



Bild 1: Humaner künstlicher Kieferknochendemonstrator.

Knochendefekte im Gesichtsschädelbereich gehen häufig mit ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen einher. Bislang werden zur Rekonstruktion körpereigene Knochentransplantate, z. B. vom Wadenbein oder aus dem Beckenknochen, verwendet. Diese bieten jedoch nur eine ungenügende Wiedergabe der komplexen Anatomie des Gesichtsschädels.

## Neuer Ansatz für Knochenregeneration

Im Projekt »Hybrid-Bone« (FKZ: 03VP07633) werden personalisierbare und somit passgenaue, mechanisch stabile Knochenersatzmaterialien entwickelt. Die Kombination mit Wachstumsfaktoren im degradierbaren Teil eines Hybrid-Gerüsts stimuliert zudem eine programmierbare Knochenregeneration. Der Hybrid-Knochen besteht aus additiv gefertigten, lastaufnehmenden Stützstreben, die mit porösem Schaum verfüllt sind. Die Schaumstruktur dient als bioabbaubare Leitstruktur dem Einwachsen von Zellen.

## Vielversprechende Materialkombination

Als biokeramische Materialien werden degradierbares Tricalciumphosphat (TCP) und bioinertes Zirkondioxid eingesetzt. Für die additive Fertigung wurde das CerAM VPP-Verfahren ausgewählt (Ceramic Additive Manufacturing Vat Photopolymerisation) und zur Herstellung der druckbelastbaren Stützstreben aus einem TCP-ZrO<sub>2</sub>-Kompositmaterial eingesetzt. Zur späteren Schraubenfixierung im Knochen wurden Bohrlöcher vorgesehen (Implantatgröße 20 x 12 mm; H x ø). Der keramische Schaum wurde aus TCP über die sogenannte Gefrierschäumung hergestellt.

Ein solcher TCP-Gefrierschaum verfügt über offene und miteinander verbundene Poren. Damit kann er zum einen vom Körper abgebaut werden und zum anderen gleichzeitig eine Knochenneubildung an eben jener Stelle bewirken.

An den hybriden Test-Scaffolds ist anhand von In-vitro-Analysen eine gute Biokompatibilität nachgewiesen worden: Genexpressionsdaten der primären Osteoblasten, kultiviert auf verschiedenen Materialien, zeigen im Vergleich zur Referenz (Bio-Oss® Spongiosa Blocks, Geistlich Pharma AG), dass die osteogenen Marker Runx2 und COL1A1 vergleichbar denen der Referenz exprimiert werden. Ergebnisse des ersten In-vivo-Tests zeigten, dass bereits innerhalb von drei Monaten das künstliche Scaffold abgebaut wurde und sich körpereigener Knochen an derselben Stelle neu bildete (Bild 2).

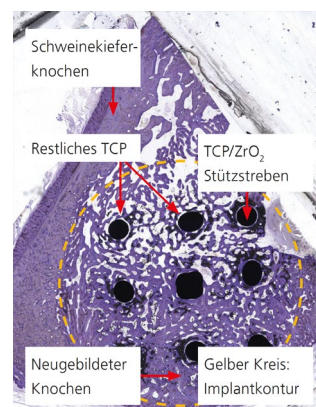


Bild 2: Abbau des künstlichen Implantats und Knochenneueformierung in der Defektstelle.

© Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Mit diesen hervorragenden biokompatiblen Eigenschaften werden die Knochenersatzmaterialien technisch weiterentwickelt, so dass die natürliche Kraftverteilung im jeweiligen Knochen berücksichtigt und der Biomechanik mehr Rechnung getragen wird. Kau- und Muskelkräfte spielen eine große Rolle bei den immerwährenden Auf- und Abbauprozessen von Knochengewebe. Ebenfalls erfolgreich hergestellt und *in vitro* & *in vivo* evaluiert, wurden auch auf Schweinekiefer angepasste, größere Hybrid-Knochen (ca. 50 x 50 x 20 mm<sup>3</sup>). Kürzlich gelang es schließlich, humane personalisierte Kieferknochen herzustellen, mit denen ein potenzieller Einsatz im Patienten in Reichweite ist (Bild 1).





Figure 1: Human artificial jawbone demonstrator.

Bone defects in the craniofacial region are often associated with esthetic and functional impairments. Until now, autologous bone grafts, e.g. from the fibula or the pelvic bone, have been used for reconstruction. However, these offer only an inadequate reproduction of the complex anatomy of the facial skull.

## New approach for bone regeneration

The “Hybrid-Bone” project (funding code: 03VP07633) aims to develop personalizable and precisely fitting, mechanically stable bone substitute materials. The combination with growth factors in the degradable part of a hybrid scaffold also stimulates programmable bone regeneration. The hybrid bone consists of additively manufactured, load-bearing support structures filled and surrounded with porous foam. The foam serves as a biodegradable lead structure for cell ingrowth.

## Promising material combinations

The bioceramic materials used are degradable tricalcium phosphate (TCP) and bioinert zirconia. The CerAM VPP (Ceramic Additive Manufacturing Vat Photopolymerization) process was selected for additive manufacturing and fabrication of the pressure-loadable support structures from a TCP-ZrO<sub>2</sub> composite material. Specifically constructed holes were provided for subsequent screw fixation in the bone (implant size 20 x 12 mm; H x Ø). The ceramic foam was prepared from TCP via the so-called Freeze-Foaming process.

Such a TCP Freeze Foam has open and interconnected pores. This allows it to be degraded by the body and at the same time cause new bone formation at the same location.

Good biocompatibility has been demonstrated on the hybrid test scaffolds based on in-vitro analysis: gene expression data of the primary osteoblasts, cultured on different materials, show when compared to the reference (Bio-Oss® Spongiosa Blocks, Geistlich Pharma AG) that the osteogenic markers Runx2 and COL1A1 are expressed equivalent to the reference.

Results of the first in-vivo test showed that the artificial porous scaffold was degraded within only three months, and autologous bone was newly formed at the same location (figure 2).

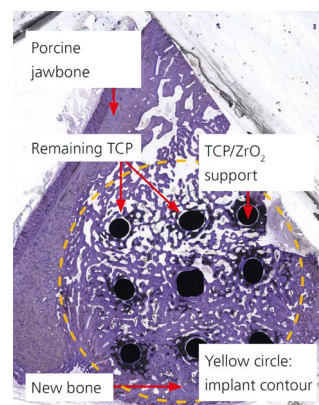


Figure 2: Degradation of the artificial implant and new bone formation in the defect site.

© University Hospital Schleswig-Holstein

With these excellent biocompatible properties, bone graft substitutes are undergoing further technical development so that the natural distribution of forces in the respective bone is taken into account and more account is given to biomechanics. Masticatory and muscular forces play a major role in the perpetual formation and degradation of bone tissue. Larger hybrid bones were adapted to porcine jaws (approx. 50 x 50 x 20 mm<sup>3</sup>) and also successfully evaluated *in vitro* and *in vivo*. With recently manufactured human personalized jawbones the potential use in patients is in reach (figure 1).

