

Diplomarbeit

**Design personalisierter 3D gedruckter ZnMg
Knochenersatzmaterialien zur Anwendung in
der gesteuerten Knochenregeneration**

eingereicht von
Alexander Schwarzmann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der Zahnheilkunde
(Dr. med. dent.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit,
Abteilung für Orale Chirurgie und Kieferorthopädie**
unter der Anleitung von
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. med. Dent.et scient.med.
Michael Payer
und
Univ.-Ass. Dr. scient.med Uwe Yacine Schwarze. MSc

Graz, 22. 1.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.1.2024

Alexander Schwarzmann eh.

1 Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Eltern Diana und Dirk Schwarzmann bedanken, die mir das Studium und alles, was damit zu tun hat ermöglicht haben. Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Schwester Luisa Schwarzmann bedanken, die mich immer unterstützt hat. Auch möchte ich mich bei meiner kompletten Familie bedanken, die mir stets zur Seite stand.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Freundin Sherilyn Kraigher-Krainer bedanken. Sie hat es geschafft, mich in jeder noch so schweren Stunde aufzuheitern und hat immer ein offenes Ohr.

Ich bedanke mich vor allem auch bei Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Michael Payer, der sich mir großzügig angenommen hat in der Erstellung dieser Diplomarbeit für die stets gute Betreuung und dass er mir mit konstruktiver Kritik und gutem Rat zur Seite gestanden ist. Ich bedanke mich auch bei Herrn Uwe Yacine Schwarze, MSc und Herrn, Dr. Valentin Herber. Sowie allen nicht namentlich erwähnten Personen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

2 Zusammenfassung

3D-gedruckte Gerüste sind ein vielversprechender Ansatz zur Förderung der Knochenregeneration und zur Lösung von Herausforderungen bei der Implantation. Diese Strukturen können für jede*n Patient*in einzeln gefertigt werden, um eine präzise Gestaltung zu ermöglichen und eine schnelle und effektive Knochenregeneration zu unterstützen. Ein weiterer Vorteil ist die Verwendung von resorbierbaren Materialien, um weitere Entfernungsoptionen zu vermeiden und das Risiko für die betroffenen Personen zu minimieren. Diese Arbeit präsentiert den aktuellen Forschungsstand zu personalisierten 3D-gedruckten Gerüsten und beschreibt einen experimentellen Aufbau, um deren Eignung für die Knochenregeneration zu testen.

Das Ziel bestand darin, eine Designstrategie für ein geeignetes Gerüst zu entwickeln und diese Strategie dann in einem In-vitro-Experiment zu testen.

Die entwickelten Gerüste haben eine Dicke von 500 μm , 750 μm bzw. 1000 μm und runde Poren mit einer Größe von 600 μm . Für die Tests wurde der Standarddefekt in einem Schweinekieferknochen gefräst und anschließend gescannt, um das Erstellen einer DVT-Datei und die Reproduktion des Modellkieferknochens mithilfe digitaler Abdrücke zu ermöglichen. Anschließend wurden sie in Polycaprolacton (PCL) nachgedruckt. Es wurden Schrauben, individuelle Meshes, 18 Kieferknochenproben aus PCL mit Standarddefekten und Knochenersatzmaterial verwendet. Bei den Proben wurden jeweils 0,25 g Bio-Oss® verwendet. Das Bio-Oss® wurde mit destilliertem Wasser gemischt, sodass das Knochenersatzmaterial eine leicht klebrige Konsistenz aufwies.

Die Meshes wurden auf die Standarddefekte platziert. Die Schrauben wurden mit einem Schraubendreher in die Löcher eingedreht, bis sie bündig mit der Oberfläche waren. Der Vorgang wurde wiederholt. Es wurden Messungen des Abstands zwischen dem Scaffold und dem Kieferknochen durchgeführt.

Vorläufige Ergebnisse deuten auf eine Genauigkeit der Passform zur Defektseite hin. Die Ergebnisse wurden in Tabellenform dargestellt und sie wurden im Hinblick auf ihre Eignung interpretiert.

Im Falle positiver Ergebnisse könnten die präklinischen Studien den Weg für vollständig resorbierbare, biokompatible und osteokonduktive geführte Knochenregeneration ebnen. Der Vorteil besteht darin, dass keine zweite Operation zur Entfernung des Gerüsts erforderlich ist, da das Material resorbierbar ist und für weitere in-vivo Experimente und klinische Studien in der Zukunft repliziert werden kann.

3 Abstract

3D-printed scaffolds are a promising approach to promote bone regeneration and address challenges in implantation. These structures can be individually tailored for each patient to allow for precise design and support rapid and effective bone regeneration. Another advantage is the use of resorbable materials to avoid further removal surgeries and minimize patient risk. This work presents the current state of research on personalized 3D-printed scaffolds and describes an experimental setup to assess their suitability for bone regeneration.

The goal was to develop a design strategy for a suitable scaffold and then test this strategy in an in-vitro experiment.

The designed scaffolds have thicknesses of 500 μm , 750 μm , and 1000 μm and circular pores with a size of 600 μm . For the tests, the standard defect was milled in a pig jawbone and then scanned to create a DVT file and reproduce the model jawbone using digital impressions. Subsequently, they were 3D-printed in polycaprolactone (PCL). Screws, custom meshes, 18 jawbone samples made of PCL with standard defects, and bone substitute were used. In the samples, 0.25 g of Bio-Oss® was used. The Bio-Oss® was mixed with distilled water, giving the bone substitute material a slightly sticky consistency.

The meshes were placed on the standard defects. The screws were screwed into the holes with a screwdriver until they were flush with the surface. This process was repeated. Measurements of the distance between the scaffold and the jawbone were taken. Preliminary results suggest an accuracy of fit to the defect side. The results were analyzed and interpreted regarding the suitability for future experiments.

In the case of positive results, preclinical studies could pave the way for fully resorbable, biocompatible, and osteoconductive guided bone regeneration. The advantage is that no second operation to remove the scaffold is required as the material is resorbable and can be replicated for further in vivo experiments and clinical studies in the future.

4 Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Es wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt keine anderen Arbeiten veröffentlicht.

5 Inhalt

1	Danksagungen	3
2	Zusammenfassung	4
3	Abstract.....	5
4	Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	6
5	Inhalt.....	7
6	Glossar und Abkürzungen	8
7	Abbildungsverzeichnis	9
8	Tabellenverzeichnis	10
9	Einleitung	1
9.1	Knochen.....	1
9.2	Knochenstruktur	2
9.3	Zellen der Knochensubstanz.....	3
9.4	Biochemie des Knochens.....	4
9.5	Adaptiver Knochenumbau	4
9.6	Frakturmechanik	5
9.7	Wachstumsfaktoren.....	6
9.8	Guided Bone Regeneration.....	7
9.8.1	Osteogenese.....	7
9.8.2	Osteokonduktion	8
9.8.3	Osteoinduktion	8
9.8.4	Osseointegration.....	9
9.8.5	Knochenersatzmaterialien	10
9.8.6	Komplikationen bei autologen Knochenersatzmaterialien.....	10
9.8.7	Anforderungen	11
9.8.8	Klassifikation	12
9.8.9	Porosität von 3D-Biomaterialgerüsten	14
9.9	Knochenaugmentation	15
9.9.1	Einlagerung	15
9.9.2	Zwischenlagerung	16
9.9.3	Anlagerung	16
9.9.4	Auflagerung.....	16
9.10	Physiologie des Kieferknochens	17
9.11	3-D Druck	18
9.12	biologisch abbaubaren Strukturen.....	19
9.13	3D-gedruckte β -TCP-Gerüste als Knochenersatz	20
9.14	Vorteile bei der Verwendung von Magnesium	21
9.14.1	Nachteil von Magnesium.....	23
9.15	Ermitteln der optimalen Werte	24
9.15.1	Verschiedene Designs	25
9.15.2	Zielsetzung der Arbeit	27
9.15.3	Fragestellungen und Hypothesen.....	27
10	Material und Methoden	28
10.1	Versuchsverlauf.....	28
11	Ergebnisse – Resultate.....	35
12	Diskussion	37
13	Literaturverzeichnis	39

6 Glossar und Abkürzungen

%	Prozent
3D	dreidimensional
µm	mikrometer
β-TCP	Beta – Tricalciumphosphat
bzw.	beziehungsweise
Cr-Co	Chrom - Kobalt
CT	Computer Tomographie
d.h.	das heißt
DVT	Digitale Volumentomographie
g	Gramm
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
ZnMg	Zink Magnesium

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Der Femurkopf ist aufgesägt und zeigt den Übergang von der Kompakta zur Spongiosa (Dorozhkin & Epple, 2002).	2
Abbildung 2 schematische Darstellung der Kollagenfasern (Dorozhkin & Epple, 2002).	2
Abbildung 3 schematische Darstellung von Auf- und Abbau des Knochens (Kornak, Delling, & Mundlos, 2003).	3
Abbildung 4 Biegebruchmechanik K: Biegelast; S: Stauchung; D: Dehnung; A, B: Lagerkräfte (Horch, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, 2007).	6
Abbildung 5 Implantat-Knochen Interface 12 Wochen nach Implantation (Wang, et. al., 2016).	9
Abbildung 6 Vergleich der Streckfestigkeit von Implantatmaterialien (Grün et. al, 2018).	23
Abbildung 7 Design des Meshes.	28
Abbildung 8 Experimenteller Teil: Handhabung und anbringen des Scaffolts and den standardisierten Defekten.	28
Abbildung 9 Mesh auf Kieferstück.	30
Abbildung 10 Schraubenzieher.	31
Abbildung 11 Pilotbohrung.	31
Abbildung 12 Darstellung der Materialien für Versuch.	32
Abbildung 13 Bruchstelle an Schraubenkopf Hydroxylapatit rechts+links.	32
Abbildung 14 Bruchstelle an Schraubenkopf β -TCP links.	33
Abbildung 15 Mesh aus Hydroxylapatit 1mm.	33
Abbildung 16 Mesh aus β -TCP 1mm.	33
Abbildung 17 Querschnitte.	34
Abbildung 18 Querschnitt mit 2 Messwerten.	34

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Transplantat-Terminologie nach Reichart et al 2002.....	12
Tabelle 2 Klassifizierung der Knochenersatzmaterialien nach Linhart 2003.....	13
Tabelle 3 Angegebene Werte der Meshes aus 1. Wang et al, 2020. 2. Gu et al. 2019 und 3. Dong et al. 2020.	26
Tabelle 4 Materialien für Versuch.	29
Tabelle 5 Messwerte Abstand zwischen Meshes und Kunstkieferstück.	35
Tabelle 6 Diagramm der Messwerte.....	36

9 Einleitung

Knochenersatzwerkstoffe werden in Medizin und Zahnmedizin immer wichtiger. Ersatzmaterialien können künstlich erzeugt werden. Es besteht auch die Möglichkeit, menschlichen Knochen – autogen oder allogen – zu verwenden. Knochenersatzmaterial wird v. a. in der Unfallchirurgie, der Orthopädie, der Neurochirurgie und der Zahn-, Mund- und Kieferchirurgie benötigt. Insbesondere in der Neurochirurgie, die vielfach mit einer Trepanation des Schädeldaches einhergeht, wurde schon vor über 4.000 Jahren der entstandene Defekt mit einer Gold- oder Silberplatte bzw. einer Kürbisschale verschlossen. (Sailer & Weber, 2000)

Erst im 14. Jahrhundert beschrieb Gabriele Fallopio – besser bekannt unter dem Namen Fallopius (1523 – 1562) – die Schädeldachrekonstruktion mit einer Goldplatte (Öncel, 2016). 100 Jahre später beschrieb der holländische Chirurg van Meekeren (1593 – 1674) die Rekonstruktion des Schädeldaches mithilfe eines Knochenstückes eines Hundeschädels- (Sanas & Haines, 1997) Die Heilung soll Augenzeugenberichten zufolge perfekt verlaufen sein. Der Fall wurde jedoch von der katholischen Kirche exkommuniziert, da der Kopf der Person nun verunreinigt sei.

Walther berichtete erstmalig 1821 über einen Patientenfall, bei dem er die bei der Schädelrepanation gewonnene Knochenscheibe nach der Operation wieder replantierte. Damit war erstmalig eine autologe Knochen transplantation durchgeführt worden. (Walther, 1821)

9.1 Knochen

Knochen stellt den größten Anteil des menschlichen Hartgewebes dar. Die Knochenfunktion ist die Stabilisierung der Mechanik. Zum anderen werden im Knochen Calcium und Phosphat gespeichert, die für den Metabolismus erforderlich sind. Aus chemischer Sicht ist Knochen ein Verbundwerkstoff aus Calciumphosphat und Kollagen. Der Knochen enthält physiologische Flüssigkeiten zur Erhöhung der Elastizität. Der Knochen ist porös, dadurch ist ein Stoffaustausch möglich. Zusätzlich können Zellen in den Knochen einwandern bzw. umgekehrt aus dem Knochen in andere Gewebestrukturen einwandern. (Drenckhahn & Christ, 2008)

9.2 Knochenstruktur

Jeder Knochen wird aus der dichten äußeren Schicht (Kortikalis bzw. Kompakta) und einer schwammartigen spongiösen Innenschicht (Spongiosa) aufgebaut. In der Spongiosa ist das Knochenmark eingelagert. (Abb. 1)



Abbildung 1 Der Femurkopf ist aufgesägt und zeigt den Übergang von der Kompakta zur Spongiosa (Dorozhkin & Epple, 2002).

Mineralisierte Kollagenfasern (Fibrillen) und eingelagertes Calcium-defizitäres Hydroxylapatit (CDHA) sind die Knochenbausteine. Die Kollagenfasern federn die Zugkräfte ab, das CDHA die Druckkräfte. (Abb. 2; Dorozhkin und Epple 2002)

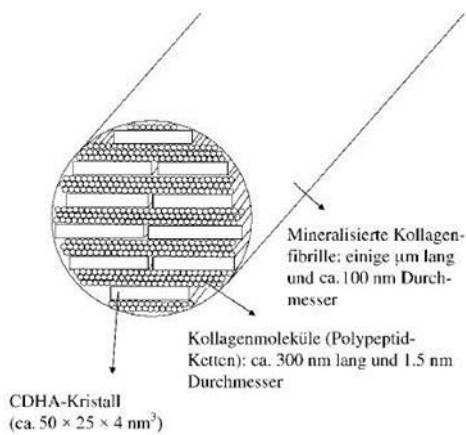


Abbildung 2 schematische Darstellung der Kollagenfasern (Dorozhkin & Epple, 2002).

9.3 Zellen der Knochensubstanz

Wie kaum ein anderes Gewebe befindet sich der Knochen lebenslang in einem ständigen Umbauprozess. Er wird kontinuierlich auf- und abgebaut. Dadurch wird das Knochenvolumen und die Kalziumhomöostase in einem konstanten Gleichgewicht gehalten (Katagiri & Takahashi, 2002). Die an diesen ständigen Prozessen in den wesentlichen beteiligten Zellen sind Osteoklasten, Osteoblasten und Osteozyten, die unter Vermittlung systemischer wie auch lokaler Faktoren die Knochenumbauvorgänge bewerkstelligen. (Jakob, 2008) Die Osteoklasten bauen Knorpel und Knochen ab, die Osteoblasten bilden ständig neuen Knochen. Besonders in der Wachstumsphase kommt es durch das perfekte Zusammenspiel zwischen Osteoklasten und Osteoblasten durch eine Resorption der Knorpelmatrix zur Platzschaffung für einsproßende Gefäße. Gleichzeitig wird durch die Osteoklastentätigkeit die Markhöhle geschaffen. Ebenfalls bildet sich die trabekuläre Struktur, die entsprechend der Belastung verläuft. (Kornak et al. 2003) Ein Ungleichgewicht im Ab- und Aufbau führt entweder zur Osteoporose (Knochenschwund) oder zur Osteosklerose (vermehrtes Knochenwachstum).

Die Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen, die aus monozytären Vorläuferzellen heranreifen. Die Vorläuferzellen können sich u. a. in Makrophagen, dendritische Zellen oder Granulozyten differenzieren. (Roodman, 2006)

Auch wenn Osteoklasten und Osteoblasten als Gegenseite erscheinen, sind sie über das RANKL/RANK/Osteoprotegerin-System miteinander verbunden. (Abb. 3; Hofbauer, 2010 und Katagiri & Takahashi, 2002)

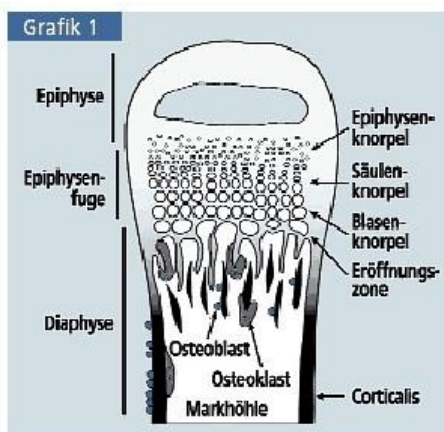


Abbildung 3 schematische Darstellung von Auf- und Abbau des Knochens (Kornak, Delling, & Mundlos, 2003).

Osteoblasten reifen aus mesenchymalen Stammzellen. Diese können v. a. aus dem Knochenmark isoliert werden (Katagiri & Takahashi, 2002 und Jakob, 2008). Die Hauptaufgabe der Osteoblasten ist die Synthese der kollagenen Knochenmatrix. Zudem produzieren sie Hydroxylapatit durch den Transport von Calcium- und Phosphationen in die Knochenmatrix. Daraus wird anschließend der mineralisierte Knochen gebildet. (Nakashima, et al., 2002)

Bei den Osteozyten handelt es sich um reife Knochenzellen, die sich aus den unreifen Osteoblasten bilden. Im heranwachsenden Skelett machen die Osteozyten über 90 % aller Knochenzellen aus. (Bonewald & Johnson, 2008) Osteozyten sind normalerweise regelmäßig in der mineralisierten Matrix verteilt, insbesondere im kortikalen Knochen. Diese Zellen sind durch dendritische Fortsätze, die winzige Kanäle, sogenannte Canaliculi, besetzen, miteinander und mit Zellen auf der Knochenoberfläche verbunden. Diese Zellen kommunizieren nicht nur miteinander und mit Zellen auf der Knochenoberfläche, sondern ihre dendritischen Fortsätze stehen auch in Kontakt mit dem Knochenmark. Dadurch können sie Osteoklastenvorläufer rekrutieren, um die Knochenresorption zu stimulieren und die Differenzierung mesenchymaler Stammzellen regulieren. (Bonewald & Johnson, 2008)

9.4 Biochemie des Knochens

Die Knochenmatrix besteht aus organischen und anorganischen Bestandteilen. Die anorganischen Bestandteile sind im wesentlichen Hydroxylapatit, Magnesium, Kalium, Chlor, Eisen und Karbonate. Die organischen Bestandteile sind Typ-I-Kollagen und nichtkollagenartige Proteine. Bei der prozentualen Verteilung überwiegen die anorganischen Substanzen mit 65 % zu 35 % organischer Substanzen. (Groski, 1998 und Moreira, Dempster, & Baron, 2019)

9.5 Adaptiver Knochenumbau

Wird Knochen nicht belastet, wird er abgebaut. Bei Belastung bleibt der Knochen erhalten bzw. es wird zusätzlicher Knochen aufgebaut, das Knochenvolumen wird erhöht. Dieses adaptive Remodelling wird definiert als ein ständiges Remodelling des Knochens, um durchschnittlichen täglichen Belastungen standzuhalten. (Bonewald & Johnson, 2008) Die Knochenzellen – Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten – senden biochemische Signale aus, die den Knochenumbau regulieren. Ein wesentlicher Part kommt dabei den Osteozyten zu. Es zeigt sich, dass nach einer Ablation von Osteozyten Knochenschwund die Folge war. Osteozyten konnten nicht mehr auf die biochemischen Signale reagieren. Die Osteoblasten werden durch die Deletion zunächst nicht beeinträchtigt. Es kommt aber in einem nächsten Schritt zu einer osteoblastischen Dysfunktion,

trabekulärem Knochenschwund und Verschlechterung der Mikrostruktur und Proliferation des Fettgewebes im Markraum. (Tatsumi, et al., 2007)

9.6 Frakturmechanik

Eine Fraktur ist definiert als eine Kontinuitätsunterbrechung infolge einer auf den Knochen einwirkenden Kraft. (Campagne, 2017) Die Frakturen können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Zum einen kann es sich um eine geschlossene oder offene Fraktur handeln. Bei der offenen Fraktur besteht eine Verbindung zwischen dem gebrochenen Knochen und durch eine Hautwunde mit der äußeren Umgebung. Bei der geschlossenen Fraktur ist die darüberliegende Haut intakt. Weitere Möglichkeiten der Klassifikation sind:

- a) nach der Zahl der Frakturfragmente
- b) nach der Lokalisation.

Die Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) hat eine mittlerweile weltweit gültige Klassifikation der Frakturen erarbeitet, nach der eine Standardisierung, sowohl der Frakturen wie auch der Therapie erfolgt. Die AO-Klassifikation ist nach einem fünfstelligen Code aufgebaut. Die ersten beiden Ziffern beschreiben die Lage der Fraktur, die Buchstaben (A bis C) den Schweregrad. Weitere Ziffern beschreiben die Prognose und den Schwierigkeitsgrad. (Hochholz, 2011)

Auf Frakturen im Kindesalter lässt sich die AO-Klassifikation nicht anwenden, weil kindspezifische Faktoren nicht berücksichtigt sind. Deshalb wurde eine spezifizierte Klassifikation erarbeitet (Fernandez & Eberhardt, 2010). Nach der Art der Frakturen ist zu unterscheiden:

- die pathologische Fraktur,
- die Stressfraktur.

Die pathologischen Frakturen können bei sehr geringen Kräften auftreten, wenn die Knochensubstanz durch andere pathophysiologische Vorgänge geschädigt ist. Beispiele für Vorschädigungen sind Osteoporose, Melanome oder Knochenzysten.

Die Stressfrakturen sind die Folge wiederholter, mäßig ausgeprägter Kraftanwendung. Erfolgt eine genügend lange Ruhepause nach der Entstehung von Mikrotraumen, können diese ausheilen. Eine in kurzer Zeit wiederholte Kraftanwendung ohne Möglichkeit einer Ausheilung der Mikrotraumen führt jedoch zu einer Ausbreitung von Mikrotraumen und letztlich zur Fraktur. (Campagne, 2017)

Bei vielen skelettalen Bruchvorgängen handelt es sich physikalisch gesehen um Biegungsbrüche. Bei einer biegenden Belastung kommt es auf der der Belastung zugewandten Seite zu einer Stauchung (Druckbelastung), auf der abgewandten Seite zu einer Dehnung (Zugbelastung). (Abb. 4; Horch, 2007)

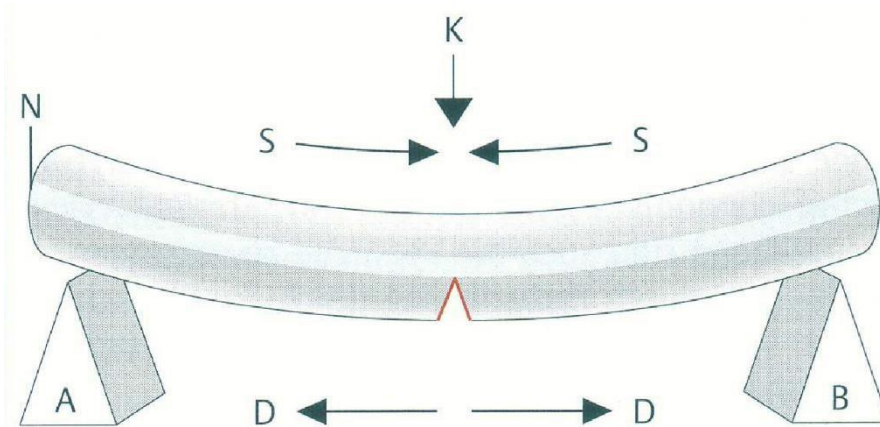


Abbildung 4 Biegebruchmechanik K: Biegelast; S: Stauchung; D: Dehnung; A, B: Lagerkräfte (Horch, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, 2007).

9.7 Wachstumsfaktoren

An der Knochenbildung sind verschiedene Wachstumsfaktoren beteiligt. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um:

- Platelet-derived growth factor (PDGF),
- Transforming growth factors (TGF- α / - β),
- Insulin-like growth factors (IGF-I/ -II),
- Acidic/Basic fibroblast growth factor (a- / bFGF),
- Vascular endothelial growth factor (VEGF),
- Epidermic growth factor (EGF),
- Cementum-derived growth factor (CGF),
- Parathyroid hormone-related protein (PTHrP),
- Osteogenic growth peptide (OGP),
- Bone morphogenetic proteins (BMP) (Schuldiner et. al., 2000 und Wozney & Rosen, 1998).

Bae et al. untersuchten die Auswirkungen von 3D-gedruckten Gerüsten aus Polycaprolacton (PCL) und β -Tricalciumphosphat (β -TCP) auf die Knochenregeneration. Dabei wurden diese Gerüste mit knochendemineralisierter und dezellularisierter extrazellulärer Matrix (bdECM) sowie menschlichem rekombinantem knochenmorphogenetischem Protein-2 (rhBMP-2) kombiniert. (Bae, et al., 2018)

Die Schlussfolgerung war, dass bdECM-gedruckte PCL/ β -TCP-Gerüste die Mikroumgebung für Zellen nachbildeten und das Anhaften und die Vermehrung von Zellen auf den Gerüsten förderten. Darüber hinaus stabilisierte und verbesserte das Gerüst, das mit rhBMP-2 beladenes bdECM enthielt, die Knochenregeneration in einem Rattenmodell für Kalvarienknochendefekte.

Dies untermauerte die Möglichkeit, bdECM als Träger*innen für rhBMP-2 in der Knochenregeneration zu nutzen. Die guten Ergebnisse führen die Verfassenen auch auf eine konstante Porengröße von 400 µm zurück, die sie in ihrem 3D-Druckmodell erzielt hatten. (Bae, et al., 2018)

9.8 Guided Bone Regeneration

Die guided bone regeneration (GBR) befasst sich mit dem gesteuerten Aufbau von neuem Alveolarknochen. Im Prinzip wird eine Barrieremembran dafür verwendet, die das schnell wachsende Saumenepithel aus einem Knochendefekt ausschließt und so die langsamere Knochenregeneration fördert. Die ersten dieser Membranen wurden 1982 durch Nyman et al. entwickelt und im Rahmen der Parodontaltherapie angewendet. Weitere Studien in den 80er Jahren zeigten, dass neben den Membranen auch Knochenersatzmaterialien erfolgreich angewendet werden konnten. Heutzutage gibt es eine große Auswahl sowohl an Membranen als auch an Knochenersatzmaterialien. (Rateitschak & Wolf, 2004)

9.8.1 Osteogenese

Der Begriff Osteogenese umschreibt die individuelle Bildung von Knochengewebe. Das von den Osteoblasten gebildete Osteoid wird mineralisiert. Des Weiteren zu nennen ist die Ossifikation, die unterschieden wird in eine primäre und sekundäre Ossifikation. Die primäre Ossifikation ist die erstmalige Bildung von Knochengewebe. Die sekundäre Ossifikation ist der Umbau von bereits vorhandenem Knochen. (Petrides P., 1998 und Drenckhahn & Christ, 2008)

Die Osteogenese ist bei der Transplantation autologen Knochengewebes von Bedeutung. Die Transplantate können defektfern entnommen werden. Knochentransplantate mit einem überwiegend spongiösen Knochen haben eine weitaus höhere osteogene Potenz als Kortikalis-Transplantate. (Roesgen, 1991 und Schweiberer et. al., 1982)

9.8.2 Osteokonduktion

„Osteokonduktion ist definiert als ein dreidimensionaler (3D) Prozess des Einwachsens von sprießenden Kapillaren, perivaskulärem Gewebe und Osteoprogenitorzellen aus einem Knochenbett in die 3D-Struktur eines porösen Implantats, das als Leitfaden zur Überbrückung eines Defekts mit Knochengewebe verwendet wird.“ (Weber, 2019 und vgl. auch Cornell & Lane, 1998).

Die Osteokonduktion ist demzufolge die Stimulation zum Anbau neuen Knochens an ein passendes Gerüst. Dieses Gerüst kann autologer, transplantiertes Knochen sein oder auch Knochenersatzmaterial. Das Knochenersatzmaterial ermöglicht auch die Angiogenese. (Pak & Hess, 2011)

9.8.3 Osteoinduktion

Die Osteoinduktion ist definiert als die „Induktion von undifferenzierten induzierbaren Osteoprogenitorzellen, die noch nicht an die osteogene Linie gebunden sind, um Osteoprogenitorzellen zu bilden.“ (Barradas, et. al., 2011). Die Osteoinduktion ist auch nicht zwingend auf das Vorhandensein eines Knochenbettes angewiesen.

Levander konnte nachweisen, dass eine Knochenbildung durch Einspritzung von Knochenextrakten in einen Muskel induziert wurde (Levander, 1945 und Levander & Willstaedt, 1946). Urist beschrieb eine normale Knochenbildung von Knochen nach Implantation demineralisierter Knochenmatrix im Weichgewebe von Ratten, Kaninchen, Mäusen und Meerschweinchen (Urist, 1965). Der nächste Schritt war die Isolierung von knochenmorphogenetischen Proteinen (BMPs) (Wozney und Rosen 1998) sowie die Klonierung von humanen rekombinanten BMPs. Jedoch ist die anfängliche Euphorie über die Entdeckung der BMPs mittlerweile etwas gedämpft, weil insbesondere in der Wirbelsäulen Chirurgie zunehmend über Komplikationen im Zusammenhang mit BMPs berichtet wird. (Carragee, et. al., 2011)

Die Aktivität von BMPs und damit eine osteoinduktive Aktivität bei Knochenersatzmaterialien wie Hydroxylapatit oder Gerüsten aus Calciumphosphaten ist möglicherweise von der Größe der Poren im Material abhängig. Yuan et al. kommen aufgrund ihrer Versuche an Hunden und Schafen zu dem Ergebnis, dass das vollsynthetische Implantat als ebenso erfolgreich einzuschätzen ist wie ein autologes Knochen transplantat. Allerdings konnten die Verfasser nicht nachweisen, ob die Osteoinduktion bei dem synthetischen Implantat auf eine erhöhte Aktivität von BMPs zurückzuführen ist. (Yuan, et al., 2010)

9.8.4 Osseointegration

Der Begriff der Osseointegration wurde im 20. Jahrhundert von der Göteborger Forschungsgruppe um Brånemark in die Wissenschaft eingebracht. Die Gruppe untersuchte das metallurgische Verhalten von Rein-Titan im Lebend-Organismus Anfang der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts. Hinsichtlich der Bioverträglichkeit verschiedener Materialien im Knochen stellte Brånemark fest, dass Implantate aus Reintitan ohne Zeichen einer Entzündung oder Abstoßungsreaktion im Knochen einheilen. Er definierte diesen Vorgang als Osseointegration. (Brånemark, et al., 1977) (Abb. 5).

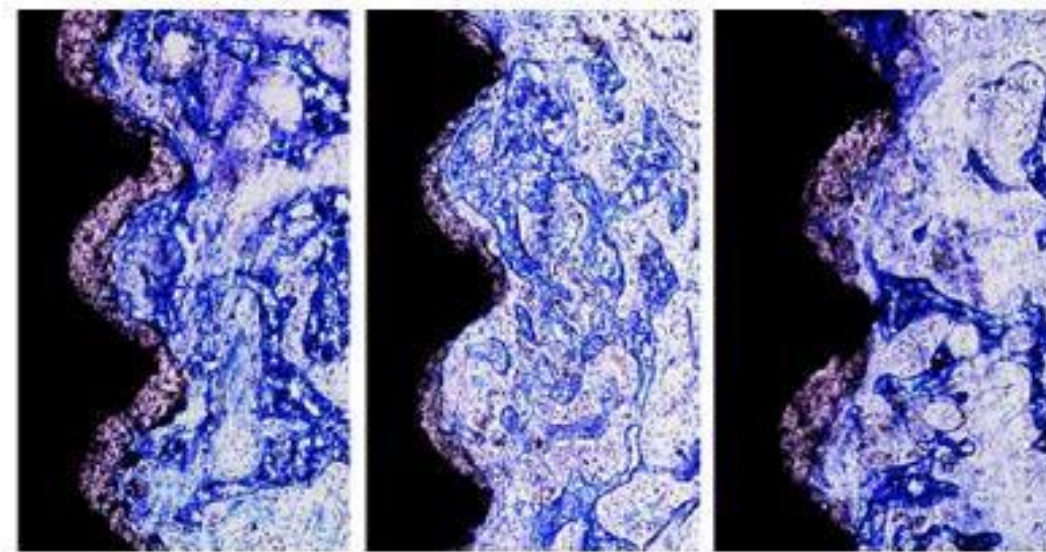


Abbildung 5 Implantat-Knochen Interface 12 Wochen nach Implantation (Wang, et. al., 2016).

9.8.5 Knochenersatzmaterialien

Bei Knochenersatzmaterialien wird unterschieden zwischen autologer, allogener, xenogener oder alloplastischer Herkunft. Dabei wird Ersatz aus Eigenknochen als autologer Knochen bezeichnet. Allogener Knochen entstammt der gleichen Spezies und xenogen steht für Ersatzmaterial von einer anderen Tierspezies (z.B. Schwein, Rind). Alloplastische bzw. synthetische Knochenersatzmaterialien bestehen z.B. aus β -Trikalziumphosphat (TCP) oder Hydroxylapatit. Der Vorteil der synthetischen Ersatzmaterialien ist, dass sie unbegrenzt verfügbar sind und daher häufig mit dem gering verfügbaren autologen Knochenersatz kombiniert angewendet werden. Autologer Ersatz hat den großen Vorteil, dass keine Allergien oder Abstoßungsreaktionen zu erwarten sind, wobei bei allogenen und xenogenen Ersatzmaterialien unterschiedliche, nicht mit dem Empfängerbett übereinstimmende Oberflächenantigene die Einheilung erschweren können. (Rateitschak & Wolf, 2004)

9.8.6 Komplikationen bei autologen Knochenersatzmaterialien

Die Entnahme eines autologen Knochentransplantats – üblicherweise vom Beckenkamm – ist zwar ein sicheres Verfahren hinsichtlich der immunologischen Sicherheit. Der Nachteil ist jedoch darin zu sehen, dass es auch zu einer Vielzahl von Komplikationen nach der Knochenentnahme kommen kann:

- chronische Schmerzen
- oberflächliche Infektionen
- Hämatome
- Läsionen des Nervus cutaneus femoralis mit der Folge von Parästhesien und Gangstörungen.

(Kurien et. al., 2013; Swan & Goodacre, 2006)

Vereinzelt kann es auch zu Beckenfrakturen, Peritonitis und arteriellen Verletzungen kommen. (Porchet & Jaques, 1996)

Allotransplantatknochen stellt zwar eine Alternative dar. Die Problematik hierbei ist jedoch, dass eine immunologische Abstoßungsreaktion ausgelöst und Infektionskrankheiten durch Viren und Prionen übertragen werden können, u. a. das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis oder Syphilis. (Delloye et. al., 2007)

Das Allotransplantat behält auch seine osteokonduktiven Eigenschaften, wenn auch in verringerter Ausprägung gegenüber dem autologen Knochentransplantat. Aufgrund der genannten Risiken sowohl bei den autologen wie auch allogenen Knochentransplantaten ist in den letzten Jahrzehnten zunehmend nach synthetischen, alloplastischen Knochenersatzmaterialien gesucht worden. (Hertz & Bruce, 2007; Delloye et. al., 2007)

Als Knochenersatzmaterial werden alle Substanzen zusammengefasst, die nicht körpereigenen Ursprungs sind und synthetisch hergestellt werden, um knöcherne Defekte aufzufüllen bzw. zu überbrücken. Die Knochenersatzmaterialien sollen auch in der Lage sein, „für alle Indikationen, bei denen autogener Knochen transplantiert werden soll, diesen als Transplantatmaterial zu ersetzen.“ (Linhart et. al., 2000)

9.8.7 Anforderungen

Sollen Knochenersatzmaterialien im menschlichen Körper implantiert werden, müssen sie einer Vielzahl von Anforderungen nachkommen. Sie dürfen keine

- Toxizität,
- Kanzerogenität,
- Teratogenität oder
- systemisch unerwünschten Wirkungen haben. (Linhart, Meenen, & Rueger, 2000)

Vor allem sollte eine gute Biokompatibilität vorliegen. Wünschenswert ist auch eine osteoblastenspezifische Aktivität. Weitere bioaktive Eigenschaften wie Osteokonduktion, Osteostimulation und Osteoinduktion sind erwünscht. Weiterhin sollten die Substanzen als Träger*innen für BMPs und/oder Antibiotika dienen können. Gleichzeitig sollten sie den Knochenstoffwechsel in der Implantatregion anregen.

Die Knochenersatzmaterialien müssen einerseits eine genügende Primärstabilität aufweisen, andererseits müssen sie als Platzhalter fungieren, um das Einwachsen von Granulationsgewebe anstelle von Knochengewebe zu verhindern. (Linhart, Meenen, & Rueger, 2000)

Zu diesen lokalen, d. h. am Implantationsort notwendigen Anforderungen kommen klinisch-physikalische Anforderungen hinzu. Je nach Implantationsort werden die Werkstoffe Rotations-, Biege- und Druckbelastungen ausgesetzt. (Linhart, Meenen, & Rueger, 2000)

9.8.8 Klassifikation

Der Versuch einer Klassifizierung der Knochenersatzmaterialien ist immer wieder in den letzten Jahrzehnten unternommen worden. Jedoch konnte bis heute keine Klassifikation vorgenommen werden, die alle Kriterien berücksichtigt. Heini und Berlemann (Heini & Berlemann, 2001) stellten eine Liste zusammen, die einzig nach der Substanz der Knochenersatzmaterialien ausgerichtet war. Sailer und Weber (Sailer & Weber, 2000) erstellten eine sehr vereinfachte Liste, in der nach synthetischen und biologischen Ersatzmaterialien unterschieden wurde. Reichart et al. (Reichart, Hausamen, & Becker, 2002) stellten eine Terminologie vor, die sich an den Entnahmestellen von Knochen transplantaten orientierte (Tab. 1).

Autotransplantat (autogenes bzw. autologes Transplantat)	Spender und Empfangsstellen sind identisch
Isotransplantat (isogenes Transplantat)	Spender und Empfangsstellen sind genetisch identisch
Allogenes Knochen transplantat (homologes Transplantat)	Spender und Empfangsstellen sind genetisch different, gehören aber derselben Spezies an (Lebendspende oder postmortale Spende)
Xenogenes Knochen transplantat (heterologes Transplantat)	Spender und Empfangsstellen sind genetisch different, sie gehören verschiedenen Spezies an (z. B. Rind, Schwein)

Tabelle 1 Transplantat-Terminologie nach Reichart et al 2002.

Nahezu gleichzeitig stellte Linhart (Linhart, Knochenersatzmaterialien: Biokompatibilität und Funktionalität in vivo und in vitro, 2003) eine Klassifizierung vor, in der die Knochenersatzmaterialien in drei Klassen unterschieden werden und den jeweiligen Klassen Materialien zugeordnet werden, die sich in ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden (Tab. 2).

Klasse I (anorganische Knochenersatzmaterialien)	<ul style="list-style-type: none"> • kalziumhaltige Formkörper oder Granulate
	<ul style="list-style-type: none"> • kalziumhaltige Zemente • Metalle
Klasse II (organische Knochenersatzmaterialien)	<ul style="list-style-type: none"> • biologischer Ursprung • synthetischer Ursprung
Klasse III (Komposite)	<ul style="list-style-type: none"> • Kombination von organischen und anorganischen Materialien

Tabelle 2 Klassifizierung der Knochenersatzmaterialien nach Linhart 2003.

Dieser Einteilung haben sich auch Hagen et al. (Hagen et al., 2012) angeschlossen. Sie weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass es aufgrund von immer neuen Möglichkeiten und der Vielfalt an Knochenersatzmaterial, keine allgemein gültige Klassifikation gibt. Jedoch ist es theoretisch möglich z.B. an den (bio-)chemischen Grundmaterialien, dem hauptsächlichen Wirkmechanismus oder den Indikationsgebieten anzusetzen. (Hagen, et al., 2012)

9.8.9 Porosität von 3D-Biomaterialgerüsten

Porosität ist definiert als der Prozentsatz an Hohlräumen in einem Feststoff und ist eine vom Material unabhängige morphologische Eigenschaft. Löcher sind für die Knochengewebebildung unerlässlich, da sie die Migration und Proliferation von Osteoblasten und mesenchymalen Zellen sowie die Angiogenese ermöglichen. Darüber hinaus verbessert die poröse Oberfläche die mechanische Bindung zwischen dem Implantat -Biomaterial und dem umgebenden natürlichen Knochen und sorgt so für eine größere mechanische Stabilität an dieser wichtigen Verbindungsstelle. (Karageorgiou & Kaplan, 2005)

Ein wichtiges Element des Tissue Engineering für den Knochenumbau ist das Gerüst. Es dient als Vorlage für Zellinteraktionen und die Bildung der extrazellulären Knochenmatrix, die dem neu gebildeten Gewebe strukturelle Unterstützung bietet. Knochenumbaugerüste müssen bestimmte Kriterien erfüllen, um diese Funktion zu erfüllen, einschließlich mechanischer Eigenschaften in der Nähe der Stelle der Knochenreparatur sowie Biokompatibilität und biologische Abbaubarkeit. (Karageorgiou & Kaplan, 2005)

Gerüste dienen in erster Linie als Knochenleitungseinheiten. Zusätzlich zu ihrer Fähigkeit, das Knochenwachstum zu leiten, können Gerüste als Transporter für Zytokine wie beispielsweise den knochenmorphogenetischen Proteinen (BMP) dienen. (Karageorgiou & Kaplan, 2005)

Osteogene Gerüste sollten die Morphologie, Struktur und Funktion des Knochens nachahmen, um die Integration in das umgebende Gewebe zu optimieren. Zur Morphologie gehört, dass Knochen eine poröse Umgebung schafft, umgeben von kortikalem Knochen. Der kortikale Knochen hat eine solide Struktur mit einer Vielzahl von Poren. Knochen befindet sich in einem ständigen Umbauzustand, wobei Osteoblasten neue Knochenmatrix produzieren und mineralisieren, Osteozyten die Matrix aufrechterhalten und Ostoklasten die Matrix resorbieren. (Karageorgiou & Kaplan, 2005)

Die mechanischen Eigenschaften von Knochen hängen vom Alter ab. Es wird allgemein berichtet, dass die Zugfestigkeit und das Elastizitätsmodul der femoralen Kortikalis um etwa 2% pro Jahrzehnt abnehmen. Die strukturelle Komplexität und Variabilität der Knochengewebeeigenschaften (z. B.: Porosität, Porengröße, mechanische Eigenschaften, Mineral- oder Mineraldichte, Zelltyp und Zytokingradienteneigenschaften) sowie Veränderungen im Alter, Ernährungszustand, Aktivität (Stressmechanik) und menschliche Krankheitszustände stellen erhebliche Herausforderungen bei der Gerüstproduktion und Knochenentwicklung dar. Die Eigenschaften der Matrix hängen hauptsächlich von der Art des biologischen Materials und dem Herstellungsprozess ab.

Die Beschaffenheit von Biomaterialien war Gegenstand zahlreicher Forschungen, bei denen verschiedene Materialien wie Metalle, Keramik, Glas, chemisch-synthetische Polymere, natürliche Polymere und Kombinationen dieser Materialien zur Bildung von Verbundwerkstoffen eingesetzt wurden. (Karageorgiou & Kaplan, 2005)

9.9 Knochenaugmentation

Die Knochenaugmentation spielt eine entscheidende Rolle bei der implantatprothetischen Versorgung, insbesondere in Fällen mit reduziertem Knochenangebot. Verschiedene Faktoren wie Zahnverlust, Entzündungen, Traumata, Tumoren, hormonelle Einflüsse und Systemerkrankungen können zu einer Abnahme des vertikalen und horizontalen Knochenvolumens führen. Die Planung augmentativer Verfahren sollte sich an den Wünschen des*der Patient*in bezüglich der prothetischen Versorgung sowie an funktionellen, ästhetischen und prognostischen Aspekten orientieren. (Gierloff & Wiltfang, 2010)

Funktionale, ästhetische und prognostische Aspekte sind bei der Entscheidung für augmentative Verfahren zu berücksichtigen. Eine geeignete Knochenaugmentation ermöglicht die Implantation an prothetisch idealen Positionen, um gute funktionelle, ästhetische und hygienische Ziele zu erreichen. Der langfristige Erhalt ästhetischer Strukturen wie Interdentalpapillen und der marginalen Gingiva ist von großer Bedeutung. Eine ausreichende Knochenmenge ist für die Prognose dentaler Implantate entscheidend, um korrekte Positionierung und geeignete Implantatgrößen zu ermöglichen. (Gierloff & Wiltfang, 2010)

9.9.1 Einlagerung

Diverse Analysen zum Sinuslift zeigen, dass bei einer histologischen Betrachtung die Knochendichte durch autologen Knochenersatz die besten Ergebnisse erbringt, vor allem bei kürzeren Heilungszeiten, welche kleiner sind als 6 Monate. Für einen Höhengewinn sind Ersatzmaterialien mit niedriger Substitutionsrate vorteilhaft gegenüber autologem Knochen und der Sinuslift bleibt länger stabil. Es ist möglich die Osteoinduktivität von autologem Knochen mit der Resorptionsstabilität von synthetischen Knochenersatzmaterialien zu kombinieren. Nach momentanem Stand ist das beste Verhältnis 25 % autologer Knochen zu 75% Knochenersatzmaterial. Für Alveolenfüllungen verwendet man Großteiles Fremdmaterialien mit dem Ziel der Resorptionsvermeidung. Für den Erhalt des dentogingivalen Faserrings bei der Alveolendeckung ist die autologe Gaumenstanze das gängige Material. Ausschlaggebend für eine Verwendung ist die Geschwindigkeit und Vorhersagbarkeit der Heilung. Ein Sinuslift mit autologer Beckenspongiosa ist, bei idealen Voraussetzungen nach vier Wochen bereit für eine Implantation. (Terheyden, 2020)

9.9.2 Zwischenlagerung

Bei der Interpositionsosteoplastik, bzw. der Sandwich-Methode zur vertikalen Augmentation werden autologe und fremde Materialien gleichermaßen im Hinblick auf Implantatüberleben und Augmentationserfolg verwendet. Diese Angaben gelten auch für das „bone splitting“, also der vertikalen Zwischenlagerung, was als eine Maßnahme gilt, um den Kieferknochen zu verbreiten. (Terheyden, 2020)

9.9.3 Anlagerung

Bei der horizontalen Augmentation, wie der „Guided Bone Regeneration“ zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen autologen und fremden Materialien, sofern man innerhalb der 3–4-mm-Zone und innerhalb des „envelope“ bleibt. „Alveolar bone envelope“ ist ein mittlerweile feststehender Begriff, welcher ursprünglich aus dem Bereich der Kieferorthopädie und Parodontologie kommt und die bukkale Konturverbindungslinie des Alveolarknochens im Zahnbogen beschreibt. Dickere Anlagerungen, welche außerhalb des „envelope“ liegen, müssen mit autologen Knochenblöcken bewirkt werden. (Terheyden, 2020)

9.9.4 Auflagerung

Eine vertikale Augmentation von mehr als 3–4 mm Höhengewinn ist das Metier von autologen Materialien, entweder in Form von monokortikalen Beckenknochenblöcken oder in Form der Schalenteknik von intraoral gewonnenen Transplantaten. Fremdmaterialien waren bei dieser Indikation erfolglos. Es ist eher von Vorteil autologe Blöcke mit partikulärem bovinem Knochenersatzmaterial zu bedecken, um eine Resorption zu mindern. (Terheyden H., 2020)

9.10 Physiologie des Kieferknochens

Der Kieferknochen ist ein dynamisches Gewebe, das im Mundbereich eine wichtige Rolle spielt. Die Physiologie des Kieferknochens umfasst verschiedene Aspekte, darunter seine Entwicklung, Umbauvorgänge und die Regulation des Knochenstoffwechsels.

Der Kieferknochen unterliegt einem kontinuierlichen Umbauprozess, der als Knochenremodellierung bezeichnet wird. Dieser Prozess wird durch spezialisierte Zellen reguliert, darunter Osteoblasten, die Knochengewebe aufbauen, und Osteoklasten, die für den Knochenabbau verantwortlich sind. (Misch, 2007) Der Umbauprozess ermöglicht es dem Kieferknochen, auf äußere Belastungen und Veränderungen der Bisskräfte zu reagieren und sich anzupassen.

Die Entwicklung des Kieferknochens beginnt bereits während der fötalen Entwicklung und setzt sich während der Kindheit und Adoleszenz fort. Der Kieferknochen entsteht aus embryonalem Bindegewebe und wird allmählich mineralisiert, wodurch er seine Festigkeit erhält. (Nelson, 2019) Die Knochenentwicklung wird durch eine komplexe Wechselwirkung von genetischen Faktoren und mechanischen Einflüssen gesteuert.

Der Kieferknochen ist auch in den allgemeinen Knochenstoffwechsel des Körpers eingebunden. Die Aufrechterhaltung der Knochengesundheit erfordert einen ausgeglichenen Knochenstoffwechsel, der die Bildung und den Abbau von Knochengewebe reguliert. Hormonelle Signale, insbesondere Östrogen und Parathormon, spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Knochenstoffwechsels. Störungen im Knochenstoffwechsel können zu Erkrankungen wie Osteoporose oder Kieferknochenerkrankungen führen. Das Verständnis dieser physiologischen Mechanismen ist von großer Bedeutung für die Zahnmedizin, insbesondere für die Behandlung von Kieferknochenstörungen und Implantologie. Weitere Forschung ist erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen und therapeutische Ansätze zur Verbesserung der Kieferknochengesundheit zu entwickeln. (Misch, 2007)

9.11 3-D Druck

Der 3D Druck ist ein relativ neuer Begriff und wird als bahnbrechende Technologie gefeiert. In vielen Bereichen ist der 3D Druck allerdings noch nicht ausgereift, jedoch gibt es schon einen großen Nutzen im Bereich der Zahnmedizin sowie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. (Dawood, Marti, & Sauret-Jackson, 2015)

Wichtig für den 3D Druck ist die passende Software für computergestütztes Design (CAD), die es ermöglicht, Objekte und sogar ganze Baugruppen in einer virtuellen Umgebung zu entwerfen. In der Zahnmedizin hat man verschiedene Möglichkeiten auf volumetrische Daten in Form von Computertomographiedaten (CT), Daten der KegelstrahlComputertomographie (CBCT) und intraoralen oder labortechnischen optischen Oberflächenscandaten, zuzugreifen. (Dawood, Marti, & Sauret-Jackson, 2015)

Eine weitere wichtige Technologie, die in den letzten Jahren in der Zahnheilkunde an Popularität gewonnen hat, macht dies noch einfacher: Die DVT ist in der Praxis für Zahnmedizin weit verbreitet und hat die Diagnose und Behandlung der Implantologie und Endodontie verändert. Die CT kann ähnliche Daten liefern und wird häufiger in Krankenhäusern eingesetzt. Der einfache Zugang zu CT oder CBCT bedeutet, dass die volumetrischen „Bilddaten“ vor der Operation an einen 3D-Drucker gesendet werden und eine detaillierte Nachbildung des Kiefers erstellt werden kann. Dies ermöglicht eine sorgfältige Untersuchung der Anatomie, insbesondere eine komplexe, ungewöhnliche oder unbekanntere Anatomie, und die Planung oder Übung chirurgischer Vorgehensweisen vor der Operation. (Dawood, Marti, & Sauret-Jackson, 2015)

Dies hat zur Entwicklung neuer Technologien und chirurgischer Ansätze geführt, die in Kombination mit der Herstellung von Bohr- oder Schnittführungen mittels 3D-Druck oder traditionellen Labortechniken beschleunigte, weniger invasive und vorhersehbarere chirurgische Eingriffe ermöglichen. Bei der medizinischen Modellierung wird die Genauigkeit häufig durch die ursprüngliche Bildgebungsmodalität und das Vorhandensein von Artefakten eingeschränkt, die durch Metallstrukturen wie Zähne, Restaurationen oder Implantate verursacht werden. Zum Drucken medizinischer Modelle können verschiedene 3D-Drucker und 3D-Druckmaterialien verwendet werden. Sterilisierbare Materialien sind von besonderem Interesse, da die Platzierung solcher Modelle im Operationssaal sinnvoll ist. (Dawood, Marti, & Sauret-Jackson, 2015)

9.12 biologisch abbaubaren Strukturen

Ein biologisch abbaubares biomimetisches Material ist eine wünschenswerte klinische orthopädische Anforderung, dass die Knochenneubildung durch osteogene Zellen an bestimmten Stellen induziert und fördert. Dies gilt beispielsweise für Metallimplantate nach einer Revisionsoperation, in Bruchlücken oder innerhalb osteoporotischer Knochen. Die Verwendung von autogenem oder allogenen Knochen war ein traditioneller Ansatz. Allerdings führte die begrenzte Verfügbarkeit (autogener Knochen) oder die Abstoßung von Gewebe (allogener Knochen) zur Suche nach alternativen Techniken zur Knochenherzeugung für die Skelettverwendung. Darüber hinaus berücksichtigen aktuelle Ansätze zur Knochenregeneration nicht die biologischen Signale, die erforderlich sind, um die Wechselwirkungen zwischen Knochenzellen und Knochenmatrix innerhalb der Knochenmikroumgebung nachzuahmen. Die Herstellung biomimetischer Materialien ist ein vielversprechender Ansatz. (Yang, et al., 2001)

Die Entwicklung und Verwendung von synthetischen Materialien wie Poly(milchsäure) (PLA), Poly(milchsäure) und Co-glykolsäure (PLGA), Polyglykolsäure (PGA), Polyanhydride, Polyimide, Polyphosphazene oder Kollagen als Gerüste für Zelltransplantation und Gewebewachstum haben die Entwicklung solcher biomimetischen Gerüste zu einem realistischen Ziel gemacht. Diese Synthetische Materialien, die bei der Herstellung von resorbierbarem Nahtmaterial, Gerüsten und Medikamentenverabreichungsgeräten zugelassen sind und weithin verwendet werden, sind:

- (i) biokompatibel;
- (ii) zu einer dreidimensionalen Struktur verarbeitbar und
- (iii) abbaubar. (Yang, et al., 2001)

In den letzten Jahren wurden Verfahren zur Oberflächenmodifizierung dieser Materialien mit biologischen Wirkstoffen entwickelt. Ein alternativer Ansatz zur Skelettrepatur ist daher die Auswahl, Expansion und Modulation von Osteoprogenitorzellen in Kombination mit neuen biologisch abbaubaren biomimetischen Gerüsten, die interagieren und die Differenzierung und Osteogenese von Osteoblasten fördern. Diese Strukturen können in Verbindung mit geeigneten Faktoren Positions- und Umgebungsinformationen liefern. (Yang, et al., 2001)

9.13 3D-gedruckte β -TCP-Gerüste als Knochenersatz

Seit einigen Jahren wird versucht, ein funktionsfähiges Gewebe als Leitschiene für knochenbildende Zellen zu erstellen. Dieses Gerüst erfordert einerseits eine Biokompatibilität, andererseits muss das Gerüst auch eine hohe Porosität aufweisen für eine optimale Gefäß- und Zelleinsprossung. Zusätzlich sollte das Gerüst die Form des Implantatbetts aufweisen. Eine genügende Primärstabilität sollte ebenfalls vorhanden sein. (Yang et al., 2001) Das Gerüst sollte osteokonduktive und osteoinduktive Eigenschaften aufweisen. Eine weitere Anforderung an das Gerüst ist, dass es nach dem Aufbau eines stabilen Gewebes die bestehende Eigenstabilität aufgibt und letztlich vollständig in das aufgebaute Gewebe integriert wird. Solche Gerüste werden auch als Scaffolds bezeichnet. (Seitz, 2008)

Als Gerüstmaterialien haben sich u. a. β -Tricalciumphosphate (TCP) etabliert. Keramisches Grundmaterial weist zwar eine hohe Biokompatibilität auf. Bei dem Abbau der Keramiken werden jedoch große Mengen an Calcium- und Phosphationen freigesetzt, die zu einer hohen Osteoblastenapoptose führen. (Adams, et.al., 2001)

Das rechnerunterstützte Konstruieren (Computer-Aided-Design, CAD) wird im Bereich der Medizintechnik zur Herstellung patientenspezifischer Hilfsmittel bzw. Medizinprodukte eingesetzt. So werden bereits seit mehreren Jahren individualisierte Hörgeräte oder Bohrschablonen für die dentale Implantologie hergestellt. Mit der 3D-Drucktechnologie sind ebenso passgenaue Knochenimplantat-Gerüste herstellbar, die zu gesteuerten Gewebeneubildung (Tissue engineering) Verwendung finden. Bei dieser Technologie, auch bekannt als Rapid Manufacturing (RM), werden dreidimensionale Bauteile aus einem formlosen Stoff (Pulver) aufgebaut. Im Einzelnen lassen sich verschieden Verfahren differenzieren

- das Stereolithografische Verfahren (STL),
- das (selektive) Lasersintern (SLS),
- das Laminated Object Manufacturing (LOM),
- das Fused Deposit Modeling (FDM),
- das Solid Ground Curing (SGC),
- das 3D-Printing
- sowie Multi Jet Modeling. (Seitz, 2008)

Das 3D-Druckverfahren basiert auf Computerdaten, bei dem in einem Druckprozess nacheinander dünne Schichten eines Pulvers aufgebracht werden und mittels eines Binders zu dem im Voraus berechneten Bauteil zusammengefügt werden. Nach Herstellung eines Rohlings wird dieser bei einer Temperatur von 1250 ° C gesintert. Die Sinterung führt zu einer hohen Festigkeit. Eingesetzte organische Komponenten werden vollständig ausgebrannt. (Seitz, 2008)

9.14 Vorteile bei der Verwendung von Magnesium

Magnesium ist ein essentieller Mineralstoff. Er wird im menschlichen Körper für eine Vielzahl von physiologischen Funktionen benötigt. Um einen Magnesiummangel zu vermeiden, ist eine übliche westliche Ernährung ausreichend. Die extrazelluläre Magnesiumkonzentration wird vor allem durch die Niere reguliert und überflüssiges Magnesium wird über den Urin ausgeschieden. Das Zusammenspiel seiner schnellen Korrosion mit einem kontrollierten Abbauprozess durch Zink- und Manganlegierung, Reinigung und Eloxierung macht Magnesium zu einem bioresorbierbaren und biokompatiblen Implantatmaterial. (Campos, et al., 2013)

In Bezug auf die Verwendung für resorbierbare Implantate zeigt Magnesium vielversprechende Eigenschaften auf, wie z.B. die plastische Formbarkeit, die mechanische Festigkeit, oder die Biodegradibilität. Erste Erfolge konnten nach umfangreichen Studien bei der Entwicklung von Fixations- und Kompressionsschrauben mit Magnesiumlegierungen erzielt werden. Magnesium kann sehr gut vom Körper aufgenommen werden. Deshalb werden offenporöse Implantate aus Magnesium entwickelt, die zunächst die Osteoneogenese anregen, die Osteoinduktion fördern und schließlich resorbiert werden können. Magnesiumbasierte Scaffold-Strukturen bieten vielfältige Möglichkeiten für fortschrittliche funktionalisierte bioabsorbierbare Implantate. Durch die Anwendung von Gitterstrukturen können große Implantate und mechanisch optimierte Implantatgeometrien realisiert werden, die einen vollständigen Knochenersatz ermöglichen. Da die Formoptimierung und Gitterstrukturierung solcher Scaffolds folglich zu einer vergrößerten Oberfläche führt, rücken geeignete Design- und Nachbearbeitungsroutinen in den Fokus. Die Studie von Kopp et al. adressiert erstmals diese neuen und relevanten Themen, indem sie Wärme- und Oberflächenbehandlungsoptionen, als auch die Geometrie als Parameter für eine optimierte mechanische und chemische Stabilität näher beleuchtet. Das Ergebnis dieser Optimierungsmöglichkeiten wird durch Degradationstests und auch mechanische Analysen gemessen. (Kopp et al., 2019)

Außerdem weist Magnesium auch hervorragende biomechanische Eigenschaften auf. Bei Versuchen im Tier konnten die sehr guten mechanischen Eigenschaften von Implantaten auf Basis von Magnesium im Vergleich zu anderen Werkstoffen gezeigt werden. In der Vergangenheit wurden Implantate auf Magnesiumbasis meist mit Legierungen versetzt, die z.B. seltene Erden, Yttrium oder Gallium enthielten. Dadurch konnte die Korrosionsgeschwindigkeit des Metalls verlangsamt werden und die langfristige Stützfunktion des Implantats gewährleistet werden.

Am Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass bei magnesiumbasierten Implantaten eine hervorragende Osseointegration stattfinden kann. Bei einer Verfolgung des Degradationsverlaufes des Implantatmaterials über 24 Wochen konnte festgestellt werden, dass es direkt nach der Implantation und im weiteren Verlauf keine Entzündungsreaktionen gab. Außerdem konnte eine Osteoneogenese vor allem im Zeitraum von 4 bis 8 Wochen nach dem operativen Einsatz beobachtet werden. Das Verhältnis von Streckfestigkeit zur Elastizität kommt bei der Verwendung von Magnesium den Eigenschaften des Knochens am nächsten. Dies kann anhand der folgenden Abbildung entnommen werden (Abb.6). Werden festere und weniger elastische Materialien verwendet kann es dazu kommen, dass sich der Knochen rund um das Implantat abbaut, da die Last komplett vom Implantat übernommen wird. (Grün et al., 2018)

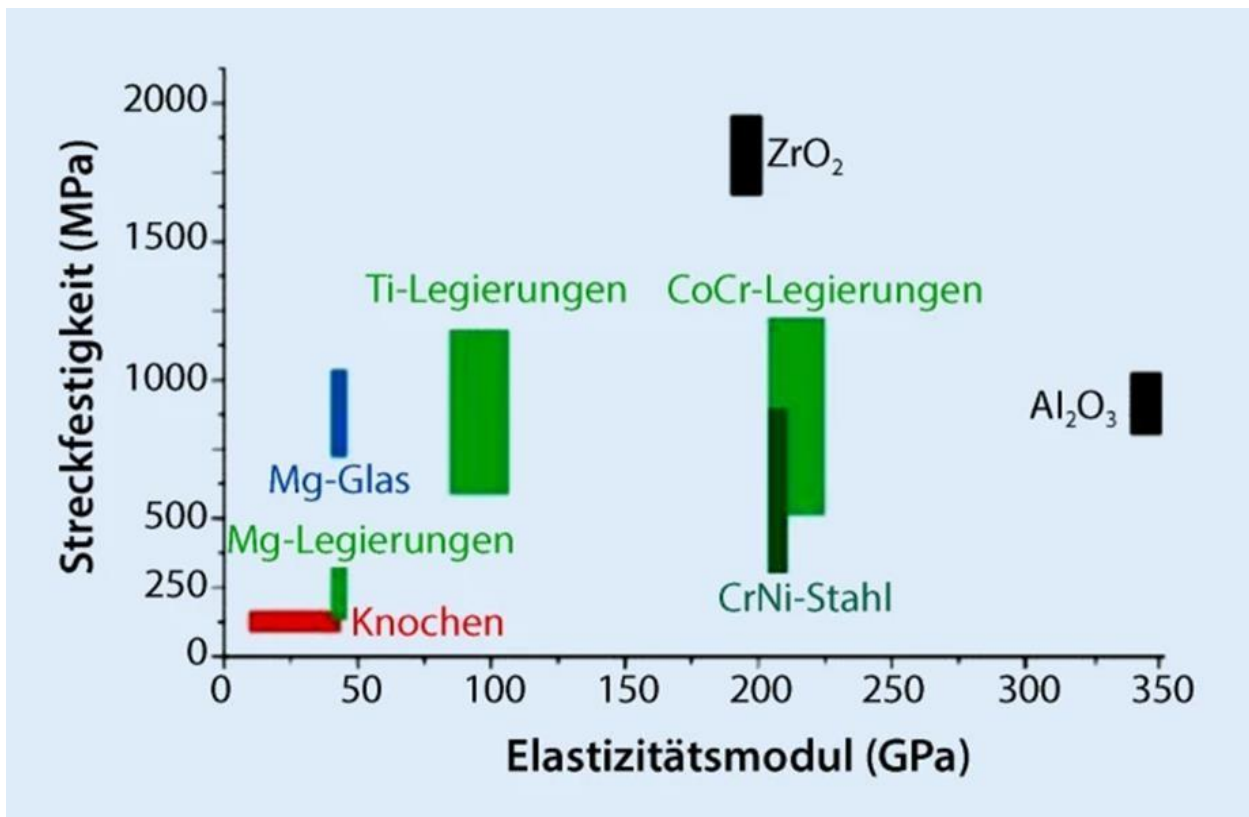


Abbildung 6 Vergleich der Streckfestigkeit von Implantatmaterialien (Grün et. al, 2018).

9.14.1 Nachteil von Magnesium

Eine große Herausforderung bei der Verwendung von Magnesium und seinen Legierungen ist die hohe Korrosionsrate, die zu einer schnellen Freisetzung von Abbauprodukten im Körper führt. Eine geringe Korrosionsbeständigkeit in physiologischen Umgebungen kann sich negativ auf die mechanische Stabilität auswirken. Die geringe Korrosionsbeständigkeit von Magnesium führt zur schnellen Freisetzung von Wasserstoffgas und zur Bildung subkutaner Lufteinschlüsse. Diese Nebenprodukte können sich ansammeln und die Gewebeheilung stören. Darüber hinaus kann die Freisetzung von Wasserstoff zu einer lokalen Alkalisierung führen und dadurch pH-abhängige physiologische Prozesse im periimplantären Bereich beeinflussen. Da eine hohe Korrosionsbeständigkeit erforderlich ist, müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um die hohe Korrosionsrate von Magnesium zu kontrollieren. (Yazdimamaghani, et al., 2017)

9.15 Ermitteln der optimalen Werte

Die Knochenregeneration ist ein komplexer Prozess, der von vielen Faktoren beeinflusst wird. Durch die Entwicklung von Designmöglichkeiten kann man das Gerüstmaterial, seine poröse Struktur, die Oberflächentopografie und andere Parameter anpassen, um die spezifischen Anforderungen des Gewebes oder des Experiments zu erfüllen. Dies ermöglicht eine Patientenspezifische Anpassung, um optimale Bedingungen für die gesteuerte Knochenregeneration zu schaffen.

Bei der Entwicklung von Designmöglichkeiten hat man die Möglichkeit, Materialien zu optimieren, um eine bessere Biokompatibilität sicherzustellen. Durch die Variation von Materialzusammensetzungen, Oberflächenbeschichtungen oder Funktionalisierungen können unerwünschte Komplikationen wie z.B. Mikrofrakturen minimiert und die Wechselwirkung mit dem umgebenden Gewebe verbessert werden.

Die Gestaltung von Designmöglichkeiten ermöglicht es, die strukturellen Eigenschaften des Gerüsts zu kontrollieren. Hierzu gehören die Porengröße, Porengeometrie, Porosität und die mechanischen Eigenschaften des Materials. Durch die Anpassung dieser Parameter kann die Zelladhäsion, Migration und Proliferation beeinflusst werden, was wiederum die Knochenregeneration positiv beeinflusst.

Die Entwicklung von Designmöglichkeiten kann dazu beitragen, die Gewebeintegration zu verbessern. Durch die Gestaltung der Gerüststruktur in Bezug auf die Gewebzusammensetzung und Architektur kann man die Vaskularisierung fördern, die die Zell- und Gewebeintegration erleichtern. Designmöglichkeiten sind auch für in-vitro-Versuche von großer Bedeutung. Durch die Entwicklung von optimierten Gerüsten können realistische Modelle des Knochengewebes geschaffen werden, die die physiologischen Bedingungen und die Wechselwirkungen mit den umgebenden Geweben besser nachahmen. Dies ermöglicht genauere Vorhersagen in zukünftigen in-vivo Experimenten.

9.15.1 Verschiedene Designs

1. Variante:

Das Attapulgit, ein aluminiumhaltiges Magnesiumsilicat, weist eine poröse Struktur auf mit einer Porengröße von 0,5 mm. Die Poren haben eine eckige Form, und die Gitterstärke beträgt 330 µm. Die Porosität des Materials liegt im Bereich von 75-82%, was bedeutet, dass ein beträchtlicher Anteil des Materials aus Poren besteht. Diese poröse Struktur ermöglicht eine gute Durchlässigkeit für Flüssigkeiten und Gase und bietet eine große Oberfläche für mögliche Anwendungen wie Adsorption oder Katalyse. (Wang, et al., 2020)

2. Variante

Das Mg-dotierte β-TCP-Gerüst hat eine Porengröße von 400 µm mit eckiger Porengeometrie. Die Gitterstärke beträgt 450 µm, und die Porosität liegt zwischen 60% und 70%. Das Gitter bietet eine geeignete Struktur für die Knochenregeneration, ermöglicht das Einwachsen von Knochengewebe und gewährleistet gleichzeitig eine gute Stabilität. (Gu et al., 2019)

3. Variante

Biologisch abbaubare Gerüste aus reinem Mg zeichnen sich durch ihre Eigenschaft aus, sich im Laufe der Zeit natürlich abzubauen. Diese Gerüste haben in der Regel eine Porengröße von 400-500 µm und eine eckige Porengeometrie, was ihnen eine klare und definierte Form verleiht. Die Gitterstärke des Gerüsts beträgt 323 ± 15 µm, was für eine ausreichende Stabilität und Struktur sorgt. Dies ermöglicht eine gleichmäßige Verteilung der Poren und unterstützt das Knochenwachstum. Die Porosität des Gerüsts beträgt 78,4%. Diese hohe Porosität bietet ausreichend Raum für die Besiedelung von Zellen und die Bildung von neuem Knochengewebe. Gleichzeitig ermöglicht sie den Austausch von Nährstoffen und Sauerstoff, um das Zellwachstum und die Geweberegeneration zu fördern. (Dong, et al., 2020)

Anhand dieser Varianten wurden ein Mittelwert ermittelt und dargestellt. (Tab. 3)

Eigenschaften	Designs	Idealer Wert
Porengröße	1 500 μm	Makroporen: $\approx 200 - 600 \mu\text{m}$ Mikroporen: $< 50 \mu\text{m}$
	2 400 μm	
	3 400 – 500 μm	
Gitterstärke	1 330 μm	75 – 200 μm
	2 450 μm	
	3 $323 \pm 15 \mu\text{m}$	
Porosität	1 75 – 82 %	50 – 90 %
	2 60 – 70 %	
	3 78,4 %	
Belastbarkeit	1 $4,32 \pm 0,52 \text{ MPa}$	2 – 5 MPa
	2 max. $30,69 \pm 3,90 \text{ MPa}$	
	3 -	
Porengeometrie	1 quadratisch	n.a.
	2 quadratisch	
	3 quadratisch	

Tabelle 3 Angegebene Werte der Meshes aus 1. Wang et al, 2020. 2. Gu et al. 2019 und 3. Dong et al. 2020.

9.15.2 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit geht es darum, anhand einer Literaturrecherche den aktuellen Stand und optimale Eigenschaften für Scaffolds herauszufinden. Des Weiteren soll ein virtuelles Design für ein defektangepasstes Scaffold kreiert werden. Dieses Design soll 3D gedruckt werden und in einem In-vitro Versuch auf Handhabbarkeit und Passgenauigkeit getestet werden.

9.15.3 Fragestellungen und Hypothesen

Folgende Fragen stellen sich:

- Kann, anhand von optimalen Parametern, aus einer Literaturrecherche, ein Scaffold design und 3D gedruckt werden?
- Wie ist die Passgenauigkeit dieser Scaffolds?

Demnach ergeben sich folgende Hypothesen:

- Ein optimales Scaffolddesign nach Literaturangaben kann für einen spezifischen Defekt designed und in Metall bzw. 3D Beta -TCP gedruckt werden.
- Die jeweiligen Scaffolds in verschiedenen Materialien können gehandhabt und angebracht werden.
- Die jeweiligen Scaffolds sind passgenau genug, so dass Knochenersatzmaterialien (KEM) im Defektbereich verbleiben

10 Material und Methoden

Die Verwendung von individuell gefertigten Scaffolds, insbesondere β -TCP Scaffolds, hat sich als vielversprechende und sehr passgenaue Alternative für den konventionellen Knochenaufbau mit autologen Knochentransplantaten erwiesen. (Abb. 7) Um eine erfolgreiche Integration und Stabilität dieser Scaffolds zu gewährleisten, ist jedoch ein geeignetes Befestigungsdesign erforderlich. In diesem Versuch untersuchen wir, welches Befestigungsdesign eine stabile Anbringung von Chrom-Cobalt und β -TCP Scaffolds mit Drehmoment ermöglicht.

Für den Versuch sollten die Meshes ursprünglich in ZnMg gedruckt werden. Dieses Druckverfahren zeigte sich jedoch als problematisch, weshalb Chrom-Kobalt, Hydroxylapatit und β -TCP als Alternative ausgewählt wurden.

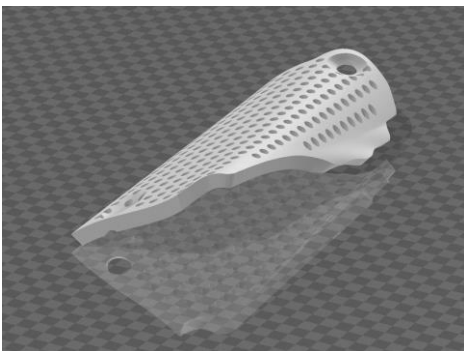


Abbildung 7 Design des Meshes.

10.1 Versuchsverlauf



Abbildung 8 Experimenteller Teil: Handhabung und anbringen des Scaffolds an den standardisierten Defekten.

Für die Untersuchung wurden 20 Schrauben aus Titan, 10 individuelle Meshes aus Chrom-Kobalt, 10 Kieferstücke mit Standarddefekt aus PCL, 2,5 g Knochenersatzmaterial (Bio-Oss®), ein chirurgischer Motor inklusive Winkelstück, und ein Schraubenzieher (Modus: 0,9/1,2) verwendet (Abb.8).

Für einen Weiteren Schritt wurden noch 16 Schrauben aus Titan, 2g Knochenersatzmaterial (Bio – Oss®), 2 individuelle Meshes mit einer Schichtstärke von 0,75 mm aus β -TCP, 2 individuellen Meshes mit einer Schichtstärke von 1mm, aus β -TCP, 2 individuellen Meshes mit einer Schichtstärke von 0,75 mm, aus Hydroxylapatit und 2 Meshes mit einer Schichtstärke von 1 mm, aus Hydroxylapatit verwendet. Alle Meshes haben runde Poren mit einer Größe von 600 μ m.

Anzahl	Werkzeug/Material	Herstellfirma	Herstellungsland
36	Schrauben aus Titan	MODUS©	Schweiz
10	Meshes aus Chrom- Kobalt	Med Uni Graz	Österreich
10	Kieferstücke mit Standarddefekt aus PCL	Med Uni Graz	Österreich
4,5g	Knochenersatzmaterial Bio- Oss®	Geistlich©	Schweiz
2x	Mesh: 0,75 mm aus β -TCP	Lithoz©	Österreich
2x	Mesh: 1mm, aus β -TCP	Lithoz©	Österreich
2x	Mesh: 0,75 mm, aus Hydroxylapatit	Lithoz©	Österreich
2x	Mesh: 1mm, aus Hydroxylapatit	Lithoz©	Österreich
1	3D-Software	Meshmixer(Autodesk©)	Vereinigte Staaten
1	Schraubenzieher (Modus: 0,9/1,2)	Med Uni Graz	Österreich
1	Schweinekieferknochen (Orginal)	-	Österreich
1	Laborspatel mit Anrührglas	-	-

Tabelle 4 Materialien für Versuch.

Vor Beginn des Versuches wurden alle verwendeten Materialien sterilisiert. Zuerst wurde in den Schweinekieferknochen ein Standarddefekt gefräst. Nach dem Fräßen, wurde der Kieferknochen digital gescannt und als STL gespeichert, so wurde er mittels Druckvorgangs repliziert und 18-mal vervielfacht. Anhand des digitalen Modells und den gegebenen Werten aus der Literatur wurden digital die Meshes konstruiert und ebenfalls gedruckt. Die 10 Meshes aus Chrom-Kobalt mit einer Schichtstärke von 500 μ m wurden an der Zahnklinik Graz gedruckt. Anschließend erfolgte die Auflegung der Meshes auf den Standarddefekt, wobei der Ort zum Bohren der Befestigungsschrauben durch den Schraubendurchgang markiert wurde.

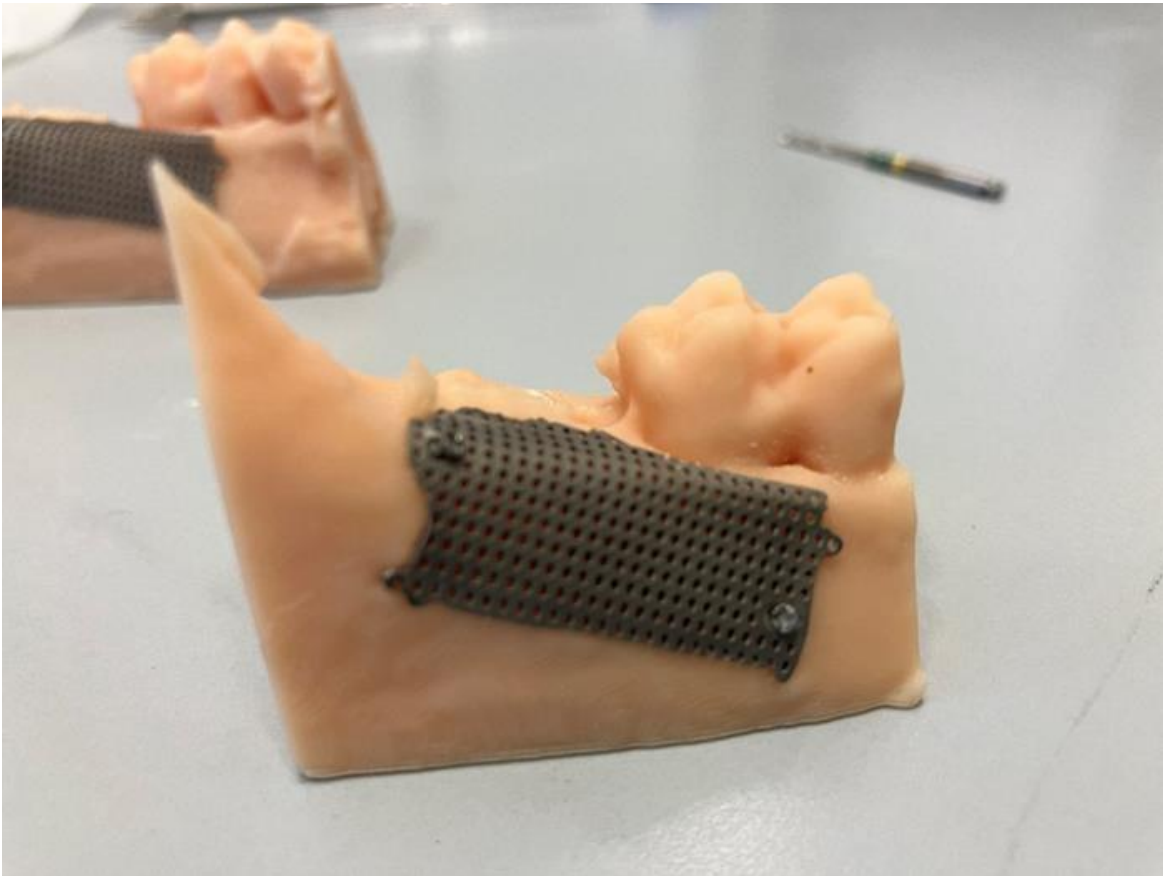


Abbildung 9 Mesh auf Kieferstück.

Die Durchführung umfasste eine schwalbenartige Pilotbohrung in den Standarddefekt der Kieferstücke, gefolgt von der Erweiterung der Bohrung auf die Größe der Schrauben unter Verwendung des Winkelstücks. (Abb. 9) Der Standarddefekt im Kunststoffkiefer wurde mit dem Knochenersatzmaterial gefüllt, und das Mesh wurde aufgelegt. Die Schrauben wurden mit dem Schraubenzieher (Abb. 10) in den Bohrungen befestigt, bis sie bündig abschlossen (Abb.11). Diese Schritte wurden für alle Kieferstücke und Schrauben wiederholt (Abb. 12).



Abbildung 10 Schraubenzieher.

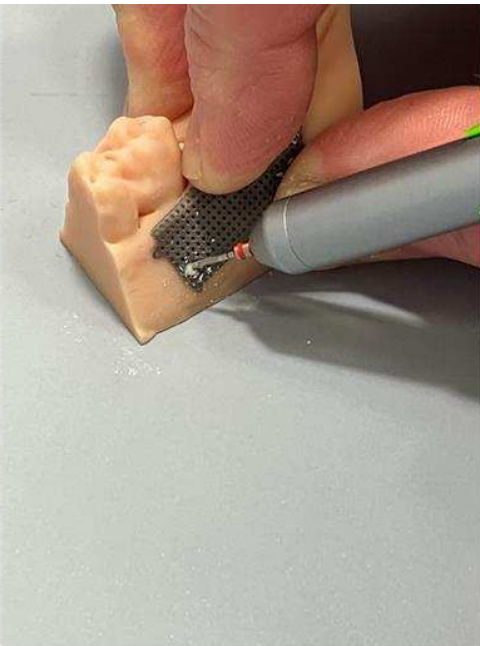


Abbildung 11 Pilotbohrung.

Es wurden verschiedene Messungen durchgeführt, zum einen wurde der Abstand zwischen Mesh und Kunststoffkiefer (Critical GAP) gemessen, zum anderen wurde die physikalische Stabilität und das Bruchverhalten der unterschiedlichen Meshes beobachtet (Tab. 6).



Abbildung 12 Darstellung der Materialien für Versuch.

Im nächsten Schritt des Versuches wurden dieselben Gegebenheiten geschaffen, wie sie im ersten Schritt zu finden waren. Jedoch wurden hier Meshes in unterschiedlicher Schichtstärke und mit verschiedenen Materialien verwendet, um besser Daten hinsichtlich der Stabilität zu sammeln. Hierfür wurden die STL-Dateien verwendet und die jeweiligen Meshes gedruckt.

Im Verlauf des Versuches zeigte sich, dass die Meshes in 0,75 mm Schichtstärke verschiedene Bruchstellen aufweisen (Abb. 13,14).

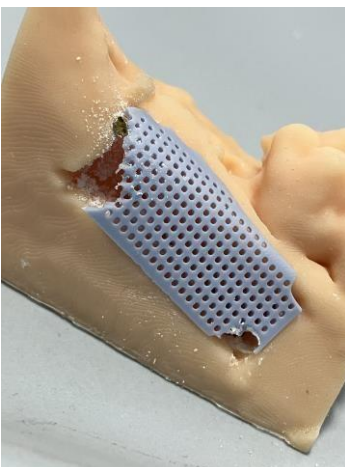


Abbildung 13 Bruchstelle an Schraubenkopf Hydroxylapatit rechts+links.

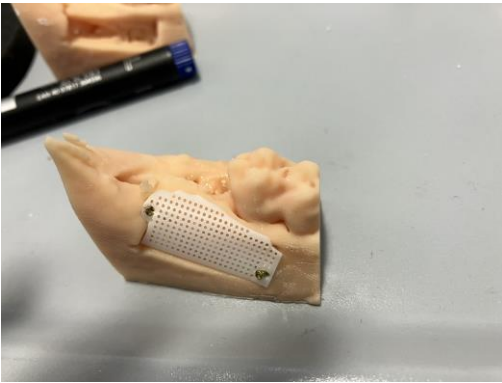


Abbildung 14 Bruchstelle an Schraubenkopf β -TCP links.

Die Meshes mit einer Schichtstärke von 1 mm blieben sowohl beim Mesh aus β -TCP als auch bei dem Mesh aus Hydroxylapatit stabil (Abb. 15,16).

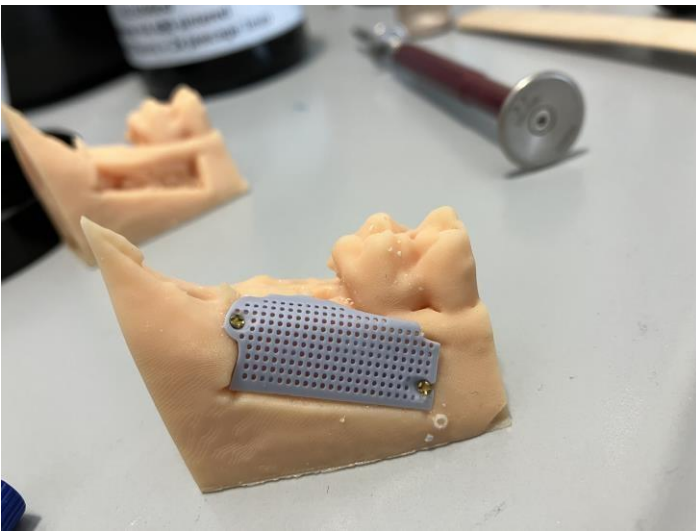


Abbildung 15 Mesh aus Hydroxylapatit 1mm.

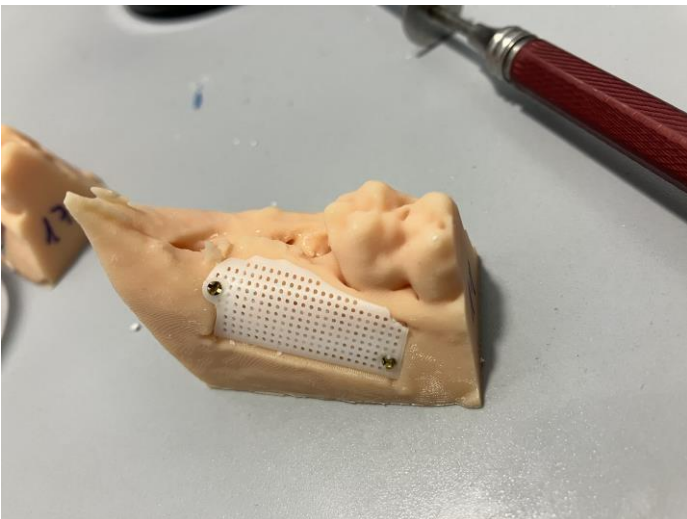


Abbildung 16 Mesh aus β -TCP 1mm.

Die Meshes die keine Bruchstellen aufwiesen, wurden mittels DVT gescannt und als STL-Dateien abgespeichert. Für die Messungen wurden sie Mittels Fusion360® digital in vier Querschnitte (Abb. 17) unterteilt. An markierten Punkten wurde der Abstand zwischen Mesh und Kunststoffkieferknochen gemessen (Abb. 18). Die Messpunkte wurden in eine Excel Tabelle eingetragen und in einem Diagramm veranschaulicht (Tab. 7).



Abbildung 17 Querschnitte

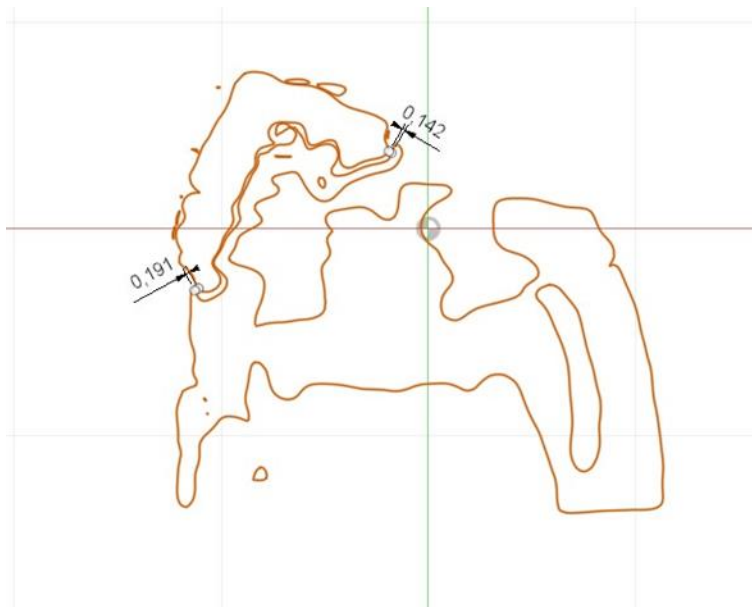


Abbildung 18 Querschnitt mit 2 Messwerten.

11 Ergebnisse – Resultate

Versuch	Messpunkt	1. Schnitt	Messpunkt	2. Schnitt	Messpunkt	3. Schnitt	Messpunkt	4. Schnitt
1. Mesh	#1	0,191	#3	0,146	#5	0,165	#7	0,067
	#2	0,142	#4	0,04	#6	0,174	#8	0,1
2. Mesh	#1	0,026	#3	0,107	#5	0,113	#7	0,252
	#2	0,383	#4	0,056	#6	0,131	#8	0,141
3. Mesh	#1	0,068	#3	0,092	#5	0,12	#7	0,286
	#2	0,077	#4	0,099	#6	0,118	#8	0,046
4. Mesh	#1	0,05	#3	0,057	#5	0,068	#7	0,346
	#2	0,159	#4	0,028	#6	0,045	#8	0,091
5. Mesh	#1	0,251	#3	0,066	#5	0,067	#7	0,263
	#2	0,076	#4	0,058	#6	0,054	#8	0,073
6. Mesh	#1	0,399	#3	0,192	#5	0,051	#7	0,063
	#2	0,38	#4	0,081	#6	0,018	#8	0,026
7. Mesh	#1	0,266	#3	0,109	#5	0,078	#7	0,145
	#2	0,224	#4	0,056	#6	0,017	#8	0,073
8. Mesh	#1	0,136	#3	0,178	#5	0,169	#7	0,185
	#2	0,119	#4	0,039	#6	0,017	#8	0,092
9. Mesh	#1	0,23	#3	0,296	#5	0,087	#7	0,168
	#2	0,272	#4	0,181	#6	0,05	#8	0,132
10. Mesh	#1	0,121	#3	0,133	#5	0,038	#7	0,046
	#2	0,034	#4	0,052	#6	0,029	#8	0,066
Mesh Hap. 1	#1	0,093	#3	0,174	#5	0,157	#7	0,293
	#2	0,873	#4	0,09	#6	0,173	#8	0,395
Mesh Hap. 2	#1	0,048	#3	0,153	#5	0,156	#7	0,232
	#2	0,828	#4	0,082	#6	0,118	#8	0,316
Mesh β -TCP	#1	0,048	#3	0,162	#5	0,069	#7	0,266
	#2	0,645	#4	0,085	#6	0,198	#8	0,136
Mesh β -TCP	#1	0,047	#3	0,119	#5	0,047	#7	0,255
	#2	0,789	#4	0,104	#6	0,207	#8	0,153

Tabelle 5 Messwerte Abstand zwischen Meshes und Kunstkieferstück.

Abstände der Meshes in Schnittbereichen 1-4

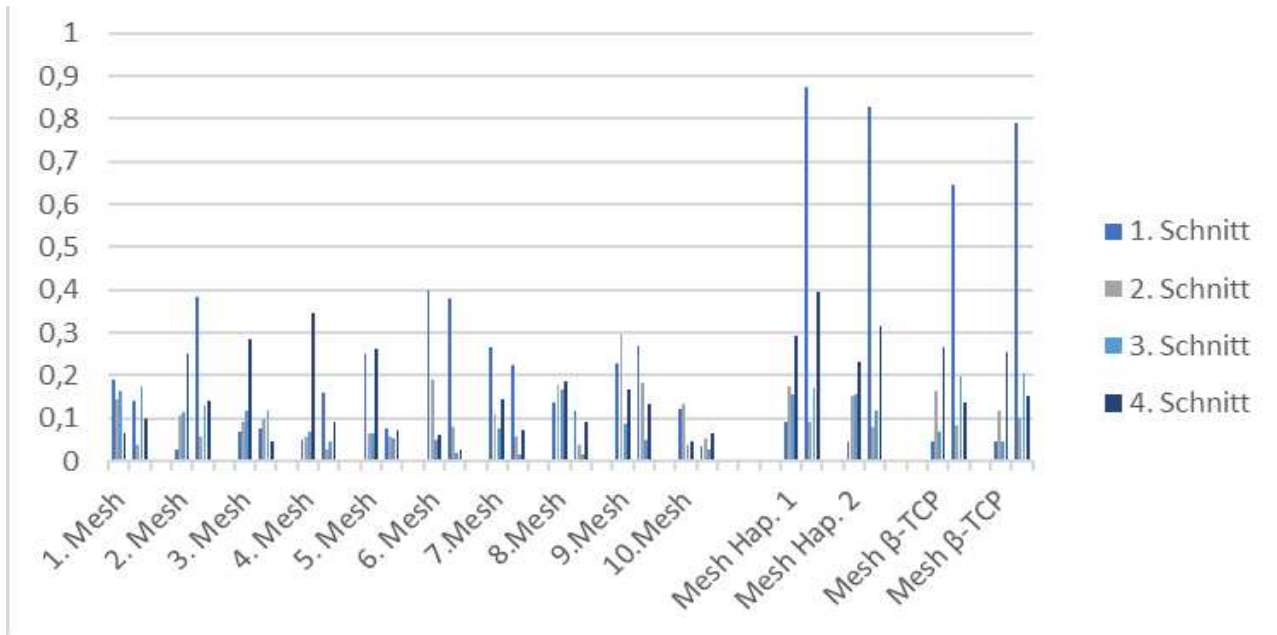


Tabelle 6 Diagramm der Messwerte.

Auf der Y-Achse stehen die Numerischen Angaben in mm und auf der X-Achse die einzelnen Meshes mit jeweils 8 Abstandspunkten.

Die Ergebnisse zeigen, dass das entworfene Befestigungsdesign für Hydroxylapatit und β -TCP-Scaffolds eine stabile Anbringung ohne Bruch ermöglichte, wenn das Mesh eine Dicke von mindestens 1 mm aufweist. Dies deutet darauf hin, dass die Schrauben und das Befestigungssystem für den geprüften Anwendungsbereich geeignet sind. Die Stabilität der Schrauben und ihre Fähigkeit, eine ausreichende Befestigung ohne Bruch zu gewährleisten, wurden positiv bewertet. Die Ergebnisse zeigen zudem, dass die Meshes mit einer Schichtstärke von 1 mm, unabhängig vom Material (β -TCP oder Hydroxylapatit), stabil blieben. Im Gegensatz dazu wiesen die Meshes mit einer Schichtstärke von 0,75 mm Bruchstellen auf. Die Messungen zeigen, dass die Meshes außerdem Knochenersatzmaterial am Defekt halten können, da die Partikelgröße des Knochenersatzmaterials etwa 1 – 2 mm beträgt und die Messwerte unter diesem Wert lagen.

12 Diskussion

In dieser Studie ging es darum zu erfahren, ob anhand von optimalen Parametern, aus einer Literaturrecherche, ein Scaffold design und 3D gedruckt werden kann sowie ob die Handhabbarkeit und Passgenauigkeit der Scaffolds an den Defekt für klinische Zwecke ausreichend sind.

Dazu haben wir einen selbsterstellten Standarddefekt in einem Schweinkiefer erstellt mehrfach repliziert und diesem Defekt angepasstes Scaffold design. Dieses Scaffold wurde in 0,5 mm Schichtstärke in Cr-Co und in 1 mm und 0,75 mm Schichtstärke in β -TCP gedruckt und angebracht. Die Cr-Co Scaffolds und die 1 mm β -TCP Scaffolds konnten problemlos gehandhabt und angebracht werden, während die 0,75 mm β -TCP Scaffolds beim Anbringen gebrochen sind. Die stabilen Scaffolds zeigten eine Passgenauigkeit, die unter der Partikelgröße lag und damit gewährleisten konnte, dass Knochenersatzmaterial im Defekt verbleiben würde.

Diese Ergebnisse sind vielversprechend und lassen auf 3D gedruckte angepasste Scaffolds in der Knochenregeneration hoffen. Auf die richtige Schichtstärke bei den jeweiligen Materialien ist zu achten, um einen Erfolg zu gewährleisten.

Ein autologes Knochenimplantat gilt nach wie vor als Goldstandard, vor allem bei größeren Defekten. Allerdings bildet Hydroxylapatit und auch β -TCP eine vielversprechende Alternative, auch zur ursprünglichen Idee, die Meshes in ZnMg zu drucken. Die Versuche in dieser Arbeit tragen dazu bei, das Verständnis für die Materialien und Befestigungsmethoden in der Knochenrekonstruktion zu vertiefen und zu zukünftigen Verbesserungen in diesem Bereich führen könnte. Anhand der Literatur konnte ein funktionsfähiges Mesh designt werden, welches einfach und schnell befestigt werden konnte und eine gute Stabilität aufwies. Diese Vorteile können Comorbiditäten ausgleichen und damit dieser Art von Scaffold einen Vorteil gegenüber anderen verschaffen.

Die Hauptlimitation dieser Studie liegt in der geringen Anzahl der β -TCP Scaffolds die in dem Versuch verwendet wurden. Ebenso wurden die Scaffolds rein händisch befestigt und eine gewisse Stabilität aus der üblichen Handhabbarkeit festgelegt. Eine Verbesserung für die Zukunft, wäre ein festgelegtes Drehmoment beim Eindrehen der Schrauben, um einem Bruch bei zu großer Kraftanwendung vorzubeugen und die Dauer des Eindrehens zu verkürzen. Auch gilt dieser Versuch nur für einen Standarddefekt. Um diesen Prozess zu routinisieren müssten mehrere Defekte und auch Arten von Defekten getestet werden. Dies sind jedoch Aufgaben von zukünftigen Studien.

Für weitere Versuche ist die Zugänglichkeit zu einem 3D-Drucker essenziell, der das angeforderte Knochenersatzmaterial drucken kann. In dem dargestellten Versuch stellte sich die Druckbarkeit von ZnMg-Meshes nach Absprache mit mehreren 3D-Druck Firmen als problematisch dar, aufgrund des hohen Risikos eines Brandes. Eine Gewährleistung der Zugänglichkeit von geeigneten Materialien ist essenziell für weitere Versuche. Für zukünftige Forschungen auf diesem Gebiet sind in vivo Studien notwendig. Weitere Forschung und Optimierung sind jedoch erforderlich, um die

Langzeitstabilität und Effektivität dieser Techniken sicherzustellen und ihre Anwendung in der klinischen Praxis zu validieren. Die Ergebnisse dieser Untersuchung tragen dazu bei, dass das Verständnis für Designmöglichkeiten bei individuell gefertigten Meshes zu vertiefen und zu Verbesserungen in der klinischen Anwendung von Knochenrekonstruktionstechniken führen könnte, um die langfristige Stabilität und Effektivität dieser Meshes sicherzustellen.

Ein Scaffold wurde anhand von optimalen Parametern, aus einer Literaturrecherche, designt und 3D gedruckt. Die Handhabbarkeit und Passgenauigkeit der Scaffolds an den Defekt erweist sich für klinische Zwecke ausreichend für die Cr-Co Scaffolds mit 0,5 mm Schichtstärke und die 1 mm β -TCP Scaffolds. Dies gilt jedoch nicht für die 0,75 mm β -TCP Scaffolds.

13 Literaturverzeichnis

- Adams, C., Mansfield, K. P., & Shapiro, I. (2001). Matrix regulation of skeletal cell apoptosis, Role of calcium and phosphate ions. . *The Journal of biological chemistry*, S. 20316–20322.
- Bae, E.-B., Park, K.-H., Shim, J.-H., Chung, H.-Y., Choi, J.-W., Lee, J.-J., . . . Huh, J.-B. (27. Februar 2018). Efficacy of rhBMP-2 Loaded PCL/ β -TCP/bdECM Scaffold Fabricated by 3D Printing Technology on Bone Regeneration. *BioMed research international*, S. 1-12.
- Barradas, A., Yuan, H., van Blitterswijk, C. A., & Habibovic, P. (2011). Osteoinductive biomaterials: current knowledge of properties, experimental models and biological mechanisms . *European cells & materials*, S. 407-429.
- Bonewald, L., & Johnson, M. (2008). Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*, S. 606-615.
- Brånemark, P., Hansson, B., Adell, R. B., Lindström, J., Hallén, O., & Ohman, A. (1977). Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*, S. 1-132.
- Campagne, D. (2017). *Überblick über Frakturen*. Von MSD Manuel: <https://www.msmanuals.com/de/profi/verletzungen,-vergiftungen/frakturen/%C3%BCberblick-%C3%BCber-frakturen> abgerufen
- Campos, C., Muramatsu, T., Iqbal, J. Z.-J., Onuma, Y., Garcia-Garcia, H., & Serruys, P. (2013). *Bioresorbable Drug-Eluting Magnesium-Alloy Scaffold for Treatment of Coronary Artery Disease*. Basel.
- Carragee, E. H.-2. (2011).
- Carragee, E., Hurwitz, E., & Weiner, B. (2011). A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials. *The spine journal: official journal of the North American Spine Society*, S. 471-491.
- Cornell, C., & Lane, J. (1998). Current Understanding of Osteoconduction in Bone Regeneration. *Clinical orthopaedics and related research*, S. 267-273.
- Dawood, A., Marti, B., & Sauret-Jackson, V. (2015). 3D printing in dentistry. *Britisches Dental Journal*, 521–529.
- Delloye, C., Cornu, O., Druetz, V., & Barbier, O. (2007). Bone allografts: What they can offer and what they cannot. . *The journal of bone and joint surgery. British volume* 89, S. 574 - 579.
- Dong, J., Li, Y. L., LeeFlang, M., Asperen, S., Yu, K., & Zhou, J. (15. September 2020). Solvent-cast 3D printing of magnesium scaffolds. *Acta Biomaterialia*, S. 497-514.
- Dong, J., Li, Y., Lin, P., LeeFlang, M., Asperen, S. . . , Yu, K., . . . Zhou, J. (15. September 2020). Solvent-cast 3D printing of magnesium scaffolds. *Acta Biomaterialia*, S. 497-514.
- Dorozhkin, S., & Epple, M. (2002). Die biologische und medizinische Bedeutung von Calciumphosphaten. *Angewandte Chemie*, S. 3260–3277.
- Drenckhahn, D., & Christ, B. (2008). *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. . München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Fernandez, F. F., & Eberhardt, O. (2010). Klassifikationen von Frakturen im Kindesalter. *Trauma Berufskrankheiten*, S. 323-328.
- Gierloff, M., & Wiltfang, J. (10. Dezember 2010). Methoden zur Knochenaugmentation in der Zahnarztpraxis und Komplikationsmanagement. *Wissen kompakt*, S. 21-32.
- Groski, J. (1998). Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of noncollagenous matrix proteins in lamellar vs. woven bone imply the existence of

- different underlying osteogenic mechanisms. *Critical reviews in oral biology and medicine: an official publication of the American Association of Oral Biologists*, S. 2001-223.
- Grün, N. D. (2018). Resorbierbare Implantate in der Unfallchirurgie. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen*, S. 82–89.
- Gu, Y., Zhang, J., Zhang, X., Liang, G., Xu, T., & Niu, W. (16. August 2019). Three-dimensional Printed Mg-Doped β -TCP Bone Tissue Engineering Scaffolds: Effects of Magnesium Ion Concentration on Osteogenesis and Angiogenesis In Vitro. *Tissue Eng Regen Med.*, S. 415-429.
- Hagen, A., Gorennoi, V., & Schönermark, M. P. (2012). Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten. DIMDI.
- Heini, P., & Berlemann, U. (2001). Bone substitutes in vertebroplasty. *European Spine Journal*, S. 205-2013.
- Heini, P., & Berlemann, U. (2001). Bone substitutes in vertebroplasty. *European Spine Journal*, S. 205-2013.
- Hertz, A., & Bruce, I. (2007). Inorganic materials for bone repair or replacement applications. *Nanomedicine*, S. 899 - 918.
- Hochholz, G. (2011). *AO-Klassifikation*. Von Dr-Gumpert.de: https://www.dr-gumpert.de/html/ao_klassifikation.html abgerufen
- Horch, H. (2007). *Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Jakob, F. L. (2008). Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels. *Der Internist*, S. 115960, 1162, 1164.
- Karageorgiou, V., & Kaplan, D. (September 2005). Porosität von 3D-Biomaterialgerüsten und Osteogenese. *Biomaterialien*, S. 5474-5491.
- Katagiri, T., & Takahashi, N. (2002). Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral diseases*, S. S. 147-159.
- Kopp, A., Derra, T., Mütter, M., Jauer, L., Schleifenbaum, J., Voshage, M., & Kröger, N. (2019). Influence of design and postprocessing parameters on the degradation behavior and mechanical properties of additively manufactured magnes. *Acta Biomater*, S. 23-35.
- Kornak, U., Dellling, G., & Mundlos, S. (2003). *Molekulare Mechanismen der Regulation der Knochendichte durch Osteoklasten*. Von Deutsches Ärzteblatt: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/36792/Molekulare-Mechanismen-der-Regulation-der-Knochendichte-durch-Osteoklasten> abgerufen
- Kurien, T., Pearson, R., & Scammel, B. (2013). Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use. *The bone & joint journal*, S. 583 - 597 .
- Levander, G. (1945). Tissue Induction. *Nature*, S. 148-149.
- Levander, G., & Willstaedt, H. (1946). Alcohol-soluble osteogenetic substance from bone marrow. *Nature*, S. 587.
- Linhart, W. (2003). Knochenersatzmaterialien: Biokompatibilität und Funktionalität in vivo und in vitro. Hamburg: Habilitationsschrift.
- Linhart, W., Meenen, N., & Rueger, J. (2000). Knochenerstzmaterialien: Neue Möglichkeiten und Techniken. *OP-Journal*, S. 294 - 298.
- Misch, C. (2007). *Contemporary Implant Dentistry*. Mosby.
- Moreira, C., Dempster, D., & Baron, R. (2019). *Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling*. South Dartmouth: Endotext [Internet] MDText.com Inc. Von Endotext [Internet] MDText.com Inc. abgerufen
- Nakashima, K., Zhou, X., Kunkel, G., Zhang, Z., Deng, J. M., Behringer, R., & Crombrughe, B. (2002). The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor

- Osterix Is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Cell*, S. 17-29.
- Nelson, S. (2019). *Wheeler's Dental Anatomy, Physiology and Occlusion: Expert Consult*. Elsevier.
- Öncel, Ç. (2016). One of the Great Pioneers of Anatomy: Gabriele Falloppio (1523-1562). *Bezmialem Science*, S. 123-126.
- Pak, B., & Hess, P. (2011). *Knochenersatzmaterialien in der oralen Implantologie*. Von ZWP Online: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/implantologie/gtr-undgbr/knochenersatzmaterialien-der-oralen-implantologie> abgerufen
- Petrides, P. (1998). Binde- und Stützgewebe. In G. Löffler, *Biochemie und Pathobiochemie* (S. 732–759). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Porchet, F., & Jaques, B. (1996). Unusual complications at iliac crest bone graft donor site: experience with two cases. *Neurosurgery*, S. 856 - 859.
- Rateitschak, K. &. (2004). *Knochenersatzmaterialien - "Füller"*. Stuttgart: Thieme.
- Reichart, P., Hausamen, J.-E., & Becker, J. (2002). Transplantationsterminologie. *Curriculum Chirurgie. Chirurgische Grundlagen, Anästhesie, allgemeine Operationsprinzipien, spezielle Operationslehre*, S. 434-476.
- Roesgen, M. (1991). Die Regenerationsfähigkeit des Beckenkammes nach Spongiosaentnahme beim Menschen--Induktion durch Phosphatkeramiken? *Unfallchirurgie*, S. 44-59.
- Roodmann, G. (2006). Regulation of osteoclast differentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, S. 100–109.
- Sailer, H., & Weber, F. (2000). Bone replacement materials – state of the art and the way ahead. *Der Orthopäde*, S. 72-79.
- Sanas, A., & Haines, S. (1997). Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery*, S. 588-603.
- Schuldiner, M., Yanuka, O., Itskovitz-Eldor, J., & Melton, D. A. (2000). Effects of eight growth factors on the differentiation of cells derived from human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, S. 11307–11312.
- Schweiberer, L., Eitel, F., & Betz, A. (1982). Spongiosatransplantation. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*, S. 195-200.
- Seitz, H. (2008). *Dreidimensionales Drucken von patientenindividuellem Knochenersatz*. Von RTEjournal - Forum für Rapid Technologie: <https://www.rtejournal.de/ausgabe5/1535> abgerufen
- Swan, M., & Goodacre, T. (2006). Morbidity at the iliac crest donor site following bone grafting of the cleft alveolus. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, S. 129-133.
- Tatsumi, S., Ishii, K., Amizuka, N., Li, M., Kobayashi, T., Kohno, K., & Ikeda, K. (2007). Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell metabolism*, S. 464–475.
- Terheyden, H. (2020). Autologer Gewebeersatz - wann ist er Goldstandard. *Wissen kompakt*, S. 53-54.
- Urist, M. (1965). Bone: formation by autoinduction. *Science*, S. 893–899.
- Walther, P. (1821). Wiedereinheilung der bei der Trepanation ausgebohrten Knochenscheibe. *Journal der Chirurgie und Augen-Heilkunde*, S. 571.
- Wang, M., Liu, Q., Yang, C., & Zhang, Y. (2016). The Impact of Strontium Ranelate on Implant Osseointegration of Osteoporosis in Vivo Experiment. *Dentistry*, S. 376.

- Wang, Y., Wang, K., Li, X. Q., Chai, W., Wang, S., Che, Y., & Zhang, B. (2007). 3D fabrication and characterization of phosphoric acid scaffold with a HA/ β -TCP weight ratio of 60:40 for bone tissue engineering applications. *Plos One*.
- Wang, Z. H. (22. September 2020). A Novel 3D-bioprinted Porous Nano Attapulgitic Scaffolds with Good Performance for Bone Regeneration. *International Journal of Nanomedicine*, S. 6945—6960.
- Weber, F. (2019). Reconsidering Osteoconduction in the Era of Additive Manufacturing. *Tissue engineering*, S. 375–386.
- Wozney, J., & Rosen, V. (1998). Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clinical orthopaedics and related research*, S. 26-37.
- Yang, S., Leong, K., Du, Z., & Chua, C. (2001). The design of scaffolds for use in tissue engineering. *Tissue Engineering*, S. 679–689.
- Yang, X., Roach, H., Clarke, N., Howdle, S., Quirk, R., Shakesheff, K., & Oreffo, R. (6. Dezember 2001). Wachstum und Differenzierung menschlicher Osteoprogenitoren auf synthetischen biologisch abbaubaren Strukturen nach Oberflächenmodifikation. *Bone*, S. 523-531.
- Yazdimamaghani, M., Razavi, M., Vashae, D., Moharamzadeh, K., Boccaccini, A., & T. L. (1. Februar 2017). Porous magnesium-based scaffolds for tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, S. 1253-1266.
- Yuan, H., Fernandes, H., Habibovic, P., Boer, J., Barradas, A., Ruiters, A., & Bruijn, J. (2010). Osteoinductive ceramics as a synthetic alternative to autologous bone grafting. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, S. 13614–13619.