stand kwam.

#### 4.2. Weefselreacties in de poriën van het implantaat

In het algemeen blijkt de aanvankelijk aanwezige CMC-gel in de poriën in enkele dagen afgebroken en daarna vervangen te worden door zacht weefsel. Slechts bij hoog geconcentreerde gelen (20% CMC in water, dus kleine poriën) waren na drie weken nog resten gel waarneembaar. De 'gezondheidstoestand' van het ingegroeide zachte weefsel is voornamelijk afhankelijk van de poriegrootte: in cement met kleine poriën (80-120  $\mu\text{m}$ ) is na drie weken op ruime schaal een ontstekingsreactie en necrose waarneembaar; pas na 15 weken werd gezond en stabiel weefsel waargenomen. In grote poriën treedt necrose niet of nauwelijks op, terwijl na 3-6 weken ook geen ontsteking van betekenis werd gevonden.

De snelle initiële ingroei van zacht weefsel wordt, in het geval van de kleine poriën, waarschijnlijk niet ondersteund door voldoende vascularisatie, waardoor op de duur voedsel- en zuurstoftekorten ontstaan.

Ingroei van bot, het gewenste eindresultaat, treedt in de cementen, met kleine poriën, ook op de lange duur niet op. In de implantaten met grote poriën begint botingroei na 3-6 weken op te treden en na 10-15 weken is meer dan 50% van de poriën met gecalcificeerd weefsel gevuld. Merkwaardig genoeg waren de in situ gepolymeriseerde cementen in dit opzicht enigszins 'sneller' dan te voren gepolymeriseerde implantaten. Een beeld van de situatie in dit laatste geval na 15 weken

geeft afbeelding 7. Opvallend is hoe dicht het bot tegen de poriewanden aanligt; het bindweefsel laagje is zo al te onderscheiden, vaak niet meer dan één cellaag dik. Afbeelding 8 toont een röntgenbeeld van implantaten na 26 weken. De compacte laag bot rond het implantaat en ingegroeid bot zijn duidelijk waarneembaar. Op grond van bovenstaande evaluatie werd in situ hardend cement met poriën van 350-1000  $\mu\text{m}$  uitgekozen voor het verrichten van verdere proefnemingen.

#### 4.3. Mechanische eigenschappen na botingroei

Zoals reeds is opgemerkt kan verwacht worden dat de mechanische eigenschappen van het implantaat veranderen door de ingroei van hard weefsel. In dit verband kan men kijken naar de eigenschappen van het 'composiet' bot-poreus cement, maar ook naar de eigenschappen van de grenslaag tussen bot en het cement als functie van de tijd.

Voor de bepaling van de composietsterkte werd gekozen voor een buigproef aan materiaal dat verkregen was na implantatie in de varkensschedel gedurende een halfjaar en dat volledig doorgroeid was met bot.

De fixatie van het implantaat werd bepaald door middel van een 'push-out' test – waarbij de kracht gemeten wordt die nodig is om een cilindervormig implantaat uit zijn implantaatbed te drukken – en door een trekproef loodrecht op het grensvlak van bot en cement. Tenslotte werd als functie van de tijd de buigsterkte bepaald van een rechthoekig stuk bot, waarin centraal,

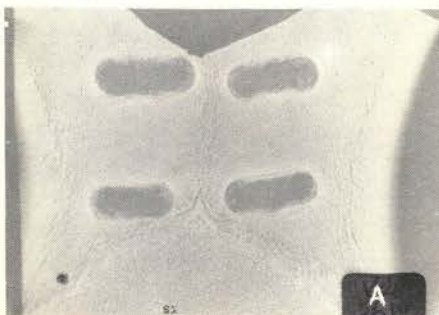


Afb. 7. Uitgebreide botingroei na 6 maanden. Op de foto is het cement het lichtst, bot is grijs. De zwarte conglomeraten zijn het Rø-contrast middel ( $\text{ZrO}_2$ ) in dit betreffende cement. Opvallend is de dichte aanligging van cement en bot in de poriën. Onder in de foto is nog zacht weefsel te zien.

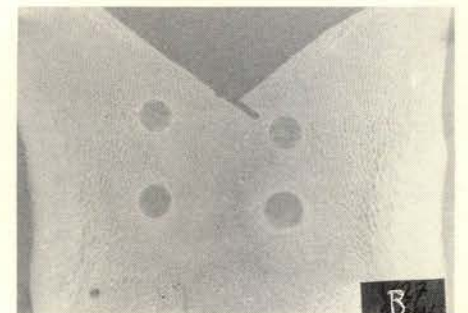
bij wijze van defect, een gat was geboord dat gevuld werd met het poreuze cement. Deze laatste proef geeft kwantitatieve informatie over het herstel van de boteigenschappen tijdens heling van een defect in vergelijking met intact bot uit de onmiddellijke omgeving van het defect. Tabel II geeft de resultaten van de genoemde experimenten.

De verkregen waarden laten zien dat botingroei in poreus cement bijdraagt tot:

1. Toename van de cementsterkte (de



Afb. 8 A en B. Macrodiagram van implantaties in het varkensvoorhoofd (os parietale) na 26 weken. Duidelijk is te zien dat botgroeit tot diep in het implantaat kan hebben plaatsgevonden.



Bij de ronde implantaten (B) is de vorming van een lamina dura rond het implantaat zichtbaar. De breedte resp. doorsnede van deze implantaten bedraagt 5 mm.



Tabel II. Mechanische eigenschappen van poreus cement na ingroei van bot\*).

exp. periode	'composiet'- buigsterkte kg. cm/cm <sup>3</sup>	push out- sterkte kg/cm <sup>2</sup>	treksterkte over grens- laag kg/cm <sup>2</sup>	relatieve buigsterkte van bot na defect vulling kg/cm/cm <sup>3</sup>
3 wk (-) <sup>c)</sup>		1		0.37
6 wk (±)		10,4		0.72
9 wk (+)		7,2		1.00
15 wk (+)		10,9		0.93
20 wk (++)			6,4	1.02
26 wk (++)	129,5 (70) <sup>a)</sup> (190) <sup>b)</sup>			

\* De gegeven waarden zijn gemiddelden, waarin uiteraard een, vaak aanzienlijke, spreiding voorkomt. Ter vereenvoudiging zijn de spreidingswaarden hier weggelaten.

a) Buigsterkte cement.

b) Buigsterkte bot.

c) Mate van botingroei, zoals histologisch waargenomen.

'composiet'-waarde ligt juist op het gemiddelde tussen cementsterkte en botsterkte).

- Fixatie van het implantaat (reeds bij beginnende botingroei ligt de push out-sterkte op een duidelijke, niet meer toenemende waarde; de treksterkte, loodrecht op een grenslaag, lijkt bij dit experiment laag uit te vallen, maar duidt niettemin op fixatie).
- Mechanisch herstel van bot waarin een defect aanwezig was (het defect besloeg 14% van het onderzochte botoppervlak; na 9 weken is er geen

verschil meer met de sterkte van intact bot).

## 5. Op toepassing gerichte experimenten

### 5.1. Alveole-vulling

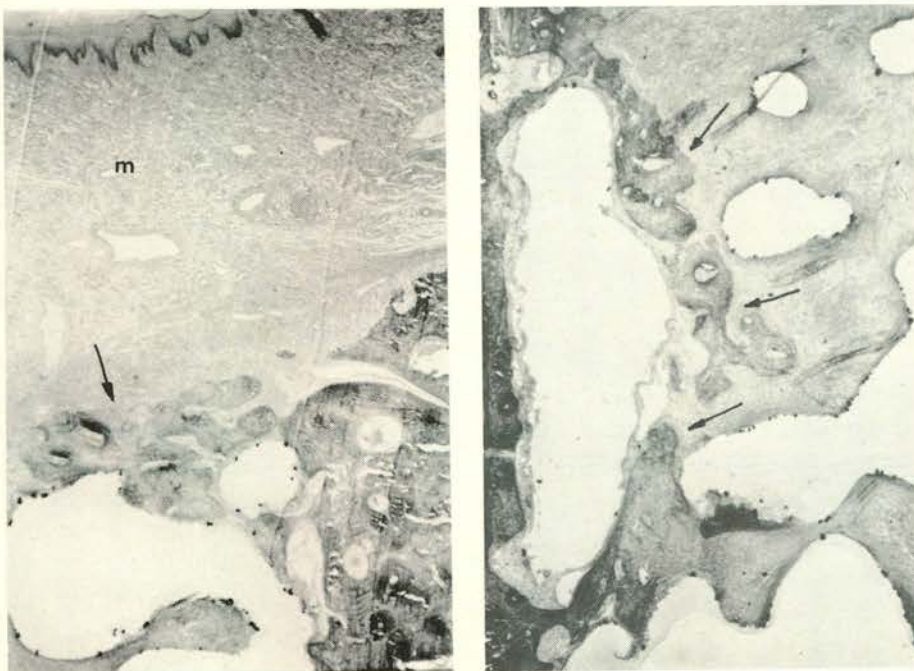
Ervaringen in andere laboratoria leren dat het opvullen van een extractie-alveole met apatiet (Denissen, 1979) of geprefabriceerd poreus p.m.m.a. (Peterson, 1979) kan bijdragen tot een langere retentiemogelijkheid voor een volledige prothese. Het is duidelijk dat hier eveneens een toepassing zou kun-

nen liggen van het poreuze cement. Eerste resultaten van experimenten van Ramselaar e.a. (1980) in de hondekaak (beagle) laten zien dat in- en overgroei van bot plaatsvindt wanneer een extractie-alveole opgevuld wordt met het materiaal (afb. 9).

Naast biocompatibiliteit is het criterium dat aan een dergelijk eenvoudig implantaat gesteld moet worden vooral gelegen in het achterwege blijven van protrusie of migratie. Het aspect van botingroei wekt wat dit betreft gunstige verwachtingen.

### 5.2. Augmentatie van schedelasymmetrie en afsluiting van schedeldefecten

In de plastische chirurgie omvatten de mogelijkheden tot correctie van congenitale schedelasymmetrieën bottransplantatie en toepassing van een synthetisch materiaal. In het eerste geval is er het nadeel van de noodzakelijke extra ingreep ter verkrijging van het bot en het weinig voorspelbare resorptiepatroon van het transplantaat. Toepassing van een biomateriaal levert in zijn algemeenheid het probleem van een stabiele fixatie op. De mogelijkheden van het poreuze cement in deze werden onderzocht door Vaandrager e.a. (1980) door op het os parietale van de schedel van apen (*Macaca speciosa*) bilateraal augmentaten aan te brengen in de vorm van een bolsegment. Naast de duur van de experimentele periode (tot 1 jaar) was de voornaamste variabele in dit experiment de toestand van het onderliggende bot: met intacte cortex of na oppervlakkige verwijdering van de corticale laag. Na de experimentele periode werd het augmentaat plus onderliggend bot als biopsie verwijderd en werd het ontstane defect afgesloten door opvulling ook weer met het poreuze cement. Hierna begon een nieuwe experimentele periode (tot 32 weken), waarna de dieren werden opgeofferd. Alle dieren (6 stuks) doorstonden beide operaties goed en op één geval van wonddehiscentie na werden er in de experimentele periode geen complicaties geobserveerd die aanwijsbaar in verband stonden met de ingreep of de aanwe-

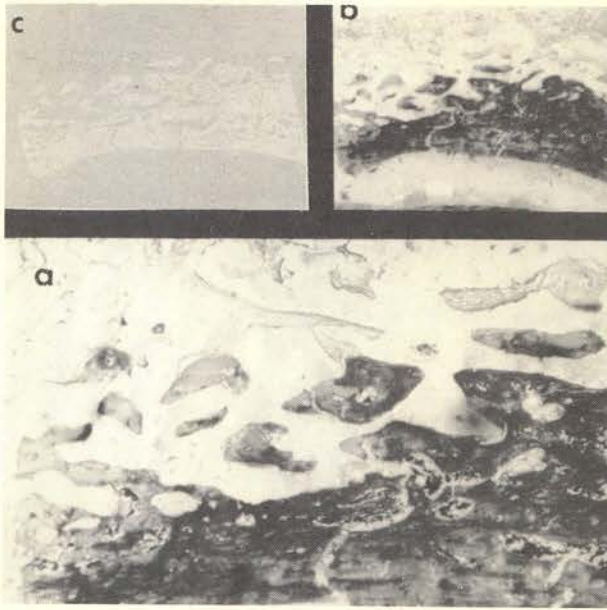


Afb. 9. Een extractie-alveole is opgevuld met poreus cement. Links: Na 9 weken begint bot (pijl) over het implantaat (wit) te groeien; m = mucosa. Rechts: Ook ingroei aan de zijkanten van het implantaat wordt na deze tijd waargenomen (pijlen).



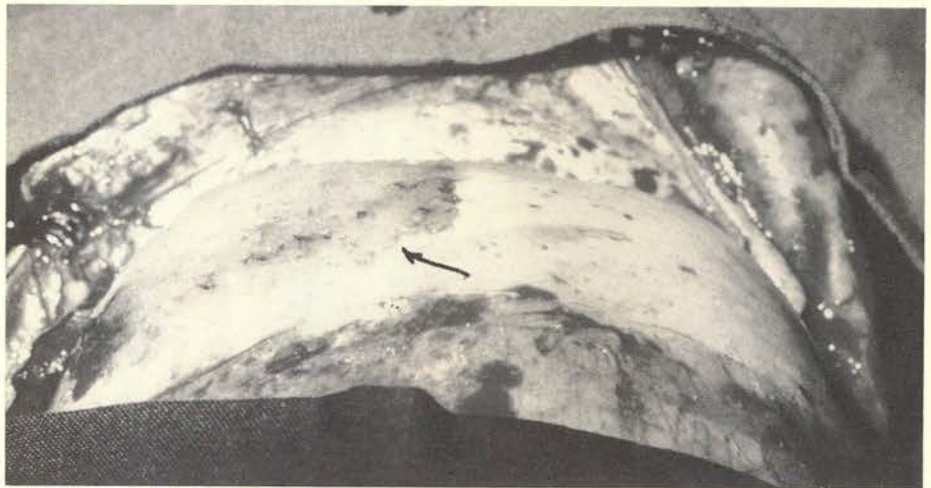
zigheid van het implantaat.

Voor wat betreft de augmentaties werd in grote lijnen het volgende histologische beeld gevonden (Van Mullem, 1980). Gedurende een periode van 3-6 weken een fase die overeenkomt met wat in paragraaf 4.1. beschreven is (afb. 6). In de aanvankelijk gevormde interfase wordt nieuw bot afgezet en vanaf 13 weken wordt botingroei waargenomen. Deze botvorming naar en in het augmentaat geschiedt het snelst in de gevallen waar de buitenste corticale laag van het schedeldak is verwijderd. De poriën waarin (nog) geen bot aanwezig is, zijn gevuld met goed gevasculariseerd vezelrijk bindweefsel waarin ook na langere tijd kleine focale chronische ontstekingen kunnen voorkomen. Het is niet onmogelijk dat door het materiaal sensibilisatie van de proefdieren is opgetreden. In de erop volgende periode neemt de mate van botingroei langzaam toe en het augmentaat is stevig verankerd aan het schedelbot. Vanaf de huidzijde is spier en/of bindweefsel in de poriën gegroeid. Afbeelding 10 geeft het beeld van de situatie na 52 weken.



Afb. 10.

- Schedel-augmentaat met zacht weefsel (licht) en bot (donker) in de poriën van het cement (wit). De donkere compacte laag (onder) is het schedelbot.
- Zelfde coupe doch op ware grootte; het patroon van ingegroeid bot en schedelbot is duidelijk herkenbaar.
- Hetzelfde patroon in een microradiogram; gealcificeerd weefsel is het lichtst weergegeven.



Afb. 11. Een menselijk voorhoofd (gezien vanaf het hoofdeinde) is zojuist voorzien van een augmentaat (pijl) ter verkrijging van symmetrie.

De na verwijdering van de bipten aan-gebrachte defectvullingen bleken, ondanks een rustig en stabiel klinisch verloop, na ruim een halfjaar nog niet vastgehecht te zijn door ingroeid bot. De indruk bestaat dat de defectranden door de technisch moeilijke biopsie te zeer getraumatiseerd waren (warmte-ontwikkeling bij frezen) om in deze periode tot herstel te komen. Heruitvoering van dit laatste experiment is in voorbereiding. Op basis van de geconstateerde biocompatibiliteit van het materiaal en de resultaten van de dierexperimentele augmentaties werden door Vaandrager aan de afdeling Plastische Chirurgie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam bij een aantal patiënten diverse vormen van schedelasymmetriën met het cement gecorrigeerd. De langste klinische waarnemingen belopen thans meer dan twee jaar. In één geval deed zich kort na de operatie een ontsteking voor die noodzaakte tot verwijdering van het augmentaat. In alle

andere gevallen traden geen complicaties op en bleef het implantaat klinisch stabiel en goed gefixeerd. Afbeelding 11 geeft een beeld per operationem waar een voorhoofdsasymmetrie zojuist is gecorrigeerd met het poreuze cement.

### 5.3. Het cementeren van heup-endo-prothesen

Op het gebied van de orthopedie – de bakermat van zelfhardende acrylhars als implantaat – zijn uiteraard ook toepassingen van de poreuze vorm van het cement denkbaar. De meest voor de hand liggende toepassing is wel het cementeren van gewrichtsprothesen aan het restbot. In het algemeen worden deze prothesen echter zwaar belast en rijst er, zoals reeds opgemerkt is, twijfel over of het mechanisch zwakkere en minder stijve cement wel

bestand zal zijn tegen de optredende spanningen. Ypma e.a. (1979, 1981) komen echter na het intramedullaire cementeren van volledige heupgewrichtsprothesen bij schapen en na laboratoriummetingen aan verschillende vormen van het cement tot de conclusie dat, indien het porievolume niet groter dan 35% wordt gekozen en de metalen steel van de femurkoppuprothese eerst wordt voorzien van een laag massief cement, de kansen op een gunstige uitkomst van de vergelijking met de traditionele wijze van cementeren hoog moeten worden aangeslagen. Vooral de histologische bevinding dat de bindweefsellag die als regel gevonden wordt tussen bot en het massieve cement in het geval van poreus nagevoeg geheel afwezig blijkt te zijn wijst in combinatie met de ook hier geconstateerde botingroei in de richting van



mogelijkheden tot verbetering van de fixatie.

Op langere termijn zal dan moeten blijken of hiermee eveneens de complicatie van loslating van de prothese effectief wordt bestreden.

## 6. Conclusie

Zelfpolymeriserend poreus acrylce-ment – een modificatie van het massieve botcement – is waarschijnlijk geschikt als materiaal ter vervanging of aanvulling van spongieus bot. De biologische evaluatie van het materiaal, zoals tot nu toe verricht door middel van dierexperimenten, wijzen in vergelijking met wat van massief botcement bekend is op eerder gunstiger dan ongunstiger weefselreacties. Bij optimale dimensionaliserings van poriegrootte en porievolume treedt botingroei in de poriën van het cement op waardoor fixatie van het implantaat bewerkstelligd wordt. Verwacht wordt dat opvulling van botdefecten met het materiaal leidt tot een herstel van de mechanische eigenschappen van het betreffende spongieuze bot. Augmentaten gedragen zich zowel in relatie tot hard als tot zacht weefsel, over een observatieperiode van meer dan twee jaar, klinisch stabiel. Het plastisch verwerkbaar materiaal lijkt hierdoor bij mondheelkundige, plastisch-chirurgische en orthopedische ingrepen een toepassing te kunnen vinden.

De werkgroep waarbinnen het hier beschreven onderzoek plaatsvindt of heeft gevonden bestaat, naast de auteur, uit Dr. P. J. van Mullem, Afdeling voor Orale Histologie te Nijmegen, Drs. M. Ramselaar, Instituut voor Maxillo-Faciale Prothetiek en Volledige Prothese te Nijmegen, Drs. J. Ypma Dr. Ir. R. Huiskes, Prof. Dr. T. J. Slooff, Afdeling Orthopaedie te Nijmegen en Drs. J. M. Vaandrager Afdeling Plastische Chirurgie, Academisch Ziekenhuis, Dijkzigt te Rotterdam.

## Summary

Title: Poreus polymethylmethacrylate as a material for the substitution of bone.

In this paper the development and evaluation is discussed of in situ curing porous polymethylmethacrylate cement as an implant material.

Porosity in implant materials offers possibilities of enhanced fixation to the surrounding tissue in comparison with solid materials.

The synthesis of the porous acrylic cement is discussed. It involves the use of a biodegradable aqueous gel which is mixed through the acrylic cement dough. Some properties of the obtained material are described.

Due to the porosity, the mechanical strength of the cement is impaired indicating that the material should be used as a bone substitute only in low stress situations. From the results of biological evaluation it is concluded that, provided adequate choice of pore volume and pore size, the reactions of tissues surrounding the porous cement are not less, and maybe even more favourable than is known of solid acrylic cement. Starting from about six weeks after implantation, the concept of implant fixation by bone ingrowth appears to be valid.

Finally, some application-directed experiments are discussed, involving the filling of bone defects and extraction alveoles, the correction of cranial asymmetries and the fixation of hip endoprotheses. Preliminary results of a clinical trial, using the cement for cranial augmentation, are given.

## Literatuur:

1. Denissen, M. (1979): Dental root implants of apatite ceramics. Dissertatie A'dam.
2. Mullem, P. J. van, Vaandrager, J. M., de Wijn, J. R. (1980): Tissue reactions to porous PMMA implants and augmentations. Gepresenteerd tijdens het World Biomaterials Congress te Baden, Oostenrijk. Abstr. 3.8.4.
3. Peterson, L. J., Pennel, B. M., McKinney, R. V., Klawitter, J. J., Weinstein A. M. (1979): Clinical, radiographical and histologic evaluation of porous rooted Polymethylmethacrylate dental implants. J Dent Res 58: 489.
4. Ramselaar, J., van Mullem, P. J., de Wijn J. R. (1980): Tissue reactions to porous PMMA tooth root replacements. Gepresenteerd tijdens het World Biomaterials Congress te Baden, Oostenrijk. Abstr. p. 1.47
5. Vaandrager, J. M., Van Mullem P. J., de Wijn J. R. (1980): Use of porous acrylic cement for the augmentation of cranial deformities and repair of cranial defects; Animal experiments and clinical trials. Gepresenteerd tijdens World Biomaterials Congress te Baden, Oostenrijk. Abstr. p. 1.39
6. Ypma, J., de Wijn, J. R., Huiskes R., Slooff, T. J. (1979): Strength and ingrowth aspects of porous acrylic bone cement. Gepresenteerd tijdens Meeting of the Society of Biomaterials, Clemson, U.S.A.
7. Ypma J. (1981): Strength and ingrowth aspects of porous acrylic bone cement, Dissertatie in voorbereiding.

December 1980.

Adres: Ir. J. R. de Wijn,  
Philips van Leydenlaan 25,  
6500 HB Nijmegen.