

Generative Fertigung – Materialien und Verfahren für die Medizintechnik

1. Generative Fertigung

- Aufbau: Bottom-Up
- Material auf Träger -> Weiterverarbeitung der Schicht/ Aushärtung -> Material auf Träger ...
- **Layer-by-Layer**

1.1 Verfahren

3D Printing:

1. 3D-Daten-Aquirierung (CAD, Tomographie, ...)
2. Datenverarbeitung (Slicing, Surface Triangulation, ...) -> Modell
3. Fertigung (Layer-by-Layer) -> physikalisches Modell
 - **Laserbasierte Vernetzung von photosensitiven Harzen**
 - **Drucken und Aushärten von photosensitiven Harzen**
 - **Polymerextrusion**
 - **Schmelzen/Sintern und Aushärten von Pulvern**

Verwendung: Standardimplantate und individuelle Implantate

- **Modelle:** konkrete Behandlungsmodelle (OP-Training)
- **Prothesen:** z.B. Teile des Hüftgelenks; anstatt Standardimplantate -> angepasst, individuell
- **Operationshilfen:** angepasste Werkzeuge/ Schablonen
- **Orthesen:** durch Lasersintern von Kunststoff
- **Kronen**
- **Knochenersatz**

1.2 Materialien

Polyjet: druckbar, photosensitive Harze -> Zahnimplantate, Operationshilfen

FDM: Thermoplaste -> Verpackungen (Essen, Medikamente), Fertigung medizintechnischer Geräte

STL, DLP: druckbar, photosensitive Acrylate -> Operationshilfen

Multijet (+STL): druckbar, photosensitive Harze -> Zahntechnik, orthopädische Hilfsmittel

2. Biofabrikation

Ziel: druckbare und vernetzbare Biomoleküle, Beschichtungen und Zellkultivierung.

Durch: chemische Modifikationen der Biomoleküle, Biofunktionalisierung von Kunststoffoberflächen und Endothelzellenkultivierung in Bioreaktoren

Allg.: Biokompatibilität -> Biofunktionalität -> Endothelialisierung

Testsysteme: auf Zellbasis für Versuche geeignet (ethisch besser als Tierversuche)

Implantate/Transplantate: auf Polymerbasis (Elastomere) -> bessere Elastizität, Durchmesser, Bio- und Blutkompatibilität

Bioprinting:

- **Laserbasiert: 2-Photonen-Polymerisation** -> μm Objekte
- **Drop-on-Demand-ink-jet: Wärmebasierter oder piezoelektrischer Tintendrucker** -> μm -cm Objekte
- **Extrusion (Pressen)/Dispensing (Extrusion): Bioaufzeichnung** -> mehrere cm Objekte

2.1 Blutgefäße

- Im Körper -> alle 2 μm ein Blutgefäß
➔ Aufbau künstlicher Gewebe nur mit künstlichen Blutgefäßen realisierbar
- Künstliche Gefäße müssen mit Endothelzellen ausgekleidet werden (realitätsnah)
- Scaffold aufbauen (Grundgerüst), dann Zellen ansiedeln (oder beides gleichzeitig)
- Bereiche von cm- μm sind erforderlich -> alles was kleiner ist, soll der Körper durch Angiogenese selbst machen

Modellierung: durch Algorithmen

Strömungseigenschaften: Suspension und Verklumpung muss vermieden werden

Methodik:

- Material durch Druckverfahren auftragen -> schnelles Fertigungsverfahren für große Bereiche
- 2-Photonen-Polymerisation: Energie für Polymerisation (Aushärtung des Harzes) durch 2 aufeinandertreffende Photonen -> höhere Auflösung (1 Voxel)
- Kombination von UV-Härtung (Stammgefäß) und Laser-Härtung (Verzweigung)
➔ **Kombination Inkjet-Printing und MPP-Printing (Multiphotonpolymerisation)**
- TPP: Mikrostrukturierung von Proteinen, Protein-Polymerkomplexen und Harzen

Materialvoraussetzungen: Photoinitiator, Aushärtungsbeständigkeit, Viskosität, Oberflächenspannung, Biokompatibilität, mechanische Festigkeiten (E-Modul)

E-Modul Blutgefäß echt: 1 MPa ($\sigma=1$)

E-Modul Blutgefäß künstlich: < 30 MPa ($\sigma=1$)

2.2 Knorpel

- Einfacher als Blutgefäß, da nicht blutdurchflossen
- Nicht regenerierbar -> 5 Mill. Deutsche haben Arthrose, jeder über 60 leidet an Knorpelschaden

Bioink: weist Viskosität auf (gallertartig), Verbundkompatibilität, Zellkompatibilität

Bioink + 3D Hydrogelmatrix = aus ECM abgeleitetes Biopolymer (bionachahmende Matrix)

- ➔ **Gelatinebasierendes Bioink** -> fast ideales Bioink (wasserlöslich, günstig, ähnelt sehr Kollagen)

Druckbare und vernetzbare Biomoleküle:

- Synthetische Veränderung der Gelatine (Polypeptide) durch Chondroitinsulfate (Polysaccharide)
 - ➔ Hybridmaterialien: natürliche Biomaterialien + synthetisierte Materialien

Bioink-Matrizes:

- Eigenschaften: Hydrogel, Aufquellen, Speichermodus
- 2D in vitro Kultur -> undifferenzierte Chondrozyten
- Optimierung der Matrixkomposition -> Rekultivierung des Phänotypen
- Viskositätskontrolle: Biopolymermodifikation

Druckverfahren:

- Drop-on-demand-inkjet-Printing -> piezoelektrisch
- Dispensing -> Layer-by-Layer-Aufschichtung von Chondrozyten
 - ➔ Zell- und Matrixdruck (z.B. Nasenrekonstruktion)

Konstruktion des Knorpels:

- Knorpel am Knochen -> vertikal
- Knorpel in der Mitte -> tangential

2.3 Endothelialisierung

Ziel: Auskleidung des synthetischen Gefäßes mit Endothel

Durch Chemische Oberflächenmodifikation:

- Synthetisierte Biopolymere -> Vernetzung zu Polymeroberfläche -> Anheftung von Ankermolekülen -> Blutkompatibilität ↑ und Zellanhaftung ↑
 - ➔ Synthetische Polymere = Vermittler -> Endothelzellen setzen sich ab

3. Roadmap Bioprinting

1988: Inkjet-Printing von Biomolekülen

2004: Inkjet-Printing von Säugerzellen

2005: Zell- und Matrixherstellung durch Inkjet

In 5 Jahren: Zellfreie biologische Implantate

In 10 Jahren: Zellfreie biologische Implantate klinisch angewandt

In 20 Jahren: Zellbasierte Implantate, Gewebekultivierung

Bis dorthin:

- Annahme des Marktes steigt

- Sicherheit und Zulassung noch nicht klar
- Technischer und naturwissenschaftlicher Fortschritt ist erforderlich