

Dr. Daniel Mijaljica

3D-Bioprinting – Die Zukunft der medizinischen Prothetik

Was einst als Zukunftsvision in Science-Fiction Romanen präsentiert wurde, ist in der Gegenwart angekommen: Nachdem der 3D-Druck als Herstellungsverfahren bereits seit einiger Zeit in verschiedenen Bereichen wie der Raumfahrt, der Architektur oder dem Industriedesign vermehrt Anwendung gefunden hat, hat er nun auch Einzug in die Biologie und Medizin gehalten [1,2]. Aufgrund der Möglichkeit, komplexe Objekte in grosser Stückzahl innerhalb von 24 Stunden herzustellen, erlebte der 3D-Druck jüngst ein exponentielles, ja explosives Wachstum [3]. So ergab eine Recherche auf den Wissenschaftspublikationsplattformen „ISI Web of Science“ und „Google Scholar“, dass auch die Anzahl der Publikationen zu den Themen „3D bioprinting“, „cell printing“ oder „organ printing“ seit 2010 um ein Vielfaches zugenommen hat. Das Interesse der Industrie und Ingenieurwissenschaft an den neuen Produktionstechniken gründet auf der deutlich verbesserten Kosten-Nutzen-Relation im Vergleich zu den herkömmlichen industriellen Fertigungstechniken.

Der spezifische Anwendungsbereich des 3D-Drucks, bei dem biologische Strukturen (z.B. des menschlichen Körpers) mit Hilfe von Biomaterial nachgebildet werden, beginnt sich unter dem Namen des „**3D-Bioprinting (3DBP)**“ immer weiter zu etablieren. Beim Bioprinting werden mit Hilfe biokompatibler Materialien hochgradig komplexe Strukturen synthetisiert, die wie lebendes Gewebe in den menschlichen Körper implantiert werden können. Die Prozesse des 3DBP spielen bei den Kerntechnologien der **Trimed Technology AG** eine entscheidende Rolle – sowohl bei der unter dem Terminus „**Tissue Engineering (TE)**“ firmierenden Synthetisierung von menschlichem Gewebe als auch bei dem „**Bone-Tissue Engineering (BTE)**“ genannten Verfahren der Herstellung von Knochenmaterial.

Das Tissue Engineering wurde als interdisziplinäres Fachgebiet in den 1980er-Jahren mit dem Ziel begründet, künstliche Substitute für menschliches Gewebe durch eine Verschränkung der Verfahren der klassischen Ingenieurtechnologie mit denen der Biomedizin herzustellen [4]. Diese künstlich produzierten lebenden Gewebestrukturen fungieren als Transplantate für krankhaft verändertes Gewebe oder durch Krankheit oder Unfall in Mitleidenschaft gezogene Organe [5].

Aufgrund der hohen Anzahl von Trauma- und Polytraumapatienten in der Orthopädie und Chirurgie des klinischen Alltags ist vor allem das Bone-Tissue Engineering von besonderem Interesse für den Bereich der Bio-Prothetik. Da die meisten Polytraumata bei Patienten im jüngeren bis mittleren arbeitsfähigen Alter vorkommen, sind auch die ökonomischen und sozialen Auswirkungen in diesem Bereich von gesellschaftlicher Bedeutung. Man kann also zusammenfassen, dass der Bedarf an sogenanntem osteoplastischen Material (Knochenersatzmaterial) für die Orthopädie, Chirurgie und Unfallchirurgie in der heutigen Zeit enorm ist.

Bei dem von der **Trimed Technology AG** angewandten Verfahren des Bone-Tissue Engineering werden Biomaterialien, osteogene Zellen (die der Biomasse während des Druckvorgangs hinzugefügt werden können) und Wachstumsfaktoren (sogenannte Osteoblasten, die für die Knochenbildung verantwortlich sind) kombiniert, um dem orthopädischen Chirurg einen möglichst anpassungsfähigen, individuell auf die jeweiligen Bedürfnisse des Patienten zugeschnittenen und innerhalb kürzester Zeit hergestellten Knochenersatz bereitzustellen zu können [6]. Es sind eben jene Herausforderungen des chirurgischen Alltags – die Einsatzflexibilität, die Mobilität, die Gewährleistung einer sterilen Umgebung – die uns bei der Entwicklung des 3D-Druckers für Biomaterial angetrieben haben.

Die fünf Phasen des Heilungsprozesses im Konzept des Bone Tissue Engineering

Der Heilungsprozess durchläuft in dem Konzept des BTE von dem Moment der Verletzung bis zur vollständigen Genesung verschiedene Phasen:

In der **ersten Phase** werden dem Patienten im sogenannten Autograft mit Hilfe verschiedener Biopsieverfahren lebende Knochenzellen entnommen und in vitro weiter kultiviert. Gleichzeitig wird künstliche Knochenmatrix als Zellträger bzw. Gerüst für die später zu injizierenden Zellen hergestellt. Das Knochengerüst nun wird in einem 3D-Druckverfahren nach zuvor durch präoperative Diagnostiken wie Röntgen, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie erstellten exakten Vorlagen synthetisiert [7].

In der **zweiten Phase** werden die in vitro kultivierten lebenden Zellen des Patienten in die Knochenmatrix injiziert, um die spätere Regeneration und Bildung eines neuen körpereigenen Knochengewebes zu gewährleisten.

Die **dritte Phase** umfasst die chirurgisch-operative Implantation des individuell hergestellten Zellgerüsts.

Die **vierte Phase** findet im operierten Körperteil des Patienten statt. Die Osteoblasten beginnen, sich zu teilen und zu vermehren, und nutzen dabei den künstlichen Knochen als Gerüst. Sie durchdringen diesen Zellträger nach und nach, sodass sich nach dem rückstandslosen Abbauen des organischen Kunststoffes ein körpereigener Knochen herausbildet.

In der **fünften Phase** wird das neu gebildete Knochengewebe mit Hilfe mechanischer und biomechanischer Stimuli sowie durch motorische Aktivität in der Physiotherapie gestärkt. Das künstliche Knochenmaterial im Körper des Patienten ist zu diesem Zeitpunkt bereits vollständig resorbiert, sodass ein starker eigener Knochen entstehen konnte. Für den Patienten bedeutet dies, dass er in seiner motorischen Fähigkeit keinerlei Einschränkung erlebt [8,9].

Die **Trimed Technology AG** stellt sicher, dass die ersten beiden Phasen dieses beschriebenen Prozesses reibungslos ablaufen und begleitet ebenso die dritte Phase in enger Zusammenarbeit mit dem operierenden Chirurgen.

Der Trimed 3D-Drucker für Biomaterial

Das künstliche Biomaterial, das zur Herstellung des Knochengerüsts verwendet wird, kann sich aus unterschiedlichsten Materialien zusammensetzen. Alle Materialien – ob Metalle, Titan, verschiedene Metalllegierungen, Bioglas, Biokeramiken, Polymere oder genuine Biomaterialien wie Hydrogele – erfordern eine jeweils eigene Drucktechnik. Um die Anforderungen an das 3D-Bioprinting zu erfüllen, müssen die Materialien über bestimmte Eigenschaften verfügen: Wie bei allen Implantaten gehören dazu mechanische Eigenschaften wie die der Belastbarkeit, Eigenschaften der Biokompatibilität (Sterilität, chemische und biologische Inertheit oder auszuschliessende Allergenität) und Eigenschaften der biologischen Abbaubarkeit. Die von der **Trimed Technology AG** produzierten Knochentransplantate verfügen wie körpereigene Knochen über eine poröse Struktur, um einerseits eine Ansiedlung von Knochenzellen und andererseits auch eine Verstärkung mittels verschraubter Titanstäbe zu ermöglichen.

Der **Trimed** 3D-Drucker für Biomaterial ist in der Lage, individuell angefertigte, millimetergenaue Knochenreplikationen zu produzieren, und verwendet dabei als weltweit erster 3D-Drucker ein speziell entwickeltes System mit einem Druckkopf, der in sechs Achsen frei und hochpräzise im Raum beweg- und schwenkbar ist. Der Druckprozess verläuft dadurch anders als bei den bisherigen Systemen, bei denen das herzustellende Objekt in drei Achsen synthetisiert wird, genuin dreidimensional und damit hochgradig exakt.

Der entscheidende Vorteil des patentierten sechsachsigen Seilsystems liegt in der Optimierung der reibungslosen Abläufe innerhalb der Chirurgie: Nachdem ein Druckvorgang abgeschlossen wurde, lässt sich das System anders als die mit deutlich mehr mechanischen Teilen arbeitenden herkömmlichen 3D-Drucker leicht demontieren und zusammen mit dem übrigen Operationsbesteck in den bereits in den chirurgischen Abteilungen existierenden Desinfektionsanlagen sterilisieren, sodass für den nächsten Druckprozess eine vollkommen keimfreie Apparatur zur Verfügung steht. Ein Hauptziel der Entwicklungsarbeit war es, das Gerät möglichst nah an die natürliche Umgebung des praktizierenden Chirurgen heranzubringen. Der **Trimed** 3D-Drucker für Biomaterial garantiert so auf verschiedenen Ebenen effektivere und damit auch kostengünstigere Prozesse, als sie im bisherigen klinischen Alltag der Fall waren – von der im Vergleich zum klassischen Titan-Implantat kostengünstigeren Herstellung über den Wegfall der Transportwege bis hin zur besseren Handhabung im Operationssaal.

Die Zukunft der Implantologie und des Bioprintings hat bereits begonnen – und dies ist erst der Anfang...

LITERATUR

- [1] Kroll E, Artzi D. Enhancing aerospace engineering – students learning with 3D printing wind-tunnel models. *Rapid Prototyp J* 2011; 17(5): 393-402.
- [2] He Y, Xue G-H, Fu J-Z. Fabrication of low cost soft tissue prostheses with desktop 3D printer. *Sci Rep* 2014; 4.
- [3] Dababneh AB, Ozbolat IT. Bioprinting technology: a current state-of-the-art review. *JMnauf Sci Eng* 2014; 136(6). 061016.
- [4] Basu B, Katti D, Kumar A. *Advanced Biomaterials: Fundamentals, Processing and Applications*. The American Ceramic Society: Westerville, OH, USA 2010.
- [5] Partridge K, Yang X, Clarke N M, Okubo Y, Bessho K, Sebald W, Howdle S M, Shakesheff K M, Oreffo R O. Adenoviral BMP2 gene transfer in mesenchymal stem cells: In vitro and in vivo bone formation on biodegradable polymer scaffolds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 292: 141-152.
- [6] Tang D, Tare R S, Yang L Y, Williams D F, Ou K L, Oreffo R O. Biofabrication of bone tissue: Approaches, challenges and translation for bone regeneration. *Biomaterials* 2016; 83: 363-382.
- [7] Mitra J, Tripathi G, Sharma A, Basu B. Scaffolds for bone tissue engineering: Role of surface patterning on osteoblast response. *RSC Adv.* 2013; 3: 11073-11094.
- [8] Kumar A, Mandal S, Barui S, Vasireddi R, Gbureck U, Gelinsky M, Basu B. Low temperature additive manufacturing of three dimensional scaffolds for bone-tissue engineering applications: Processing related challenges and property assessment. *Mater Sci. Eng. R* 2016; 103: 1-39.
- [9] Tong W, Suihai Y, Dengkai C, Yanen W. *Materials* 2017;10: 1187; doi: 10.3390/ma1010187.
- [10] Shaunak S, Dhinsa B, Khan W S. The Role of 3D Modelling and Printing in Orthopaedic Tissue Engineering: A Review of the Current Literature. *Current Stem Cell Research and Therapy*. University of Cambridge Apollo 2016. [11] <https://doi.org/10.2174/1574888X11666160429122238>.