

**Aus der Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. Dr. A. Kübler**

**Modellversuch zur Rekonstruktion kranio-maxillofazialer Defekte
mittels individueller 3D-pulverdruckgefertigter
Calciumphosphatimplantate**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Jan Rödiger
aus Würzburg**

Würzburg, Mai 2015

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. Uwe Klammert

Korreferent: Prof. Dr. Jürgen Groll

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2015

Der Promovend ist Zahnarzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Knochenaufbau	2
1.2	Knochenersatzmaterialien	4
1.3	Materialkunde	10
1.4	Verfahrenstechniken zur Implantatherstellung.....	12
1.5	DICOM-Format	16
2	Fragestellung.....	17
3	Material und Methoden	18
3.1	Defektsetzung.....	18
3.2	Datenerhebung	19
3.3	Entwicklung der Softwareroutine.....	20
3.3.1	Programm Skull Mirror	20
3.3.2	Berechnungsgrundlagen in Skull Mirror	23
3.3.3	Konvertierung mit Amira	24
3.4	Druckverfahren (3DP).....	26
3.5	Materialprüfungen.....	30
3.5.1	Mechanische Parameter	30
3.5.2	Wärmeleitfähigkeit	34
3.5.3	Porosität.....	34
4	Ergebnisse	35
4.1	Software Skull Mirror	35
4.2	Implantateigenschaften	44
4.3	Materialeigenschaften	46
4.3.1	Mechanische Parameter	46
4.3.2	Porosität.....	48
4.3.3	Wärmeleitfähigkeit	49
5	Diskussion.....	50
5.1	3DP von Calciumphosphaten	50
5.2	Ergebnisse	57
5.3	Klinische Implikationen	62
6	Zusammenfassung	65
7	Literaturverzeichnis	66

Teile dieser Dissertation wurden in folgendem Artikel publiziert:

Klammert U, Gbureck U, Vorndran E, Rödiger J, Meyer-Marcotty P, Kübler AC. 3D powder printed calcium phosphate implants for reconstruction of cranial and maxillofacial defects. J Craniomaxillofac Surg 2010; 38: 565-570

ABBILDUNGEN

ABBILDUNG 1:	AUFBAU EINES 3D-DRUCKERS.	27
ABBILDUNG 2:	PRÜFVORRICHTUNG FÜR DEN SCHRAUBENAUSSREIßVERSUCH (LINKS) UND ZYLINDRISCHER PRÜFKÖRPER MIT ZENTRALER AXIALER BOHRUNG ZUR AUFNAHME DER OSTEOSYNTHESESCHRAUBE (RECHTS).	33
ABBILDUNG 3:	OBERFLÄCHE DER SOFTWARE SKULL MIRROR NACH LADEN DES ORIGINALDATENSATZES.	36
ABBILDUNG 4:	ORIGINALDATENSATZ MIT SPIEGELEBENE (ROT).	38
ABBILDUNG 5:	TRANSFORMIERTER DATENSATZ MIT ANATOMISCH AUSGERICHTETER MEDIANEBENE UND DEFEKTREKONSTRUKTION DURCH MIRROR-IMAGING.	40
ABBILDUNG 6:	TRANSFORMIERTER DATENSATZ MIT ROI (BLAU) UND ERRECHNETEN IMPLANTATENTWURF (RECHTS).	41
ABBILDUNG 7:	NACHBEARBEITUNG DES IMPLANTATDESIGNS MIT LÖSCHFUNKTIONEN.	42
ABBILDUNG 8:	SCHÄDEL MIT EINGESETZTEN OSTEOSYNTHETISCH FIXIERTEN IMPLANTATEN LATERAL (I.) UND FRONTAL (II.).	44
ABBILDUNG 9:	DETAILANSICHT DER FIXIERTEN IMPLANTATVERSORGUNGEN VON JOCHBEIN (I.), KALOTTE (II.), KIEFERWINKEL (III.) UND ORBITARING (IV.).	45

TABELLEN

TABELLE 1:	DRUCKFESTIGKEIT VON MONETIT NACH (3 x 60S IN 20% H ₃ PO ₄ GEHÄRTET).	46
TABELLE 2:	DRUCKFESTIGKEIT VON BRUSCHIT (3 x 60S IN 20% H ₃ PO ₄ GEHÄRTET).	46
TABELLE 3:	BIEGEFESTIGKEIT (VIER-PUNKT) VON MONETIT (3 x 60S IN 20% H ₃ PO ₄ GEHÄRTET).	46
TABELLE 4:	BIEGEFESTIGKEIT (VIER-PUNKT) VON BRUSCHIT (3 x 60S IN 20% H ₃ PO ₄ GEHÄRTET).	46
TABELLE 5:	BIEGEMODUL (VIER-PUNKT) VON MONETIT (3 x 60S IN 20% H ₃ PO ₄ GEHÄRTET).	47
TABELLE 6:	BIEGEMODUL (VIER-PUNKT) VON BRUSCHIT (3 x 60S IN 20% H ₃ PO ₄ GEHÄRTET).	47
TABELLE 7:	AUSREIßKRÄFTE DER MATERIALIEN MIT DEN GEWÄHLTEN SCHRAUBENSYSTEMEN.	47
TABELLE 8:	WÄRMELEITFÄHIGKEITEN VERSCHIEDENER MATERIALIEN.	49

DIAGRAMME

DIAGRAMM 1:	SCHRAUBENAUSSREIßKRÄFTE DER VERSCHIEDENEN MATERIALIEN.	48
-------------	-------------------------------------------------------------	----

Abkürzungen

3DP	3D printing
BMP	bone morphogenetic proteins
bzw.	beziehungsweise
CAD	computer-aided design
CAM	computer-aided manufacturing
CaP	Calciumorthophosphate
CaPC	Calciumphosphatzemente
CT	Computertomographie
DCP	Dicalciumphosphat
DCPD	Dicalciumphosphatdihydrat (Bruskit)
DCPA	Dicalciumphosphatanhydrat (Monetit)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
etc.	et cetera
FDM	fused deposition modeling
H ₃ PO ₄	Phosphorsäure
HA	Hydroxylapatit
KEM	Knochenersatzmaterial
LOM	laminated object manufacturing
<i>M</i>	arithmetisches Mittel
MRT	Magnetresonanztomographie
PEEK	Polyetheretherketon
PLGA	poly(lactic-co-glycolic acid)
PMMA	Polymethylmethacrylat
PSI	patientenspezifische Implantate
ROI	region of interest
<i>SD</i>	Standardabweichung
SL	Stereolithographie
SLS	selective laser sintering
STL	Surface Tessellation Language
TCP	Tricalciumphosphat

1 Einleitung

Erste Versorgungen von Schädeldefekten mit xenogenen Materialien (artfremde Knochen) wurden auf das 17. Jahrhundert datiert und sind nur als dokumentarisch belegter Anfang der Schädelprothetik zu sehen. Aufgrund archäologischer Funde ist davon auszugehen, dass bereits Jahrtausende vor unserer Zeitrechnung knöcherne Defekte mit damals zur Verfügung stehenden Materialien gedeckt wurden. Die Schädeltrepanation ist wahrscheinlich eine der ältesten praktizierten Operationsmethoden und wurde von den Inkas und anderen frühzeitlichen Kulturen bereits mit Erfolg durchgeführt. Damals verfügbare Materialien waren einerseits gehämmerte Metallimplantate, aber auch ungewöhnlichere Materialien wie getränktes Leinen, Mull oder zerkleinerter Flaschenkürbis [1]. Vorreiter der modernen Behandlungskonzepte waren Persönlichkeiten wie Hippocrates und Galen, die den Standard für die kommenden Jahrtausende festgelegt haben. Sicherlich war in dieser Zeit die Verfassung des Patienten wesentlich am Erfolg der Behandlung beteiligt und das Beachten von Grundprinzipien wichtiger als die Materialwahl. Beals und Rekaté stellten auf dem zweiten Kongress der internationalen Gesellschaft für kranio-maxillofaziale Versorgung einen Fall vor, bei dem die Ablösung der frontoorbital gelegenen Dura zur Ausbildung einer intrakraniellen Knochenschicht führte [2]. Weitere einflussreiche Faktoren für die Heilung sind neben der Qualität des Empfängerareals das Alter des Patienten, die Defektgröße, etwaige Wundinfektionen und eine stabile Verankerung des Implantates.

Bis zum heutigen Tag stellen kraniofaziale Defekte eine große Herausforderung in der rekonstruktiven Medizin dar. Die Ursachen dieser Defekte sind vielfältig: Traumata, Schädeltrepanationen zur Therapie zerebrovaskulärer Ereignisse [3, 4], Resektionen pathologischer Gewebe und Operationen zur Therapie angeborener Fehlbildungen [5, 6].

1.1 Knochenaufbau

Mikrostruktur

Der Knochen ist nach den Zahnhartsubstanzen das zweithärteste Gewebe des Menschen. Er ist in der Lage, sich an verändernde Belastungen anzupassen und diese zu kompensieren. Durch seinen komplexen Aufbau ist er außerordentlich belastbar und zugleich sehr leicht. Diese Eigenschaften verdankt der Knochen Kollagenfibrillen, die in einer Mineralmatrix eingelagert sind. Das Kollagen sorgt für Elastizität bzw. hohe Zug- und Biegefestigkeiten, während die mineralische Phase hohe Kompressionsfestigkeiten gewährleistet. Die Mineralmatrix besteht vorwiegend aus Salzen wie Hydroxylapatit (HA) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, Calciumphosphat, Calciumcarbonat und weiteren anorganischen Verbindungen mit Kalium, Natrium, Chlor und Fluor [7]. Insgesamt setzt sich diese extrazelluläre Knochenmatrix zu 20% aus organischen, 60-70% anorganischen Bestandteilen und 10% Wasser zusammen. In diese Matrix sind zelluläre Anteile (Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten) eingelagert, welche für die Homöostase des Knochengewebes verantwortlich sind [8].

Makrostruktur

Aufgrund der Funktion und der sich daraus ableitenden Organisationsstruktur kann Knochen in Geflecht- und Lamellenknochen differenziert werden. Geflechtknochen zeichnet sich durch das Vorliegen der Kollagenfasern in Bündelstruktur aus. Dieser wird auch als Faserknochen bezeichnet und ist charakteristischer Bestandteil bei der Frakturheilung und als Vorgängergewebe bei der Osteogenese. Aus undifferenziertem Geflechtknochen geht als differenziertes Gewebe Lamellenknochen hervor. Dieser besteht aus zwiebelschalenartig geschichteten mineralisierten Kollagenfaserringen (Osteone), welche durch die Anordnung parallel zur Hauptkraftrichtung hohe Belastbarkeiten gewährleisten. Die Zwischenräume der aneinander grenzenden Osteone sind mit Schaltlamellen versehen, die als Zwischenprodukte ständig ablaufender Umbauvorgänge im Knochen verbleiben. Für den knöchernen Gewebsumsatz sind differenzierte Mesenchymalzellen zuständig: Osteoblasten (Knochenbildung, Sezernierung von Osteoid), Osteoklasten (Knochenabbau) und Osteozyten (vollständig von mineralisierter Knochensubstanz

umgeben, Funktion teilweise unklar) [9]. Lamellenknochen kann ferner in eine kortikale und spongiöse Form unterteilt werden. Kortikaler Knochen bildet die äußere kompakte Hülle eines jeden Knochens. Davon umschlossen ist die Spongiosa, die schwammartig in Trabekeln organisiert ist. Auch diese unterliegen einem ständigen Umbau, um auf sich verändernde Belastung mit angepasster Ausrichtung (Trajektorien) zu reagieren (Wolff'sches Transformationsgesetz) [10]. Innerhalb der verbundenen Porenstruktur der Spongiosa befindet sich das Knochenmark, das für den Stoffwechsel und die Hämatopoese zuständig ist. Aufgrund seiner chemischen Zusammensetzung aus Calcium und Phosphat als Hauptbestandteile kommt Knochen eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Mineralstoffwechsels zu. Mechanisch dient Knochen vor allem dem Schutz von Weichgeweben und Organen sowie der Realisierung komplexer Bewegungsabläufe in seiner Eigenschaft als Muskelansatzpunkt innerhalb des Stütz- und Bewegungsapparates. Hierzu verfügt Knochen über folgende mechanische Eigenschaften [11]:

- Druckfestigkeit 133-255MPa
- Biegefestigkeit 35-283MPa
- Elastizitätsmodul 5-23GPa

1.2 Knochenersatzmaterialien

Knochengewebe verfügt grundsätzlich über das Potential zur Selbstregeneration. Ob ein Defekt jedoch regeneriert, hängt von Faktoren wie Ausdehnung, Defektregion, regeneratives Potential der Nachbargewebe (Dura, Periost) und weiteren Faktoren ab. Das Ausbleiben einer primären oder sekundären (Kallusbildung) Regeneration führt zu einem bleibenden Knochendefizit, meist mit Auffüllung durch Weichgewebe.

Heutzutage steht ein breites Spektrum an körpereigenen Transplantaten oder körperfremden Materialien für die Rekonstruktion verlorengangener Knochenstrukturen zur Verfügung. Materialien zum Knochenersatz lassen sich hinsichtlich ihres Verhaltens im Körper in „bone regeneration materials“ oder „bone replacement materials“ einteilen. Erstere nutzen das Regenerationspotential der Empfängerregion, indem sie degradiert und gleichzeitig durch Knochengewebe ersetzt werden. Voraussetzung ist jedoch das Vorhandensein eines ausreichend ersatzstarken Lagergewebes. Weiterhin verfügen diese Materialien meist über geringe mechanische Festigkeiten, was ihren Einsatz auf nichtkraftbelastete Defekte beschränkt. „Bone replacement materials“ sind Materialien, die dauerhaft Knochendefekte überbrücken und somit langfristig im Körper verbleiben sollen. Hierfür kommen meist allogene Materialien zum Einsatz, die einerseits über gute mechanische Festigkeiten verfügen (z. B. metallische Implantate), andererseits jedoch zeitlebens Komplikationen wie Fremdkörperreaktionen oder Infektionen hervorrufen können.

Die Anforderungen an Knochenersatzmaterialien (KEM) orientieren sich am Vorbild des menschlichen Knochens und dessen spezifischer Funktion. Je nach Körperregion können dies sein [12]:

- Platzhalterfunktion
- Leitschiene für die Knochenbildung
- Gewebstützfunktion
- Funktion als Trägermaterial (Scaffold)
- Lasttragende oder nicht Lasttragende Struktur

Dabei sollten regenerative KEM über folgende Eigenschaften verfügen [11]:

- Biokompatibilität
- Osteogenese
- Osteoinduktivität
- Osteokonduktivität
- Geeignete Porosität
- Ausreichende mechanische Stabilität bzw. Dimensionsstabilität
- (gesteuerte) Degradierbarkeit
- einfache Formmodifizierung / Formbarkeit
- Sterilität / infektiologische Unbedenklichkeit
- artefaktfreie Röntgendiagnostik
- Wirtschaftlichkeit
- Unbegrenzte Verfügbarkeit

Moderne Materialien können inzwischen viele der genannten Anforderungen erfüllen. Grundvoraussetzung für den Einsatz eines Fremdmaterials im Körper ist jedoch dessen Biokompatibilität. Als biokompatibel gilt ein Material, wenn keine Fremdkörperreaktionen (gegebenenfalls Abstoßungsreaktionen) erfolgen und die Funktion des Organismus nicht beeinträchtigt wird. Unerwünschte Interaktionen zwischen Empfängerorganismus und Fremdmaterial können sein: akute und chronische Entzündungen, Ausbildung von Granulationsgewebe bis zu bindegewebigen Umkapselungen [13], Intoxikationserscheinungen und Korrosion [14]. Auch wenn ein Material als biokompatibel gilt, sind die Interaktionen mit dem umgebenden Gewebe vielfältig. Diesbezüglich kann zwischen bioinerten, biotoleranten, bioaktiven und bioresorbierbaren Materialien unterschieden werden [15]. Bioinerte Materialien integrieren sich in Form einer Kontakt-Osteogenese (z. B. Titan, Zirkonoxid) und sind damit auf das osteogenetische Potential des angrenzenden Gewebes angewiesen. Ein langzeitstabiles Implantat mit bindegewebiger Umkapselung an den Implantatgrenzen bezeichnet man als biotolerant (z. B. Polymethylmethacrylat [PMMA], Polyetheretherketon [PEEK]), eine direkte Verbindung mit Knochengewebe besteht dabei nicht. Bioaktive Materialien stimulieren das Einwachsen umgebenden Knochens (Osteokonduktion) und fungieren dabei als „Leitschiene“ (z. B. HA). An der Grenzfläche bildet sich eine natürliche Apatitschicht aus, welche zur chemischen

Verbindung von Implantat und Knochen führt (Verbundosteogenese) [12]. Zu den bioresorbierbaren Materialien zählen alle KEM tierischen oder humanen Ursprungs sowie ein Teil der alloplastischen Materialien.

Hinsichtlich ihrer Herkunft kann die Unterteilung der KEM in autolog (körpereigen), allog (artgleich), xenogen (artfremd) und alloplastisch (synthetisch) erfolgen. Alloplastische Materialien bergen ein großes Potential aufgrund ihrer unbegrenzten Verfügbarkeit, definierten Zusammensetzung, konstanten Materialeigenschaften sowie biologischen bzw. immunologischen Unbedenklichkeit [16, 17].

Ein wichtiger Aspekt bei der Wahl eines geeigneten KEM ist die mechanische Belastung im Empfängerareal. Lasttragende Defekte (z. B. Hüftgelenkersatz, Überbrückung eines Unterkiefer-Kontinuitätsdefektes) lassen sich nur mittels druck- und biegestabiler Materialien (meist Metalle wie z. B. Titan) wiederherstellen [18]. Für die Rekonstruktion sogenannter nichtlasttragender Defekte kommen auch Materialien geringerer Festigkeit, wie beispielsweise Calciumphosphate, infrage. Diese müssen dem Gewebedruck sowie temporären Kräften durch Wundkontraktion oder postoperativen Flüssigkeitsansammlungen standhalten [19]. Das Auftreten von postoperativen Komplikationen konnte in einer klinischen Langzeitstudie auch auf die Materialwahl zurückgeführt werden (verglichen wurden PMMA, HA und autologe Transplantate) [20]. Daher ergeben sich je nach Lage und Art des Defekts auch individuelle Indikationen für die Materialwahl.

Bis heute ist autologer Knochen der „Gold-Standard“ bei Defektrekonstruktionen, weil Fremdkörperreaktionen sehr selten sind und eine Heilung entsprechend der physiologischen Regeneration (Restitutio) erfolgt [21]. Autologe Transplantate können in vitale vaskularisierte und nicht vaskularisierte Transplante unterschieden werden, diese unterliegen spezifischen Umbauvorgängen [22]. Alternativ zu den Autografts seien noch die Distractionsosteogenese und die „guided bone regeneration“ (GBR) erwähnt, die ebenfalls zu den autologen Techniken zählen [23, 24]. Eine Metaanalyse von Torres et al. [25] ergab beim Vergleich der autologen Techniken, dass im Vergleich mit der Distraction bzw. der GBR die Knochenaugmentation die geringste Komplikationsrate bezüglich der Augmentation von Alveolarknochen im menschlichen Kiefer aufweist. Ferner zeigte sich in der Studie von Moreira-Gonzalez et al. [20], dass die autologe Knochentransplantation zu den geringsten postoperativen Komplikationen gegenüber der Verwendung von alloplastischen Materialien (PMMA und HA-Zement)

im Bereich der kranioplastischen Chirurgie führte. In der dentoalveolären Chirurgie (Rekonstruktion des Alveolarfortsatzes) sind zudem xenogene (artfremde) sowie allogene (humane) Knochenpräparate weit verbreitet. Bei diesen Präparaten wird ein Restrisiko möglicher immunologischer Reaktionen sowie Infektionen kontrovers diskutiert [26]. Der Wunsch nach Alternativen zum autologen Transplantat ergibt sich aus dessen Nachteilen, vor allem der Komorbidität im Bereich des Transplantatentnahmeareals und der limitierten Verfügbarkeit autologen Knochens [27].

Bisher sind etablierte Materialien zur Rekonstruktion kraniofazialer Defekte vornehmlich nicht resorbierbare alloplastische Implantate aus Metallen (Titan) oder Polymeren (PMMA, PEEK). Obschon der Knochenersatz mit diesen Materialien gute klinische Ergebnisse hinsichtlich Funktion und Ästhetik bietet, gilt das Interesse den „bone regeneration materials“ [28, 29]. Dieses begründet sich in einer großen Varianz der Eigenschaften durch Materialkombinationen (Polymer und Keramiken) und der langfristigen Elimination von Fremdkörpermaterial.

Bone regeneration materials und deren Potential

Degradierbare KEM entspringen den Calciumorthophosphaten (CaP) oder den organischen Polymeren. Seit Anfang der 1980er Jahre werden CaP in der Behandlung von Knochendefekten angewendet und weiterentwickelt. Neben dem bekannten Knochenmineral HA gibt es strukturell ähnliche Mineralien, die aufgrund ihrer thermodynamischen Löslichkeit degradierbar sind. Das Löslichkeitsprodukt und der pH-Stabilitätsbereich des CaP bestimmen dabei das Resorptionsvermögen [14]. Anhand des Herstellungsprozesses kann zwischen der Gruppe der Hochtemperatur- (keramische) und Niedrigtemperatur-CaP (mineralische) unterschieden werden [30]. Erstere entstehen bei Hochtemperaturesinterung und sind Ausgangsprodukte zur Herstellung mineralischer Calciumphosphatzemente (CaPC). In der Defektregion sollen CaP sukzessive resorbiert und durch autologes Knochengewebe ersetzt werden. Der Degradationsprozess erfolgt über chemische (Hydrolyse) oder zelluläre (Osteoklasten, Riesenzellen) Abbauprozesse [31].

Resorbierbare Polymere finden derzeit noch keinen Einsatz als alleiniges KEM, sondern dienen vor allem als medizinische Fixationsmaterialien wie Pins oder Nahtmaterial. Interessant ist jedoch die Degradationskinetik von Copolymeren, welche durch das Kompositionsverhältnis gezielt eingestellt werden kann. Dieses ermöglicht

eine zeitlich gesteuerte Degradation und die Verbesserung der mechanischen Eigenschaften von CaP-Implantaten (z. B. poly(lactic-co-glycolic acid)-Infiltration [PLGA]) [17, 19]. Polymere werden hydrolytisch und daher ungerichtet im ganzen Volumen (Volumendegradation) abgebaut. Nachteilig wirken sich bei der Hydrolyse entstehende saure Abbauprodukte aus, welche zu inflammatorischen Ereignissen oder gar Osteolysen führen können [32]. Zielführend ist der Abbau einer Alloplastik nur dann, wenn möglichst simultan und in gleichem Umfang neuer Knochen gebildet wird. Hierbei werden drei materialabhängige Prozesse unterschieden:

Osteogenese

Dieser Begriff beschreibt „die Bildung eines individuellen Knochens“, welche desmal oder chondral ablaufen kann [9]. Osteogenetische Potenz haben nur Materialien, die differenzierte knochenbildende Zellen beherbergen (autologer Knochen oder Trägerkonstrukte mit vitalen Zellen). Bei Prozessen der Knochenneubildung spricht man von der Osteoneogenese, da diese nichts mit der körperlichen Entwicklung zu tun haben.

Osteokonduktion

Hierunter versteht man das Einwachsen von Knochen aus der direkten Umgebung in ein Konstrukt, welches als Leitschiene fungiert. Wichtige Einflussfaktoren auf die Osteokonduktion eines Implantats sind Porosität, Porengröße, Porenverbindung und Oberflächenbeschaffenheit, aber auch zahlreiche durch den Empfängerorganismus limitierte Rahmenbedingungen [15]. Anzeichen dieses Prozesses sind die Angiogenese (Einsprossung von neuen Blutgefäßen) und die Ausbildung von Havers-Kanälen in der Gewebsformation [33].

Osteoinduktion

Osteoinduktion beschreibt die Einleitung einer Knochenbildung durch aktive Gewebsstimulation über Zytokine (insbesondere „bone morphogenetic proteins“, BMP), welche pluripotente Stammzellen zur osteogenen Differenzierung anregen [34]. Kennzeichen ist die Möglichkeit zur ektopen Knochenbildung, das heißt, das

Vorhandensein von Knochengewebe ist für diesen Prozess nicht erforderlich. Der entsprechende neu gebildete Knochen kann vielmehr auch inmitten von Weichgeweben lokalisiert sein.

CaP wirken rein osteokonduktiv und sind kommerziell als Pulver, Pasten, Granula oder monolithische Blöcke verfügbar [35]. Klinisch gut etabliert ist die Verwendung von pastösen mineralischen CaP-Zementen, deren Anwendung erstmals 1985 durch Brown beschrieben wurde [36]. Diese werden durch Mischung eines keramischen CaP-Pulvers (Dicalciumphosphate [DCP] oder Tetracalciumphosphate) mit einem flüssigen phosphathaltigen Binder in einen formbaren Zustand überführt und präzipitieren binnen Minuten in eine feste Phase. Generell sind CaPC gut resorbierbar, jedoch variieren Resorptionsraten und Festigkeiten mit dem Pulver-Binder-Verhältnis. Je höher der Reaktionsumsatz ist, desto belastbarer und dichter (geringere Porosität) werden die Zemente. Ihr Vorteil ist die Applikationsmöglichkeit in kleine Defekte, wie sie bei Frakturen in der orthopädischen Chirurgie vorkommen. Größere knöcherne Defizite können in dieser Verfahrensweise nicht versorgt werden, da die Fragilität der applizierbaren Zemente recht hoch ist. Präoperative Formverfahren, wie die indirekte Formgebung (Moulding) oder moderne Rapid-Prototyping-Verfahren schließen diese Lücke und machen komplexe Formen für die Defektdeckung realisierbar.

Das Porenvolumen resorbierbarer Materialien sowie der Verbindungsdurchmesser der Poren untereinander wurden als bestimmende Kriterien für die osteokonduktive Potenz eines Materials identifiziert. Ideale osteokonduktive Rahmenbedingungen für die Knochenbildung wurden bei Porengrößen von circa 300µm (Osteone 20-30µm) mit verbundener Porenstruktur gefunden [37]. Weiterhin wird die Resorption durch die spezifische Oberfläche, Kristallinität (Partikelgröße) und Komposition des Materials bestimmt [38]. Im Idealfall sollten Resorptions- und Osteogeneserate gleich schnell sein, um einen kontinuierlichen, schnellen Ersatz von Knochen bei gleichzeitiger Substitution von Ionen (Ca^{2+} , PO_4^{2-}) zu gewährleisten [15]. Axhausen beschrieb diesen Vorgang mit dem Begriff der „creeping substitution“.

1.3 Materialkunde

Tricalciumphosphat (TCP)

Für die Herstellung von biokompatiblen, resorbierbaren und osteokonduktiven CaPC werden vornehmlich α - und β -TCP als Ausgangsstoffe herangezogen. Diese gewinnt man bei einem Sinterungsprozess von Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat bei Temperaturen zwischen 650°C und 1125°C. Die β -Form (Whitlockit) entsteht bei >650°C und die α -Form bei >1125°C. Die stöchiometrisch gleichen Stoffe unterscheiden sich in der Löslichkeit und der Umwandlung zu HA [30]. Sowohl β - als auch α -TCP sind osteokonduktiv, bioresorbierbar und werden durch Phagozytose und Hydrolyse abgebaut [39]. Wenn eine Phasenumwandlung zu HA erfolgt, wird dieses wiederum osteoklastär abgebaut. β -TCP weist hinsichtlich seiner Degradationskinetik eine gute Eignung für knochenregenerative Anwendungen auf.

Dicalciumphosphatdihydrat (DCPD, Brushit)

Das Mineral Brushit entsteht bei der Reaktion von TCP mit Phosphorsäure (H_3PO_4) im sauren Milieu von < 4,2. Im Gegensatz zu HA ist es im physiologischen Bereich bioresorbierbar und natürliche Vorstufe bei der Bildung körpereigenen Knochens [14]. Die Degradation von DCPD erfolgt primär chemisch, wobei eine Umwandlung zu HA den Prozess verzögern kann [40].



Dicalciumphosphatanhydrat (DCPA, Monetit)

Monetit ist die anhydrierte Form von DCPD und entsteht bei Temperaturen über 50°C aus dem Mineral Brushit durch Entzug des Hydratationswassers. Es kann bei einem Autoklavierprozess gewonnen werden, welches als zusätzlichen Vorteil die Sterilisation des Materials vor klinischer Anwendung mitsichbringt. [41] Anhydriert besitzt DCP ein höheres Löslichkeitsprodukt sowie geringere mechanische Belastbarkeiten und kommt physiologisch nicht im menschlichen Körper vor [40].



Hydroxylapatit (HA)

HA hat die Summenformel $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ und kann in Verbindung mit Fluor oder Chlor in weitere Apatitformen übergehen. Es ist mit einem Anteil von 60-70% integraler Bestandteil des menschlichen Knochens [42]. Aufgrund seiner Kristallstruktur ist es mechanisch sehr belastbar, aber schwer resorbierbar. Die hohe Biokompatibilität des Materials sorgt für das breite Anwendungsspektrum [43]. Aufgrund des hohen Löslichkeitsproduktes ist HA im physiologischen Milieu als nicht resorbierbar einzustufen. Hier unterliegt es lediglich einem säurekatalysierten osteoklastären Abbau.

Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)

PLGA ist ein Co-Polymer bestehend aus Polyglycolid und Polylactid. Durch die zweiphasige Zusammensetzung kann bei Veränderung des Mischungsverhältnisses der Polymere die Absorptionszeit im Gewebe zeitlich variiert werden. Der Abbau von PLGA geschieht hydrolytisch und erzeugt eine inflammatorische Reaktion. Ein klassischer Vertreter im klinischen Kontext ist Vicryl, welches als resorbierbares Nahtmaterial Anwendung findet [44]. Die mechanischen Eigenschaften variieren mit der Zusammensetzung.

1.4 Verfahrenstechniken zur Implantatherstellung

In den Zeiten vor der Verfügbarkeit präfabrizierter individueller Implantate wurden Knochenersatzwerkstoffe vor allem intraoperativ im Defekt modelliert und bedurften einer guten Expertise des Chirurgen in der Applikation und Verarbeitung. Mit der Verbesserung der radiologischen Verfahren durch Mehrzeiler-Computertomographien (CT) oder Magnetresonanztomographie-Bildgebungen (MRT) konnten Defekte genauer dargestellt und virtuell reproduziert werden. Die steigende Rechenleistung und rasante Verfügbarkeit von Speichern mit hoher Kapazität ermöglichten eine Manipulation der Daten am Computer (computer-aided design, CAD) und die Verwendung in der Operationsplanung. Multimodale Bildgebung erlaubt mittlerweile das Verschmelzen von MRT-, CT- und PET (Positron-Emissions-Tomographie) Datensätzen, welche minimalinvasivere Resektionen (z. B. Tumorchirurgie) erlauben und notwendige Defektdeckungen präoperativ planbar machen [45]. Diese Möglichkeiten erlauben ebenso die präzise Fertigung patientenspezifischer Implantate (PSI) in direkter oder indirekter (Moulding) Herstellung anhand virtueller Datensätze. Ganze Biomodelle der knöchernen Strukturen können dreidimensional maßstabsgetreu konstruiert werden und machen eine freie Modellierung bei Defekten mit schwieriger virtueller oder intraoperativer Rekonstruktion möglich [46].

Pionier der CAD-CAM Techniken ist das CNC-Fräsen (computerized-numerical-control), die computergesteuerte Kontrolle einer Maschine oder Produktionsanlage. Die Verfahrenstechnik des Fräsens impliziert einen Substanzabtrag von einem Rohling, also ein sogenanntes subtraktives Herstellungsverfahren. Anfänglich wirkten die Formgebungen mit dreiachsigen Geräten sehr grob, aber moderne CNC-Fräsen arbeiten weitaus präziser und haben vor allem durch die Verarbeitung von Titan an Bedeutung gewonnen [47-50]. Auch bei der Verarbeitung des Polymers PEEK kommt dieses ablativ Verfahren zum Einsatz [51]. Nachteilig sind hohe Materialkosten durch subtraktive Fertigung aus einem Materialblock und die lediglich äußere Konturierbarkeit der Werkstücke.

Zur Herstellung formkomplexer Bauteile mit einem weiten materiellen Verarbeitungsspektrum steht heutzutage eine alternative Verfahrenstechnik zur Verfügung, welche unter dem Begriff „Rapid Prototyping“ bekannt ist.

Rapid-Prototyping-Verfahren

Den Grundstein für die Entwicklung des Rapid Prototyping legte die Fertigungsindustrie auf der Suche nach Verfahren zur Reduktion der Produktionszeit und kosteneffektiven Herstellung bei hoher Produktvielfalt [52]. Bei den Rapid-Prototyping-Verfahren werden Objekte nicht durch Materialabtrag erzeugt, sondern Schicht für Schicht (additiv) mit hoher Präzision aufgebaut. Die Fertigungsanlage, welche als Prototyper bezeichnet wird, generiert das Bauteil auf Grundlage eines 3D-Volumendatensatzes, der in Schichten zerlegt worden ist. Zwei relevante Begriffe beschreiben den computergestützten Prozess von der Planung bis zum Produkt:

CAD (computer-aided design)	- Planung und Virtualisierung durch eine Software
CAM (computer-aided manufacturing)	- softwaregesteuerte Fertigung durch eine Maschine

Es existieren verschiedene Rapid-Prototyping-Verfahren, die mit unterschiedlichen Ausgangsprodukten, anderen Schichtungstechniken und einem unterschiedlich hohen Grad beim Fertigungsaufwand arbeiten. Hieraus ergeben sich spezifische Vor- und Nachteile sowie daraus resultierende Anwendungsgebiete. Viele der Verfahren nutzen exotherme Reaktionen für Schichterzeugung und -verbund [53], andere funktionieren bei Umgebungstemperatur. Im medizinischen Bereich ist die Fertigung von anatomischen Modellen zur Operationsplanung und indirekten Implantatherstellung weit verbreitet [54]. Hierdurch lassen sich intraoperativer Aufwand und Operationszeit verringern und gegebenenfalls bessere Ergebnisse erzielen.

3D printing (3DP)

Der 3D-Pulverdruck wurde 1989 erstmalig am Massachusetts Institute of Technology durch die Forschungsgruppe von Sachs et al. [55] beschrieben. Das Prinzip ist die generative Erzeugung von Strukturen in einem der Bauart eines Tintenstrahldruckers ähnelnden Geräts (siehe Abbildung 1). Materialgrundlage stellt ein

Pulverbett dar, welches schichtenweise aufgetragen werden kann. Ein mit Binderlösung gefüllter, in x-y-Ebene beweglicher Druckkopf sorgt für eine präzise Mengenapplikation an Flüssigkeit auf das Pulver, um in einer Abbindereaktion zum Aushärten der gewünschten Struktur zu führen. Fortführend wird der Bauraum abgesenkt und eine neue Schicht an Pulver aufgetragen, um wiederum mit Binderflüssigkeit benetzt zu werden. Das umgebende Pulverbett stabilisiert gleichzeitig das noch unvollständig ausgehärtete Druckobjekt. Somit werden auch Körper mit Hohlräumen oder großen Unterschnitten ohne zusätzliche Stützstrukturen konstruierbar [56]. Die Auflösung des 3DP ist von verschiedenen Faktoren wie der Partikelgröße des Pulvers und der Diffusion des Binders im Pulverbett abhängig und liegt derzeit im Bereich von 200µm [40].

Selective laser sintering (SLS) [53]

1992 stellte die Firma DTM Corporation das SLS-Verfahren erstmals für den kommerziellen Markt vor. Hierbei werden Pulverpartikel bei Hochtemperaturen zu einem Grünkörper verschmolzen (gesintert). Eine CO₂-Lasereinheit sorgt dabei für die gezielte Verbindung der Partikel miteinander. Der Bauraum wird nach jeder fertiggestellten Schicht um eine Schichtdicke abgesenkt. Identisch mit dem 3DP sind das angrenzende Pulverreservoir und die Stützfunktion des Pulvers. Die Präzision dieses Verfahrens ist von der Pulverpartikelgröße und der Dimension des Laserstrahls abhängig und liegt unter 100µm.

Fused deposition modeling (FDM) [53]

FDM ist ein Extrusionsverfahren (Firma Stratasys, 1988), bei dem Thermoplaste (ABS, Polycarbonate, Polyphenylsulfone) oder Wachse erhitzt und durch eine feine, zweidimensional bewegliche Düse ausgegeben werden. Notwendige Stützstrukturen werden automatisiert aus einem zweiten Material gebaut, das aus einer zusätzlichen Düse appliziert wird. Bei Raumtemperatur erstarren die Materialien ohne Überführung in eine veränderte chemische Form. Die Technik erlaubt keine ausgeprägte Detailtreue, was auf die strangartige Applikationsform sowie Schrumpfungerscheinungen bei schneller Abkühlung zurückzuführen ist. Für das Verfahren sprechen die mechanisch

höchst belastbaren Endprodukte, die geringe Nachbearbeitungszeit (einfache Entfernung von Stützstrukturen) und die einfache Bedienung durch Materialkartuschensysteme.

Stereolithographie (SL) [53]

Das verbreitetste und älteste Rapid-Prototyping-Verfahren (3DSystems, 1988) basiert auf einem Ultraviolettlaser, welcher durch die eingebrachte Energie schichtenweise Formen aus einem Photopolymer- oder Epoxidharzbad polymerisiert. Herstellungseinheit ist eine Laser-Scanner-Einheit, mit der die Objektebenen des Gegenstandes bei einem sehr hohen Detaillierungsgrad aus dem Monomerbad polymerisiert werden. Spiegel steuern die genaue Position des Lasers in der x-y-Ebene. Beim Aufbauprozess wird die Materialwanne schichtweise abgesenkt und somit eine neue Materialschicht aufgebracht. Bei dieser primären Umsetzung werden 95% des Objektes polymerisiert, weshalb sich ein Nachhärtungsprozess im UV-Ofen anschließt, um eine möglichst vollständige Polymerisation zu erreichen. Überhängende Bereiche müssen durch Stützstrukturen stabilisiert werden, was eine weitere Nachbearbeitung des Objektes zur Entfernung dieser Strukturen nötig macht. Die Detailtreue wird durch die Polymerisationstiefe limitiert und liegt bei circa 75µm [57].

Laminated object manufacturing (LOM) [53]

Das Schichtlaminatverfahren der Firma Helysis Inc. (Torrance, Kalifornien) basiert auf dem adhäsiven Verbund von Kunststoff-, Metall- oder Cellulosebögen durch einen temperaturaktivierten Binder (Kleber). Die Konturen können durch einen Papierplotter, einen CO₂-Laser oder einen Heizdraht geschnitten werden. Belanglose Anteile werden durch den Laser kreuzschraffiert, um sie einfacher entfernen zu können. Zwischenzeitlich können diese als Stützstruktur fungieren oder aber direkt durch Vakuumbreifer entfernt werden [52]. Das Material kommt hierbei von einer Rolle, es werden nur die ausgeschnittenen Strukturen durch eine Heizrolle miteinander verbunden und die Folienreste auf der Gegenseite wieder aufgerollt. Auch hier wird der Bauprozess über eine fahrbare Plattform schichtweise durchgeführt, die Rolle transportiert dafür die nächste Materiallage. Vorteile dieses Verfahrens sind der geringe Materialpreis sowie die hohe Druckfestigkeit, welche einer aufwendigen Entfernung innerer Strukturen und der richtungsabhängigen Änderung der Belastungsgrenze

gegenüber stehen. Die Auflösung ist abhängig von der Materialstärke und der Kompression bei Laminierung [58].

1.5 DICOM-Format

Seit 1985 sind die Speicherung und der Austausch von bildgebenden Daten in der Medizin standardisiert. 1995 wurde der DICOM-Standard (Digital Imaging and Communications in Medicine) auch in Europa anerkannt und ein herstellerunabhängiger Informationsaustausch medizinisch relevanter Daten umfassend ermöglicht [59]. DICOM-Dateien verfügen über einen Daten-Header, welcher Angaben über die Bildherkunft, Patientendaten, Aufnahmeeinstellungen etc. enthält und den Pixeldaten vorangestellt ist [60]. Die Pixeldaten liegen in hexadezimaler Form vor und können aufgrund der standardisierten Form herausgelesen werden.

2 Fragestellung

Medizinische Anwendungen des 3D-Pulverdruck-Verfahrens liegen derzeit hauptsächlich in der Fertigung präoperativer Operationsplanungsmodelle sowie der indirekten Herstellung PSI über Biomodelle. Bisher gibt es nur wenige Arbeiten, die sich mit der direkten Herstellung von anatomischen Implantaten zum Knochenersatz im 3D-Pulverdruck-Verfahren beschäftigt haben [46, 61].

Ziel dieser Arbeit ist die Etablierung einer Prozesskette zur direkten Herstellung von PSI aus CaPC im 3D-Pulverdruck-Verfahren. Es soll herausgearbeitet werden, mit welchem technischen Aufwand und welcher Präzision die Fertigung individueller Implantate aus DCP-Zementen (Bruschit bzw. Monetit) realisierbar ist. Dafür sollen in einem Modellversuch vier realitätsnahe Schädeldefekte unterschiedlicher Geometrie und Komplexität mit maßgeschneiderten Implantaten versorgt werden. Die Prozesskette umfasst die Defektsetzung, die CT-gestützte Datenerhebung, die Etablierung einer geeigneten Software-Routine zum Implantatdesign (CAD) bis hin zur Fertigung der Implantate (CAM). Am Kadaverschädel sollen die Implantate anschließend auf Ihre Passgenauigkeit untersucht und auf ihre Eignung in Hinblick auf ästhetische und funktionelle Kriterien beurteilt werden. Im Vordergrund steht die Programmierung der Software zur Erstellung der virtuellen Implantatentwürfe.

3 Material und Methoden

3.1 Defektsetzung

Am Anfang der Prozesskette stand ein knöcherner Kadaverschädel (Leihgabe des anatomischen Instituts der Universität Würzburg). In dem Modellversuch sollten klinisch relevante Defekte des Hirn- und Gesichtsschädels realistisch abgebildet werden. Darüber hinaus sollten die zu rekonstruierenden Defekte unterschiedliche Grade an Größe und Komplexität reflektieren. Insgesamt wurden vier verschiedenartige Defekte mit einer wassergekühlten Mikrostichsäge präpariert. Die Resektate wurden für Materialtests und -vergleiche aufbewahrt.

Kontinuitätsdefekte im Bereich des Kieferwinkels resultieren in der Regel durch radikale Resektionen von Tumoren, ausgedehnten Kieferzysten oder Osteonekrosen. Zur Reproduzierbarkeit der Position der Kieferstümpfe wurden vor der Resektion zwei Repositionierungsschlüssel aus Silikon angefertigt. Als zweites folgte die Anlage eines Jochbeindefektes. Derartige Defekte können Folge ausgedehnter Mittelgesichtsverletzungen oder ablativer Tumor Chirurgie sein. Gleiches gilt für den kreierten Orbitaranddefekt, welcher aufgrund von Größe und Geometrie gleichzeitig für die Präzisionskontrolle der Prozesskette dienlich war. Im Bereich des Neurocraniums wurde exemplarisch ein einseitiger Kalottendefekt präpariert. Resektionen von Kalottenanteilen sind bei Trepanierungen zur intrakraniellen Druckentlastung oder für den operativen Zugang zum Gehirn üblich. Entnommene Kalottenresektate können bei postoperativer Replantation nicht immer ausreichend reintegriert werden bzw. entzündlichen Prozessen oder Resorptionen unterliegen. Somit wird eine plastische Rekonstruktion notwendig [62].

3.2 Datenerhebung

Die Datenaquisition erfolgte an der Klinik für Strahlentherapie der Universität Würzburg mit einem 24-Zeiler-Spiral-CT (Siemens, Somatom Sensation Open). Die Erfassung der Daten erfolgte nach folgendem Standardprotokoll [47]:

- Schichtdicke 1mm
- Schichtabstand 1mm
- Vorschub 1mm
- Field of View 250mm
- Filter H70 high
- Pitch Faktor 0,55 (Vorschub [mm] / Rotation [360°])
- Knochenfenster

Vor Scanbeginn erfolgte die Ausrichtung des Schädels mit Hilfe der Kreuzlinien-Laser in der axialen und sagittalen Ebene auf dem fahrbaren Untersuchungstisch. Aufgrund des optischen Fehlers und der Variationen anatomischer Leitstrukturen entspricht dieses lediglich einer groben Ausrichtung. Im nachgeschalteten CAD-Vorgang wurde die Medianlinie virtuell exakt eingestellt.

Ergebnis der Scans waren 512 x 512 x 224 (Anzahl der Pixel in der Dimension z variabel) bildpunktgroße CT-Datensätze, die im DICOM-Format gespeichert wurden. Resultierend aus der Größe der Matrix von 512 (bzw. 224) Pixeln und dem Field of View von 250mm ergibt sich eine Erhebungsgenauigkeit von 0,5mm (0,9mm) pro Pixel. Das eingestellte Knochenfenster vermindert Artefakte durch Eingrenzung des Bereiches der Hounsfield-Skala. Im Rahmen der Datenerhebung erfolgten insgesamt fünf Scans bestehend aus der Ausgangssituation und den vier Defektsituationen.

3.3 Entwicklung der Softwareroutine

Die grundsätzlich einfachste Möglichkeit der Gestaltung eines (virtuellen) Modells bei bilateralen anatomischen Strukturen ist die Spiegelung der gesunden Gegenseite. Die Grenzen dieses als Mirror-Imaging bezeichneten Prinzips sind darin begründet, dass der Defekt die Medianebene nicht überschreiten darf [63]. Dieses war Grundvoraussetzung der Modellvorstellung, da die Umsetzung einer datenbankgespeisten Variante das Sammeln vieler CT-Datensätze mit hohem Zeit- und Kostenaufwand notwendig gemacht hätte [64, 65].

Da die Entwicklung der Software auf der Basis bestehender Module möglicherweise zu Einschränkungen in der Softwareanpassung geführt oder die Kompatibilität mit Rechnerressourcen begrenzt hätte, wurde auf diese im Rahmen der Softwareprogrammierung verzichtet. Als Compiler wurde Visual Basic 6 (Microsoft Corp.) verwendet, welcher sich durch gute Kompatibilität auf älteren Computer- und Betriebssystemen und der Verfügbarkeit einer objektorientierten Umgebung auszeichnet. Von der CAD-Software wird erwartet, die im DICOM-Format gespeicherten CT-Daten auslesen, verarbeiten und wieder abspeichern zu können. Visual Basic stellt eine windowsbasierte Oberfläche mit Steuerungselementen zur Verfügung, welche im Rahmen benutzerspezifischer Vorgaben die Editierung eingespeister Daten ermöglicht. Des Weiteren erlauben Zwischenspeichermatrizen eine Datenmanipulation ohne Änderung des Originaldatensatzes. Werteingaben und -ausgaben sowie das individuelle Einpflegen mathematischer Berechnungen und Algorithmen (z. B. komplexe Rotationsmatrix) sorgen für eine hohe Flexibilität bei der Programmierung. Imageboxen erlauben die optische Darstellung und zielorientierte Datenmanipulation durch Steuerung mit Maus und Tastatur. Zusätzlich konnte die Programmierung in modularer Form unter Erstellung von Prozeduren und Funktionen erfolgen und somit eine Erweiterung bzw. Modifizierung der Software vereinfachen.

3.3.1 Programm Skull Mirror

Ziel der Softwareherstellung war es, die CT-Daten aus den DICOM-Datensätzen zu gewinnen und daraus ein virtuelles Implantat zu entwerfen, welches der Weiterverarbeitung im 3D-Printer zugeführt werden konnte. Augenmerk lag dabei auf der möglichst präzisen Rekonstruktion des Defektareals. Da die Daten im

DICOM-Format vorlagen, waren diese nicht ohne Zwischenverarbeitung lesbar und mussten in eine dreidimensionale Datenmatrix ausgelesen werden. Teile des DICOM-Headers verraten, wie die CT-Schichten aus den *.dcm Dateien zu lesen sind. Beim Lesen der Daten gibt es je nach CT-System unterschiedliche Lesevorgänge (big- und little-endian), deren Unterscheidung selbstständig durch die Software passiert. Nach dem Auslesen der DICOM-File ergibt sich eine temporäre dreidimensionale Datenmatrix, die alle Datenwerte enthält. Aus der Matrix lässt sich eine CT-Bildgebung darstellen und deren Inhalt beliebig bearbeiten. Zudem werden weitere Headerinhalte (serienspezifisch) ausgelesen, für den Benutzer sichtbar gemacht und in Programmalgorithmen verwendet. Durch Anwendung der Hounsfield-Skala ist die Darstellung eines Graustufenbildes aus der Matrix möglich, wobei die Graustufe der Röntgendichte des Gewebes entspricht. Um die betrachtungswürdigen Strukturen im Viewer zu definieren und Ungenauigkeiten aufgrund von Röntgenartefakten zu minimieren, kann eine optische Filterung irrelevanter Datenwerte erfolgen. Über drei Betrachtungsfenster werden koronale, axiale und sagittale Schichten dargestellt. Damit wird eine pseudo-dreidimensionale Orientierung im Datensatz erreicht, die für das weitere Vorgehen wichtig ist. Der Schädel weist zu diesem Zeitpunkt diejenige räumliche Orientierung auf, welche vor der Bildgebung eingestellt worden ist.

Vor Anwendung des Mirror-Imaging müssen die Bildpunkte räumlich umorientiert werden, da das Programm die Bildmitte ($x = 255$) als Spiegelebene verwendet. Bei geringen Winkelabweichungen oder horizontalem Versatz zur anatomischen Medianebene wird die Implantatkonstruktion gar nicht oder unzureichend genau realisiert. Um diese Abweichungen zu korrigieren, muss der Schädel vor weitergehenden Berechnungen zentriert werden. Benutzerseitig muss dafür eine Spiegelebene ausgerichtet werden, die durch drei verschiebbare Punkte definiert wird. Deren Verschiebung kann nur horizontal erfolgen und bewirkt eine räumliche Änderung der Spiegelebene. An dieser kann die defektfreie Seite bereits gespiegelt werden und die Ebenenpunkte so oft verschoben werden, bis die bestmögliche Deckung aller Strukturen erreicht ist. Der Benutzer kann folglich in Echtzeit sehen, welches Ergebnis mit der definierten Spiegelebene in der aktuellen Schicht erreicht wird. Bei zufriedenstellender Deckung durch das Mirror-Imaging kann die Transformation auf alle Schichten des Datensatzes angewendet werden. Durch die Festlegung der Spiegelebene werden nicht nur Drehungen um die y- und z-Achse, sondern auch eine Verschiebung des CT-Datensatzes auf der x-Achse bewirkt. Mathematische Grundlage der

winkelabhängigen Datentransformation ist die Rotationsmatrix. Im Transformationsprozess wird jedem Originalpunkt in der Datenmatrix $P(x, y, z)$ ein neuer Zielpunkt $P'(x', y', z')$ zugewiesen. Die resultierenden Werte und Koordinaten werden wiederum in einer Datenmatrix gespeichert, welche Grundlage der Implantatberechnung ist.

Im transformierten Datensatz muss der Benutzer anschließend die Defektregion (region of interest, ROI) mit einer Box eingrenzen. Irrelevante Strukturen werden ausgeschlossen und zeitaufwendige Berechnungen und Nachbearbeitungen weitestgehend minimiert. Die Box wird mit der Maus über die Defektregion gezogen und der Defekt so präzise wie möglich eingegrenzt. Zur Ermittlung des reinen Implantats werden die Punkte der Defektseite mit denen der Datenseite verglichen und an der Spiegelachse gespiegelt, so dass von dem bereits vorliegenden Wert der gespiegelte Wert betragsmäßig subtrahiert wird (subtraktive Methode). Diese Prozedur erfolgt nur in der eingegrenzten ROI. Im Voraus werden alle Werte, die im Betrachtungsintervall (Hounsfield-Skala) liegen, auf 1000 und alle anderen auf 0 gesetzt, um eine homogene Struktur zu erzeugen. Punkte mit dem Datenwert 0 werden durch ihren kontralateralen Vergleichspunkt aufgefüllt, sofern dieser den Wert 1000 besitzt. Aus dem resultierenden Datensatz (Implantat) rechnet ein selbst programmierter Algorithmus zusätzlich einzeln stehende Bildpunkte automatisch heraus, um Artefakte aufgrund von Kongruenzschwächen nochmals zu reduzieren.

Die Berechnung des Implantats endet schließlich in einer Implantat-Datenmatrix, welche nun aktiv manipuliert bzw. bearbeitet werden kann. Einzelschichten des PSI können nun auf Erfolg geprüft und nachbearbeitet werden, indem Bildpunkte mit einem Lösch-Tool auf den Wert 0 gesetzt werden können, sofern diese nicht der gewünschten Struktur entsprechen. Um die Korrekturen zu erleichtern und Stufen durch Überlappung am Implantatrand zu erkennen, kann der Originaldefekt zum Abgleich eingeblendet werden. Damit sind Fehlstrukturen beinahe eindeutig identifizierbar (siehe auch Abbildung 7).

Nach Abschluss aller Korrekturen ist die Überführung der Implantat-Datenmatrix in das DICOM-Format möglich. Eine DICOM-Datei ist die Grundlage für die Konvertierung in das 3DP konforme STL-Format (Surface Tessellation Language). STL-Files (Beschreibung der Oberfläche durch Dreiecke) sind der Standard für CAD-Programme und konnten mittels der Sharewarelösung Amira® (Visage Imaging) erzeugt werden [66].

3.3.2 Berechnungsgrundlagen in Skull Mirror

Zu Beginn werden alle Daten aus dem DICOM-File in die Datenmatrix (x-, y-, z-Ausdehnung) überführt und sind anhand ihrer Koordinaten eindeutig identifizierbar. Aus der Matrix wird nun schichtenweise in der xy-, yz- oder xz-Ebene gelesen, die Datenwerte als Grauwert interpretiert und als Pixel in den Imageboxen dargestellt. Es werden maximal 256 Grauwertabstufungen unterschieden, wobei 0 schwarz und 255 weiß ist. Die Software hat somit eine CT-Viewer-Funktion, wie sie zum Betrachten von radiologischen Bildgebungen üblich ist. Eine dreidimensionale Darstellung konnte aufgrund der Komplexität der Programmierung nicht unterstützt werden.

Die Zentrierung des Datensatzes vor Spiegelung erspart viel Rechenkapazität, weil andernfalls ressourcenaufwendige Ebenengleichungen angewendet werden müssten, um korrespondierende Datenpunkte zu ermitteln. Durch Ausrichtung der in koronaler Schichtung eingeblendeten Spiegelebene wird ein Versatz auf der x-Achse und die Winkel der Rotation um y- und z-Achse errechnet. Die Winkelwerte werden für die Transformationsberechnungen in der Rotationsmatrix verwendet, welche sich über folgende Formeln errechnet [67]:

$$\begin{aligned} \text{Rotation um die y-Achse:} \quad R_y(\alpha) &= \begin{pmatrix} \cos \alpha & 0 & \sin \alpha \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin \alpha & 0 & \cos \alpha \end{pmatrix} \\ \text{Rotation um die z-Achse:} \quad R_z(\alpha) &= \begin{pmatrix} \cos \alpha & -\sin \alpha & 0 \\ \sin \alpha & \cos \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Alle Punkte werden nacheinander um y und anschließend um z rotiert, dabei gehen die Berechnungsalgorithmen schichtenweise über Wiederholungsschleifen für den gesamten Datensatz vor. Anschließend wird der Versatz der gesamten Matrix aus der Verschiebung der einzelnen Punkte um den Betrag x oder -x zur Matrixmitte eingerechnet. Nach Transformation mittels Rotationsmatrix und Matrixversatz liegt die benutzerdefinierte Medianlinie in der Bildmitte. Demzufolge kann jeder Punkt mit dem kontralateralen Gegenpart exakt und einfach verglichen werden (Beziehung: $x' \equiv 512-x$).

Dem Ablauf folgend wird anschließend die ROI festgelegt. Dieses sollte mit größtmöglicher Genauigkeit erfolgen, da der nachgeschaltete Algorithmus besser arbeiten kann und den Großteil der Artefakte entfernt. Artefakte ergeben sich insbesondere, wenn die Spongiosa durch die Implantatalgorithmen betrachtet wird. Im spongiosen Raum wird jeder Hohlraum als potentielle Knochendefektregion gewertet und irrelevante kontralaterale Pixel in das Implantatdesign eingefügt. Prinzip des Korrekturalgorithmus ist eine Neunermatrix, welche alle acht angrenzenden Pixel eines jeden Pixels der ROI auf ihren Wert prüft. Maximal ist das Ergebnis acht zu erwarten, was bedeuten würde, dass alle acht angrenzenden Pixel Knochen (Wert = 1000) repräsentieren. Das kleinste Ergebnis, bei dem ein Pixel nicht als Artefakt gewertet wird, ist fünf. Grundlage für diese Überlegung ist die möglichst stabile Bauweise des PSI. Ein solider Randbereich weist im Minimum fünf Pixel auf, eine Verringerung der Anzahl resultiert in einer verringerten Belastungsfähigkeit der Struktur durch zu geringe Abstützung. Als Ergebnis ergibt sich ein weitestgehend artefaktbereinigtes Implantat mit klaren Rändergrenzen und stabilen Strukturen.

Dennoch ist eine manuelle Nachbearbeitung nötig, da dem Algorithmus überlappende Ränder nicht als Fehldesign auffallen. Dafür wurde ein Tool integriert, mit dem man über einen kreisförmigen Mauscursor einzelne Datenpunkte nullen und somit löschen kann. Als orientierende Struktur kann man einfach den Originaldatensatz über den Implantatentwurf legen, wobei eine klare farbliche Abgrenzung hilft, Störstellen gezielt zu eliminieren. Abschließend wird die Implantatmatrix als Umkehroperation zum Laden des Datensatzes wieder in ein DICOM-File zurückgeschrieben und mit dem erforderlichen Header versehen.

3.3.3 Konvertierung mit Amira

Die Übersetzung des virtuellen PSI in das gebräuchlichste Rapid-Prototyping-Format (DICOM→STL) obliegt der Software Amira (Visage Imaging, Deutschland). Ausschlaggebend war die Sicherung lesbarer Strukturen für den Druck über die CAD-Software think3design (think3 Inc., USA) und den Pulverdrucker (Spectrum Z310, Z-Corporation, USA). Im STL-Format werden Oberflächen von dreidimensionalen Körpern triangulär umschrieben. So erzeugte Objekte werden mit steigender Auflösung (Pixel / mm) in ihrer Kontur präziser. Zeitgleich ermöglicht Amira die erste dreidimensionale Darstellung des PSI, wodurch

der Erfolg der Softwareprozedur geprüft werden kann. Dafür wurde der DICOM-Implantatdatensatz geladen, im 3D-Betrachtungsfenster dargestellt und eine erste räumlich strukturelle Beurteilung des PSI vorgenommen. War das Ergebnis zufriedenstellend, wurde dieses im Format STL gespeichert. Andernfalls erfolgte eine weitere Nachbearbeitung durch die Software Skull Mirror.

3.4 Druckverfahren (3DP)

Das 3D-Pulverdruck-Verfahren gehört zu den Rapid-Prototyping-Verfahren, welche eine direkte Herstellung von Strukturen durch Werkstoffauftrag gestatten. Wesentliche Bestandteile des Druckers sind das Pulverreservoir, der fahrbare Bauraum, die Walze und der Druckkopf mit Mehrkammersystem (siehe Abbildung 1). Grundprinzip des Verfahrens ist die Verfestigung eines Pulvergemisches durch Zugabe eines Bindersystems. Dieses kann durch eine Polymerquellung oder, wie hier, durch eine hydraulische Zementabbindereaktion erfolgen. Bei dem verwendeten Pulvergemisch handelt es sich um α -TCP (45%) und β -TCP (55%). Das Pulver befindet sich sowohl im Bauraum als auch im Pulverreservoir, aus dem es mit Hilfe der Walze in den Bauraum eingebracht wird. Flüssiger Reaktant ist eine 20%ige Phosphorsäurelösung, die aus der Druckerpatrone auf das Pulverbett gesprüht wird. Nach Fertigstellung der aktuellen Schicht wird eine neue Pulverschicht aufgebracht. Hierzu senkt sich der Bauraum um den Betrag einer Schichtdicke, während sich das Pulverreservoir um den gleichen Betrag anhebt. Das umgebende unverbrauchte Pulver im Bauraum stützt das Objekt bis zum Erreichen der primären Stabilität, wodurch beispielsweise Hohlräume und stark unter sich gehende Bereiche ohne zusätzliche Stützstrukturen aufgebaut werden können. Die CAD-Software think3design (think3 Inc., USA) übernimmt die Steuerung des Druckprozesses. Anhand der importierten STL-Daten wird das Objekt in Schichten zerlegt und entsprechend dieser fortlaufend aufgebaut. Strukturen können mit einer Genauigkeit von bis zu 200 μ m gedruckt werden. Weitere Patronenbehälter am Druckkopf (entsprechend der Grundfarben beim Farbdruk) gestatten das direkte Hineindrucken weiterer Substanzen in das Pulverbett. Zur Verdeutlichung dieser Funktion wurden zwei der Implantate mit farbigen Partikeln versehen. Der Vorgang des Druckes wurde mit Entfernung der überschüssigen Pulverreste durch Ausblasen mit einer feinen Hochdruck Sprühpistole abgeschlossen. Das Druckobjekt hat bereits jetzt eine relativ hohe Primärstabilität von 5.3MPa [40] und kann durch anschließende Modifizierung in seinen mechanischen Eigenschaften noch verbessert werden.

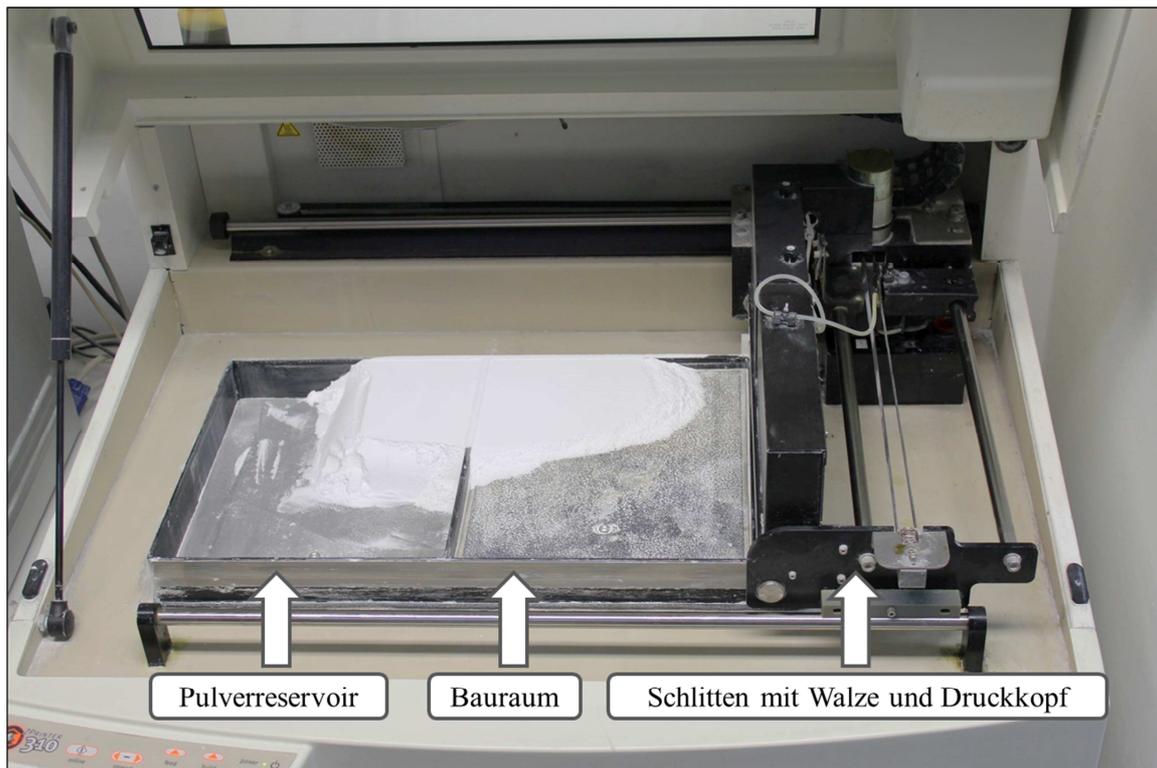


Abbildung 1: Aufbau eines 3D-Druckers.

Pulverherstellung

Das TCP-Pulver besteht aus den Edukten Dicalciumphosphat-anhydrat CaHPO_4 (Merck, Deutschland) und Calciumcarbonat CaCO_3 (Merck, Deutschland). Beide Stoffe wurden mit Hilfe eines Pflugscharmischers im Verhältnis 2:1 durchmischt und für fünf Stunden bei 1400°C erhitzt. Nachfolgend wird der Sinterkuchen mittels Mörser und Pistill zerkleinert und auf eine Korngröße von $125\mu\text{m}$ gesiebt. Es folgt ein Mahlvorgang in einer Planetenmühle (PM400, Retsch, Deutschland) für zehn Minuten bei $200\text{U} / \text{min}$ [40].

Zusammensetzung der Druckobjekte

In den Druckobjekten lassen sich vier Calciumphosphatphasen nachweisen: Die Reaktionsprodukte der Zementabbindereaktion Bruschit und Monetit sowie die nicht umgesetzten Anteile an α - und β -TCP. Die Verteilung der Phasen hängt von der Nachhärtungszeit und von Faktoren des umgebenden Milieus ab. Gbureck et al. [40] haben unterschiedliche Binderkonzentrationen untersucht und Abhängigkeiten zu resultierender Druckfestigkeit, Dichte und der Porosität ermittelt.

Härtung

Alle Prüfkörper für die Bestimmung der Materialeigenschaften wurden in drei Durchgängen von je 60 Sekunden in 20%ige Phosphorsäure getaucht. Zwischen zwei Durchgängen wurden die Proben mindestens eine Stunde getrocknet. Beim Härtungsvorgang wird der Teil an nicht abgebundenem α - und β -TCP zugunsten von Brushit verringert. Durch die Nachbehandlung werden vierfache Steigerungen der Druckfestigkeiten und zweifache Steigerungen der Biegefestigkeiten erreicht [40].

Autoklavieren

Beim Autoklavieren nach einem klinischen Protokoll (134°C, zwei Stunden) wird dem Werkstoff Dicalciumphosphat-dihydrat (Brushit) freies Hydratationswasser entzogen, es bildet sich Dicalciumphosphat-anhydrat (Monetit). Gleichzeitig findet eine Sterilisierung der Proben statt.

Infiltration mit PLGA für Schraubenausreißversuch

PLGA entstand durch Lösung des Resomers Poly(D,L-lactid-co-glycolid) (Fa. Boehringer, Deutschland) in Dichlormethan (Merck, Deutschland). Ein Magnetrührer mit Rührfisch bewegte die Suspension für eine Stunde im Becherglas, um eine vollständige Lösung zu erreichen. Das Lösungsverhältnis von 1:4 ergab eine sehr visköse 25%ige PLGA. Die Porenstruktur der Probekörper eignet sich als Träger für Substanzen, welche über Kapillarkräfte nachträglich ins Material gelangen können. Über eine einfache Tauchmethode wurden die zylindrischen Prüfkörper eine Stunde infiltriert. Anschließend verdunstet das Lösungsmittel allmählich und das PLGA überzieht die Mikrostruktur des Prüfkörpers. Ziel der Infiltration mit PLGA soll eine Erhöhung der Biegefestigkeit und Verringerung der Biegemodule sein. Dynamisch einwirkende und verformende Kräfte sollen damit besser kompensiert werden.

Nachbearbeitung und Einpassung der Implantate

Konturschwächen auf der Oberfläche der Implantate sowie minimale Überlappungen am Implantatrand wurden mit Hilfe eines zahnmedizinischen Handstücks und einer Gipsfräse angepasst. Die Einprobe erfolgte direkt am Modell und wurde lediglich qualitativ geprüft, das heißt, es erfolgte keine metrische oder volumetrische Messung etwaiger Überlappungsbereiche an der Grenze von Implantat zu Knochen. Zur Illustration wurden die PSI durch Osteosyntheseplatten und Rekonstruktionsplatten in den Defekten fixiert.

3.5 Materialprüfungen

Je nach Testprotokoll wurden zylindrische oder quaderförmige Standardprüfkörper gedruckt.

3.5.1 Mechanische Parameter

Druckfestigkeit

Die Ermittlung der Druckfestigkeiten geschah über die dynamische Materialprüfmaschine Zwick Z010 (Zwick GmbH, Deutschland). Zur Prüfung wurden die zylindrischen Proben ($h = 13\text{mm}$, $d = 6,3\text{mm}$) per Schiebelehre auf $\pm 0,05\text{mm}$ eingemessen. Zur Messung der Druckfestigkeiten wurde die Prüfvorschrift CS verwendet. Die Belastung entlang der Längsachse erfolgte mit progressiver Kraft zwischen den Stempeln der Prüfmaschine, bis die Probekörper versagten. Anhand der computererfassten Belastungskurve konnte die Maximalkraft F_{\max} ermittelt und für die Berechnung herangezogen werden. Die Daten des Testprotokolls waren wie folgt:

- Prüfvorschrift CS
- Kraftdose 5kN
- Vorschub 1mm / min
- Vorkraft 5N
- Kraftprogress in 1N-Schritten

$$CS = \frac{F_{\max}}{(r^2 * \pi)}$$

CS	Druckfestigkeit	[MPa]
F_{\max}	Kraft bis zum Versagen der Probe	[N]
r	Radius des zylindrischen Probekörpers	[mm]

Biegefestigkeit und Biegemodul

Bei der Biegefestigkeit wurde ebenfalls die Prüfmaschine Zwick 1445 verwendet und eine Vier-Punkt-Belastungseinrichtung zwischen den Stempeln fixiert. Die Biegestäbchen mit den Maßen von $l = 80,5\text{mm}$, $b = 10,5\text{mm}$, $h = 5\text{mm}$ wurden in die Einrichtung eingespannt und gleichmäßig belastet, bis es zum Materialversagen kam. Jede Probe wurde nochmals mit einer Schieblehre fein eingemessen, um fertigungsbedingte Verfälschungen der Ergebnisse auszuschließen. Die Daten des Testprotokolls waren wie folgt:

- Prüfvorschrift DIN ISO 5833
- Kraftdosis 5kN
- Vorschub 1mm / min
- Vorkraft 2N
- Kraftprogress in 1N-Schritten

$$BS = \frac{3 * F_{\max} * (L1 - L2)}{b * h^2}$$

BS	Biegefestigkeit	[MPa]
F_{\max}	Kraft bis zum Versagen der Probe	[N]
L1-L2	Abstand zwischen den Widerlagern	[mm]
b	Breite des Biegestäbchens	[mm]
h	Höhe des Biegestäbchens	[mm]

Das Biegemodul ist ein Maß für die Steifigkeit eines Materials und errechnet sich aus der Kraft, die benötigt wird, um einen Testkörper zwischen zwei Lagern des Abstandes l , um eine Strecke x zu verbiegen.

$$BM = \frac{\Delta F * (3l^2 - 4a^2)}{4 * (s_x - s_y) * b * h^3}$$

BM	Biegemodul	[MPa / mm]
ΔF	Kraftdifferenz Messpunkte x-y	[N]
s_x	Dehnungsstrecke bei Kraft x	[mm]
s_y	Dehnungsstrecke bei Kraft y	[mm]
l	Abstand der äußeren Lager	[mm]
a	Abstand der inneren Lager	[mm]
b	Breite des Biegestäbchens	[mm]
h	Höhe des Biegestäbchens	[mm]

Schraubenausreißversuch

Eine knöcherne Einheilung der Implantate im nichtkraftbelasteten Defekt setzt eine lagestabile Fixierung voraus. Hierfür bieten sich gängige Osteosynthesesysteme an, welche auf Platten und Schrauben basieren. Deshalb wurden die Materialien Bruschit, Monetit und mit PLGA-infiltriertes Bruschit auf die maximalen Schraubenausreißkräfte bei Zugbelastung getestet. Hierzu wurden zylindrische Prüfkörper ($d = 15\text{mm}$, $h = 20\text{mm}$) gedruckt und, wie oben beschrieben, nachgehärtet und autoklaviert oder infiltriert. Nun wurden die Prüfkörper mit Hilfe einer Drehmaschine zentral vorgebohrt, wobei ein Spiralbohrer fest in der Drehmaschine verspannt war und bis zur Eindringtiefe von 7mm im Probekörper versenkt wurde. Eine nichtaxiale Bohrrichtung wurde somit vermieden und Vorschäden am Material vermindert. Als Testschrauben (Firma Stryker, USA) wurden Osteosyntheseschrauben zweier unterschiedlicher Gewindedurchmesser (2,0mm und 2,7mm) herangezogen. Der Durchmesser der Vorbohrung betrug 1,4mm bzw. 2,0mm entsprechend der oben genannten Schraubenart.

Die Tests wurden an der dynamischen Materialprüfmaschine Zwick Z010 (Zwick GmbH, Deutschland) durchgeführt, wobei die Messwerte automatisch in ein Excel-Dokument überführt wurden. Die Daten der Prüfvorschrift ASTM E 345,01/2003 (testexpert II®) waren wie folgt:

- Stempelbewegung 1mm / min
- Maximalkraft 10kN
- Kraftprogress in 1N-Schritten

Als Kraftübertragungsmodul wurde eine individuelle Zugeinrichtung für die Schraubenaufnahme und eine Spannvorrichtung für die Proben gefertigt (Universität Würzburg, Werkstatt Lehrstuhl Funktionswerkstoffe der Zahnmedizin) [68]. Die Zugvorrichtung konnte mit der Kraftdose verbunden und die Spannvorrichtung mit der Bodenplatte der Prüfmaschine verschraubt werden. Die Schrauben wurden per Hand in die Prüfkörper eingedreht, wobei eine Führungshülse die orthograde Kraftausübung beim Eindrehen sicherte. Der verwendete Schraubendreher (Firma Stryker, USA) besaß einen ratschenartigen Einsatz, der ein Umgreifen beim Einschrauben unnötig machte. Analog zum klinischen Protokoll im Knochen wurde auch bei den Prüfkörpern kein Gewinde vorgeschnitten.

Eine auf dem Prüfkörper mittels Schraube fixierte Hülse wurde über ihr Gewinde mit der Ausreißeinrichtung verschraubt. Somit konnte eine zur Einschraubrichtung axiale Zugkraft der Prüfmaschine auf den Verbund Schraube-Material übertragen werden. Der Zugstempel ragte nun durch ein Loch in der Aluminium-Spannvorrichtung, welche als Widerstandslager für die Probe fungiert (siehe Abbildung 2). Über die Steuerungssoftware testexpert II® konnte die Prüfung unter Aufzeichnung der Zugstrecke und -kraft gefahren werden. Die oben genannten Prüfparameter blieben für die Prüfungen konstant.

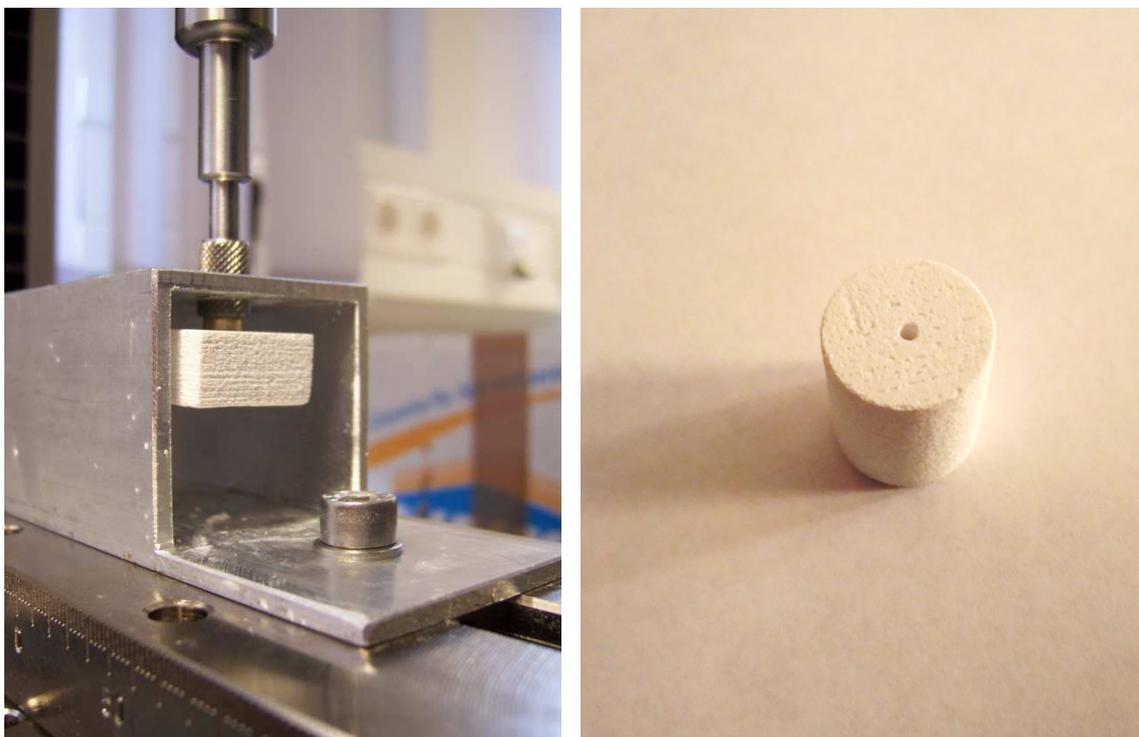


Abbildung 2: Prüfvorrichtung für den Schraubenausreißversuch (links) und zylindrischer Prüfkörper mit zentraler axialer Bohrung zur Aufnahme der Osteosyntheseschraube (rechts).

3.5.2 Wärmeleitfähigkeit

Die Bestimmung der Wärmeleitfähigkeit erfolgte am ZAE Würzburg (Bayerisches Zentrum für angewandte Energieforschung). Zur Ermittlung der Wärmeleitfähigkeit wurde das periodische Hitzdrahtverfahren angewendet [69]. Im Messaufbau wurde dafür ein Platindraht zwischen zwei großen Quadern des jeweiligen Prüfmaterials befestigt und unter Anlegen einer sinusförmigen Wechselspannung erhitzt. Über den Platindraht wurde die Temperaturschwingung durch Messen des Widerstandes (Widerstandsthermometer) bestimmt. Als Berechnungsparameter floss zusätzlich die mathematische Dichte des Prüfmaterials ein.

$$\rho = \frac{m}{V}$$

ρ	Dichte	[kg / m ³]
m	Masse	[kg]
V	Volumen	[m ³]

3.5.3 Porosität

Die Porosität gilt neben der durchschnittlichen Porengröße als wichtigster Parameter für die Osteokonduktivität eines KEM. Zur Bestimmung der Porosität wurden überzählige Prüfkörper des Biegeversuchs für eine Zeit von drei Minuten in Wasser (Aqua dest) getaucht und die Masse vor und nach dem Tauchen ermittelt.

$$\text{Porosität} = \frac{\text{Massedifferenz Probekörper n. Tauchen [g]} * 100}{\text{Masse Probekörper [g]}}$$

4 Ergebnisse

4.1 Software Skull Mirror

Die entwickelte Software ermöglicht die Darstellung, Datentransformation, Spiegelung an der Medianlinie und das Erstellen eines Implantatdatensatzes im DICOM-Format. Zur Erfüllung der zahlreichen Darstellungs- und Berechnungsfunktionen musste ein umfangreiches Menü erstellt werden, dessen Aufbau kurz erläutert werden soll. Das Programmfenster besteht aus vier Bereichen:

- Das *Menüband* enthält die Hauptfunktionen und -optionen für die Programmsteuerung. Als *Option* werden hier Funktionen bezeichnet, welche nicht in die Verarbeitung des CT-Datensatzes eingreifen. *Funktionen* hingegen dienen der aktiven Datenmanipulation.
- Unterhalb befindet sich ein Band mit *Sektionen* (options, defect modeling etc.) in denen Schaltflächen, Eingabemasken und Textfelder integriert sind. Der Inhalt der Sektionen variiert je nach ausgewählter Funktion oder Option im Menü.
- Zentral im Programmfenster befinden sich die *Viewerfenster* zur Visualisierung des Hauptdatensatzes (links) und des Implantatdesigns (rechts).
- Am unteren Rand der Viewer sind Navigationsbalken zur Schichtenauswahl sowie Datenfilterung und *Kontrollkästchen* mit Visualisierungsoptionen zur Veränderung der CT-Darstellung.

Darstellung des Datensatzes

Zu Anfang wird über das Menü <File> - <load CT1 study> der Öffnen-Dialog gestartet und der Zugriff auf den gewünschten Datensatz gewährt. Zur Verarbeitung werden Daten im Format DICOM (*.dcm) akzeptiert. Das Verarbeiten von Rohdaten (*.RAW) wird aufgrund des hohen Speicher- und Rechenaufwands nicht unterstützt. Nach Auswählen einer beliebigen Datei des Datensatzes und Bestätigen des Öffnen-Dialogs wird der gesamte DICOM-Datensatz im Bereich des linken Viewerfensters aufgelistet. Dieses dient der Prüfung der in den Datensatz einbezogenen Schichten und kann bei korrekter Auswahl des Datensatzes durch Doppelklick auf eine beliebige Schicht wiederum bestätigt werden. Eine Fortschrittsanzeige im Feld

<image no> gibt Aufschluss über den Ladefortschritt. Im Hintergrund werden die Daten der *.dcm-Files in eine Datenmatrix geladen, welche als Information die Position und den Wert eines jeden Bildpunktes beinhaltet. Die Größe der Datenmatrix wird der Größe des DVT bzw. Kopf-CT angepasst, gewöhnlich sind für diesen Zweck 512 x 512 x z (Anzahl Schichten ist variabel) Pixel nötig. Jeder Bildpunkt (Voxel) wird durch seine Drei-Punkt-Koordinate eindeutig beschrieben. Zur Identifikation der ausgewählten Studie werden Patientename, ID, Geburtsdatum und Serienbezeichnung des Datensatzes im Sektionsbereich aufgelistet.

Wenn die Datenmatrix komplettiert ist, wird die Studie in den drei Viewerfenstern visualisiert. Eine koronale, axiale und sagittale Ansicht erlauben es dem Benutzer, durch den CT-Datensatz zu navigieren und den Defekt genau darzustellen (siehe Abbildung 3).

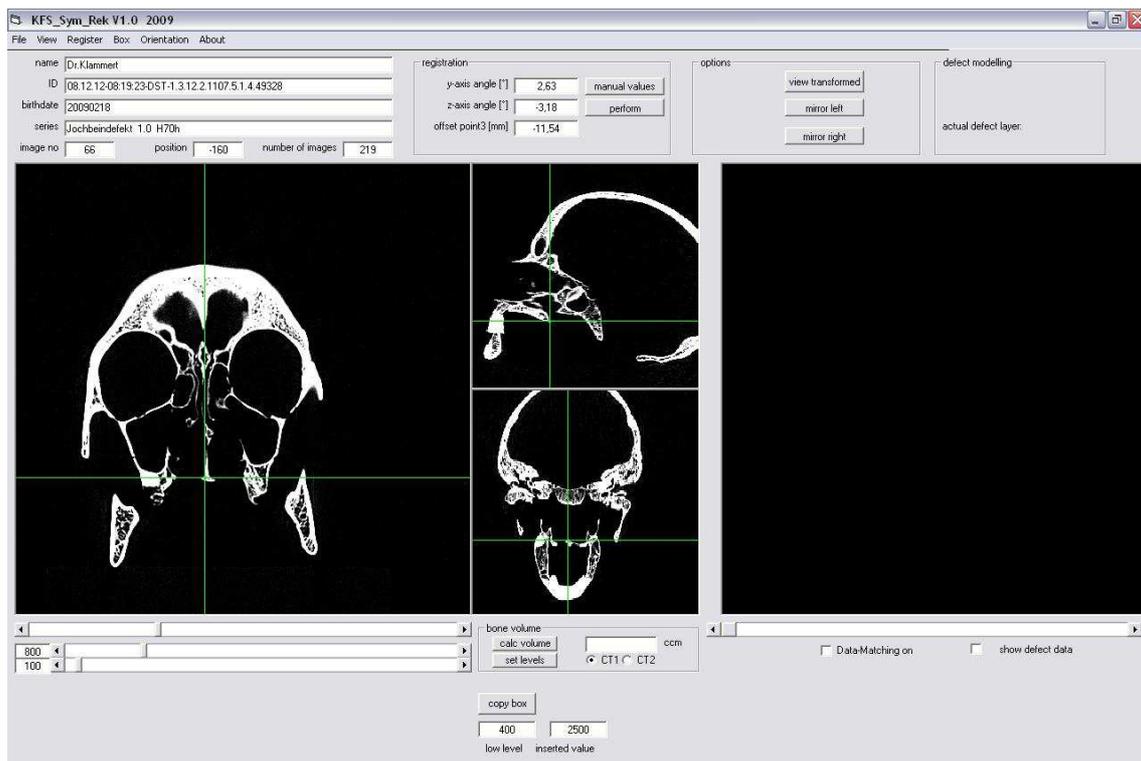


Abbildung 3: Oberfläche der Software Skull Mirror nach Laden des Originaldatensatzes.

Navigiert wird durch den Scrollbalken unterhalb der koronalen Ansicht und die Verschiebung des grünen Sektionskreuzes (linke Maustaste) für die axiale und sagittale Ansicht. Zu Beginn ist die Orientierung des Datensatzes in Bezug auf die Lage der Spiegelachse zu betrachten. Das Menü <View> bietet für diesen Zweck die folgenden Funktionen (f) / Optionen (o):

show sections (o)	blendet ein navigierbares Sektionskreuz (grünes Kreuz) ein, welches der betrachteten Schnittebene in sagittaler und axialer Ausrichtung entspricht
show symetric axis (f)	blendet eine individuell ausrichtbare Spiegelachse für den Prozess der Datenneuorientierung ein
show erease tools (f)	blendet die zur Nachbearbeitung des Implantats benötigten Löschwerkzeuge ein
invert image (o)	invertiert die Farben des Datensatzes in den Betrachtungsfenstern
show pixel value (o)	dem Cursor wird ein Feld zur Anzeige des Datenwertes des angewählten Pixels zugefügt (Datenkontrolle)

Der Benutzer muss entscheiden ob das betrachtete Defektareal durch Spiegelung der kontralateralen Seite bereits ausreichend rekonstruiert werden kann. Die Sektion <options> bietet hierfür die Möglichkeit, den Datensatz über die derzeitige Bildmitte von links nach rechts und entgegengesetzt zu spiegeln. Diese Funktion wird über die Schaltflächen <mirror left> und <mirror right> gesteuert. Wenn eine ausreichende Kongruenz ohne große Überlappungseffekte an den Defektgrenzen bereits ersichtlich ist, kann der Punkt der Datenneuorientierung übersprungen werden. Hierbei ist jedoch entscheidend, dass Defekte mit großer fronto-okzipitaler Distanz in der gesamten Tiefe auf die Kongruenzgenauigkeit überprüft werden.

Datenneuorientierung

In fast allen Fällen wird eine Neuausrichtung des Datensatzes im Raum unabdingbar sein, um ein gutes Implantatdesign herzustellen. Die Option <show symetric axis> bietet das optische Arbeitsmittel zur Ausrichtung einer bestmöglichen Medianebene (rote Spiegelachse). Die Spiegelachse soll entsprechend der anatomischen Medianebene ausgerichtet werden. Die Medianebene wird durch drei gelbe Punkte definiert: einer liegt mittig in der dorsalsten Schicht und zwei liegen peripher in der ventralsten Schicht (siehe Abbildung 4). Beim Navigieren in der z-Dimension bemerkt man die Korrektur der Spiegelachse mit Änderung der betrachteten CT-Schicht.

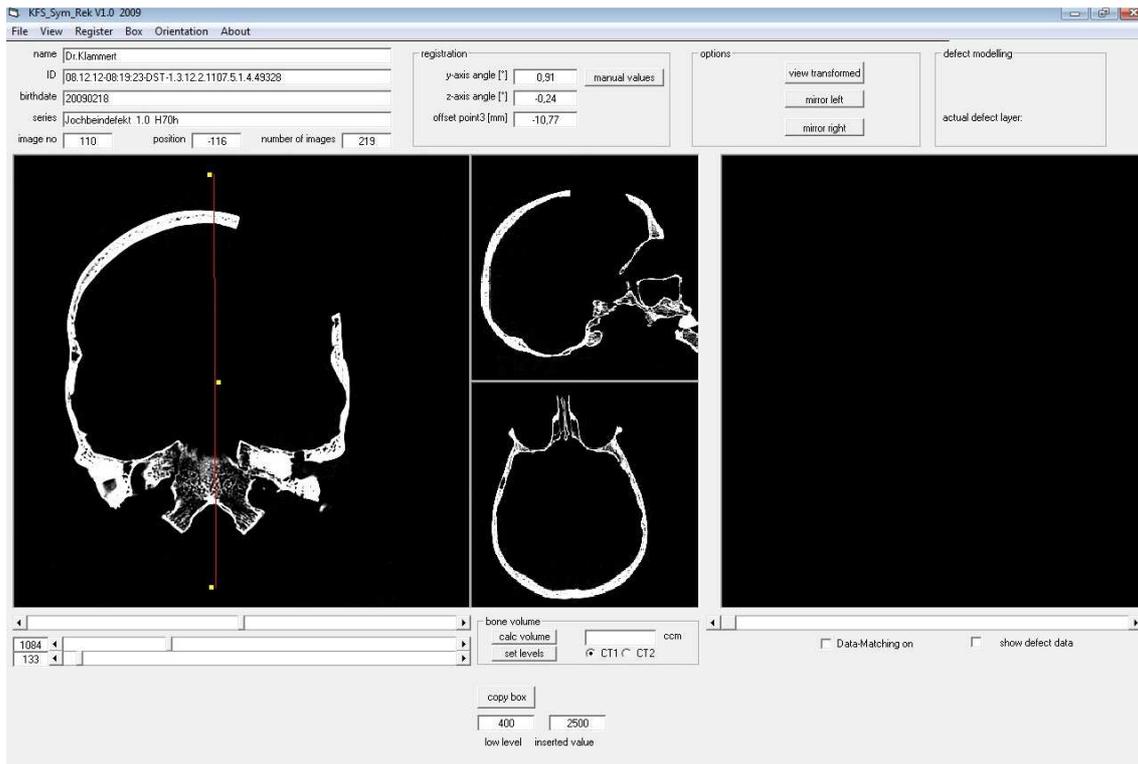


Abbildung 4: Originaldatensatz mit Spiegelebene (rot).

Um dem Benutzer mehr Freiheit zu geben, kann die fronto-okzipitale Orientierung des Schädels im Betrachtungsfenster um 180° gedreht werden. Dieses wird über die Aktivierung der Option `<invert table direction>` im Menü `<Orientation>` ermöglicht. Die Symmetrieachse kann nun anhand von anatomischen Symmetriepunkten wie der *Spina nasalis* in der frontalen Region und der *Crista occipitalis interna* sowie des *Sulcus sinus sagittalis superioris* in der okzipitalen Region ausgerichtet werden. Schwierigkeiten ergeben sich, wenn diese Punkte bereits operativen oder traumatischen Veränderungen erlagen (z. B. schiefes Nasenseptum). Die Ebenenpunkte werden mithilfe der Maussteuerung bei gedrückter rechter Maustaste in die gewünschte Position gezogen, zeitgleich ändert sich die Spiegelebene. Die Symmetrie muss in der gesamten fronto-okzipitalen Länge geprüft werden, da eine Verschiebung eines Punktes der Ebene Auswirkungen in der gesamten Lage der Medianen hat. Nach grober Ausrichtung anhand der anatomischen Strukturen empfiehlt es sich, eine Feinabstimmung vorzunehmen. Für die Feinabstimmung muss die Funktion `<transform local>` im Menü `<Register>` aktiviert werden. Anschließend sind die Schaltflächen `<view transformed>` und die Spiegelung zur Defektseite `<mirror left>` or `<mirror right>` zu aktivieren. Das Programm errechnet nun die sofortige Transformation und damit das Ergebnis der Datenneuorientierung für die betrachtete

Schicht. Dieses Vorgehen ermöglicht das Auffinden der Medianen von grob nach fein. Die Defektregion kann so bereits vor Anwendung auf den gesamten Datensatz auf bestmögliche Rekonstruktion begutachtet werden. Eine gute Kongruenz zeigt sich durch geringfügiges oder kein Auftreten von Doppelkonturen und Randüberlappungen in der Defektregion.

Präzise Korrekturen sind außerdem durch direkte Eingabe der Drehwinkel oder des Versatzes auf der x-Achse möglich, falls diese über die Maussteuerung nur unzureichend einzustellen sind. Wenn Drehwinkel und Versatz nicht in der Sektion <registration> erscheinen, ist weder die Funktion <transform local> noch <transform total study> aktiviert. Manuell eingegebene Werte müssen nach Eingabe mit dem Button <manual values> bestätigt werden.

Um die Datenneuorientierung für alle Schichten des Datensatzes durchzuführen, ist der Punkt <transform total study> im Menü anzuwählen und der Button <perform> zu drücken. Im Feld <image no> kann abermals der Fortschritt der Berechnung entnommen werden.

Insgesamt gibt es zwei Datenmatrizen, den Ausgangsdatsatz und den transformierten Datensatz. Notwendig ist dieses, weil eine Neuorientierung der Daten aufgrund von Rundungsprozessen und einer endlichen Auflösung zu leichten Verschiebungen in der Form führt. Eine mehrmalige Transformation ohne Erhalt des Ausgangsdatsatzes würde somit zu starken Formdiskrepanzen führen. Oberflächenkontur und Implantatgrenzen wären nach mehreren Berechnungsvorgängen ungenau. Somit wird auch nach Abschluss der Transformation (image no 100%) vorerst die Originalmatrix angezeigt. Um den Inhalt der transformierten Matrix zu betrachten, muss die Schaltfläche <view transformed> in der Sektion <options> angewählt sein. In der koronalen Ansicht wird die Bildmitte bzw. Spiegelebene durch eine violette Linie markiert, welche der Prüfung der eingestellten Medianen dient. Die sagittalen und axialen Ansichten sind jetzt gelb gefärbt (siehe Abbildung 5).

Mirror-Imaging-Prozedur

Die Schädelposition muss nun wieder auf die Eignung zur Rekonstruktion geprüft werden, indem man über die <mirror>-Schaltflächen die Daten der kontralateralen Seite in die Defektregion hineinspiegelt. Um ein Implantat zu erhalten, welches sich gut der Defektkontur anpasst und möglichst geringe Randspalte zum Knochendefekt aufweist,

sollten so wenig wie möglich Überlappungseffekte zu erkennen sein. Andernfalls sollte eine neue Positionierung der Spiegelebene im Originaldatensatz (Schaltfläche <view transformed> deaktiviert) vorgenommen werden.

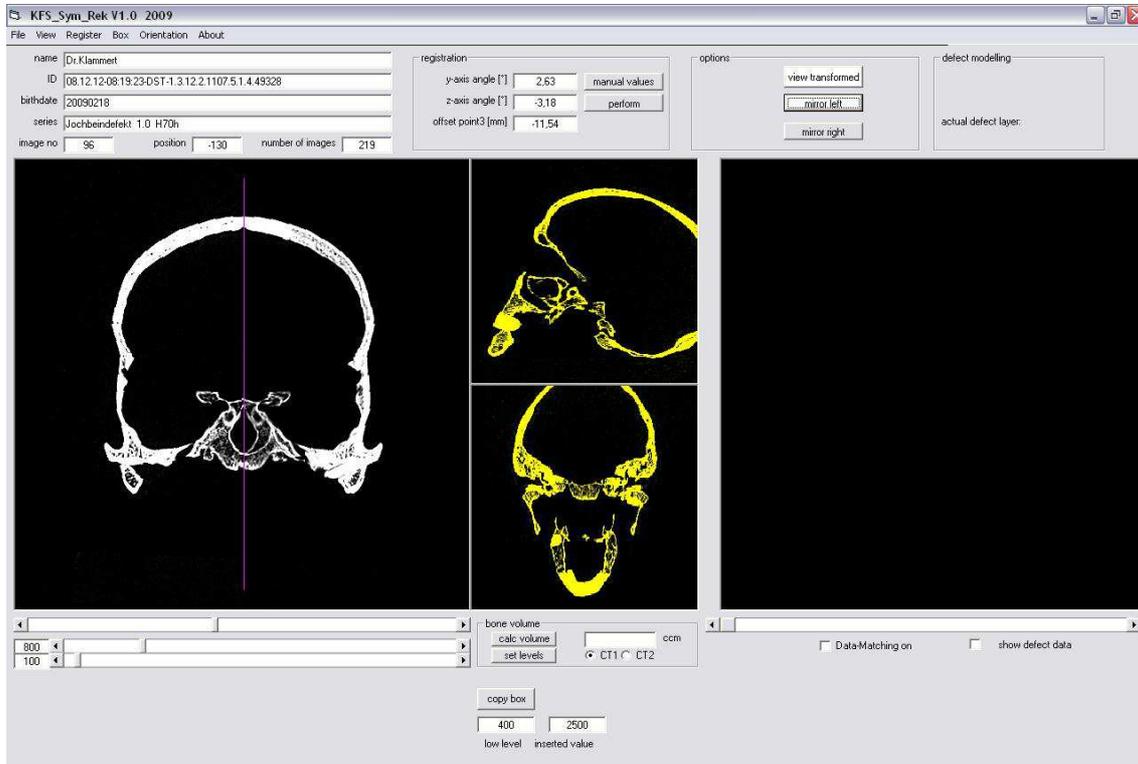


Abbildung 5: Transformierter Datensatz mit anatomisch ausgerichteter Medianebene und Defektrekonstruktion durch Mirror-Imaging.

Wenn die gewünschte Defektdeckung erreicht ist, muss die ROI (Implantatregion) umgrenzt werden. Das Tool hierzu steht im Menü <Box> mit der Funktion <define box> bereit. Nach Auswahl dieser Funktion wird eine quadratische Maske eingeblendet, welche mit der gedrückten linken Maustaste in ihrer Größe und Position angepasst wird. Empfehlenswert ist die Einblendung der Boxkoordinaten mit der Option <show box coordinates> im Menü <Box>. Dieses geht nur bei vorheriger Deaktivierung der Funktion <transform local> oder <transform total study>, da beide denselben Anzeigeraum im Hauptfenster beanspruchen. Entsprechend der Darstellungsmöglichkeiten ist die Definition der Box jeweils nur in zwei Dimensionen gleichzeitig möglich, was ein zweizeitiges Vorgehen bei Umgrenzung der ROI bedingt. Ein entscheidender Schritt hierbei ist die gute Darstellung des Defektareals in dem transformierten Datensatz mit der Steuerkreuzfunktion, welche nur bei deaktivierter Funktion <define box> über die linke Maustaste zur Verfügung steht.

Am effektivsten gestaltet sich folgender Ablauf:

1. Darstellung des transformierten Datensatzes
2. Orientierung im Defekt und Darstellung der Schichten mit der größten Defektausdehnung
3. Aktivierung der <define box>-Funktion und Festlegung der Boxausdehnung in koronaler (entspricht x-y-Ausdehnung) Ansicht, dann Festlegung der z-Ausdehnung über die sagittale oder axiale Ansicht (jeweilige dritte Dimension, also x oder y bleibt konstant)
4. Kontrolle der Umgrenzung der ROI in allen Ansichten
5. Aktivieren der Funktion <data grabbing> im Menü <Register> und Ausführen der Funktion <get defect data> in der Sektion <defect modeling>
6. Aufrufen der Darstellung des virtuellen Implantates durch Aktivierung des Kontrollkästchens <show defect data> unterhalb des Viewerfensters

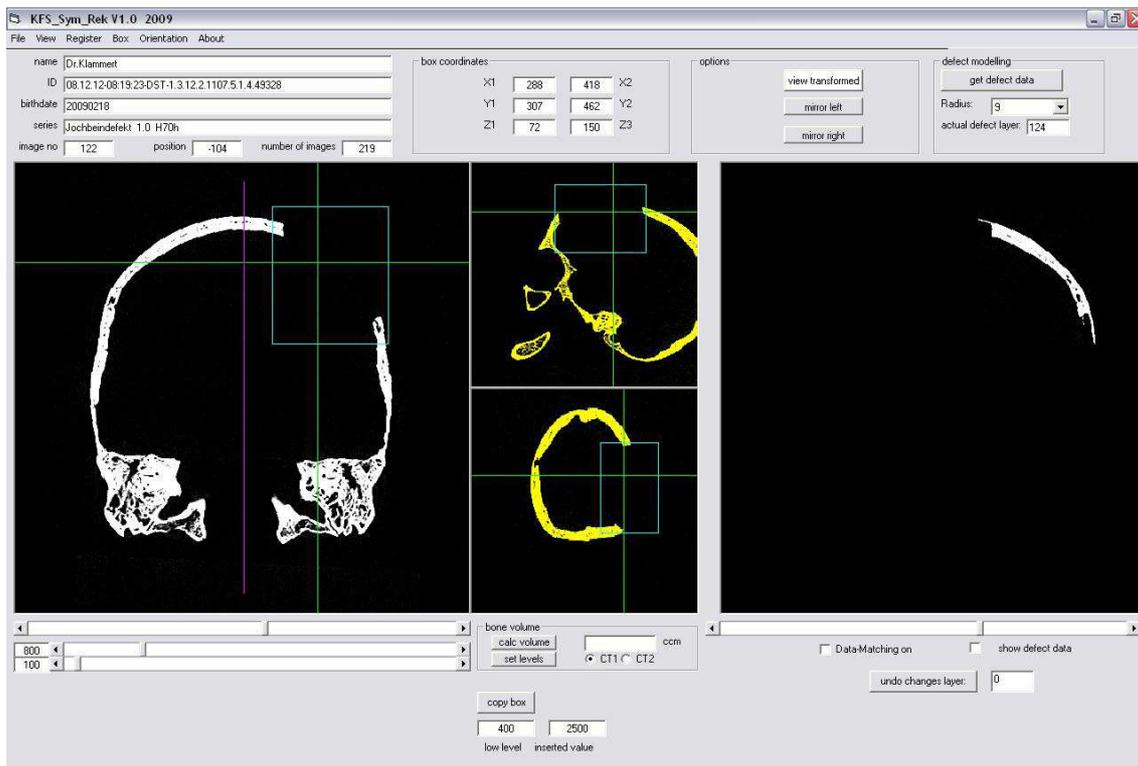


Abbildung 6: Transformierter Datensatz mit ROI (blau) und errechneten Implantatentwurf (rechts).

Resultat des aufgeführten Prozedurablaufs ist das virtuelle Implantatdesign, welches nun schichtweise, wie der Originaldatensatz, betrachtet werden kann (siehe Abbildung 6). Das Implantat ergibt sich aus einem Berechnungs- und Korrekturalgorithmus, der das gewünschte PSI bereits vorab bereinigt. Ein Scrollbalken

unter dem Viewerfenster ermöglicht das Navigieren zwischen den koronalen Schichten. Dabei wird im transformierten Datensatz autosynchron navigiert, um einen Abgleich des Ergebnisses zu ermöglichen. Mit der Funktion <show erase tools> im Menü <View> werden die Nachbearbeitungswerkzeuge und die aktuell angewählte PSI-Schicht in der Sektion <defect modeling> eingeblendet.

Der folgende Nachbearbeitungsaufwand, welcher für jede Schicht einzeln durchgeführt werden muss, steht in direkter Abhängigkeit von der Qualität der Vorarbeit bei Datenneuorientierung und Eingrenzung der ROI. Von der ersten bis zur letzten Schicht des Implantats müssen Überlappungen, Artefakte aufgrund von großen Markräumen und gegebenenfalls überzählige Schichten entfernt werden. Der Zeitaufwand hierfür ist entsprechend hoch und sollte in Relation zur wiederholten Eingrenzung der ROI (ab Schritt 2) gesetzt werden. In der Sektion <defect modeling> werden drei Radien für die Löschmaske angeboten, dessen Konzeption aus Bildbearbeitungsprogrammen wie Paint (Microsoft Corporation), bereits bekannt ist. Damit Implantatgrenzen nicht falsch interpretiert werden, ist die Option <Data-Matching on>, die ebenfalls im unteren Bereich des Viewerfensters zu finden ist, hilfreich. Datensatz und Implantat werden kontrastreich zueinander dargestellt und die zu löschenden Areale somit gut identifizierbar (siehe Abbildung 7).

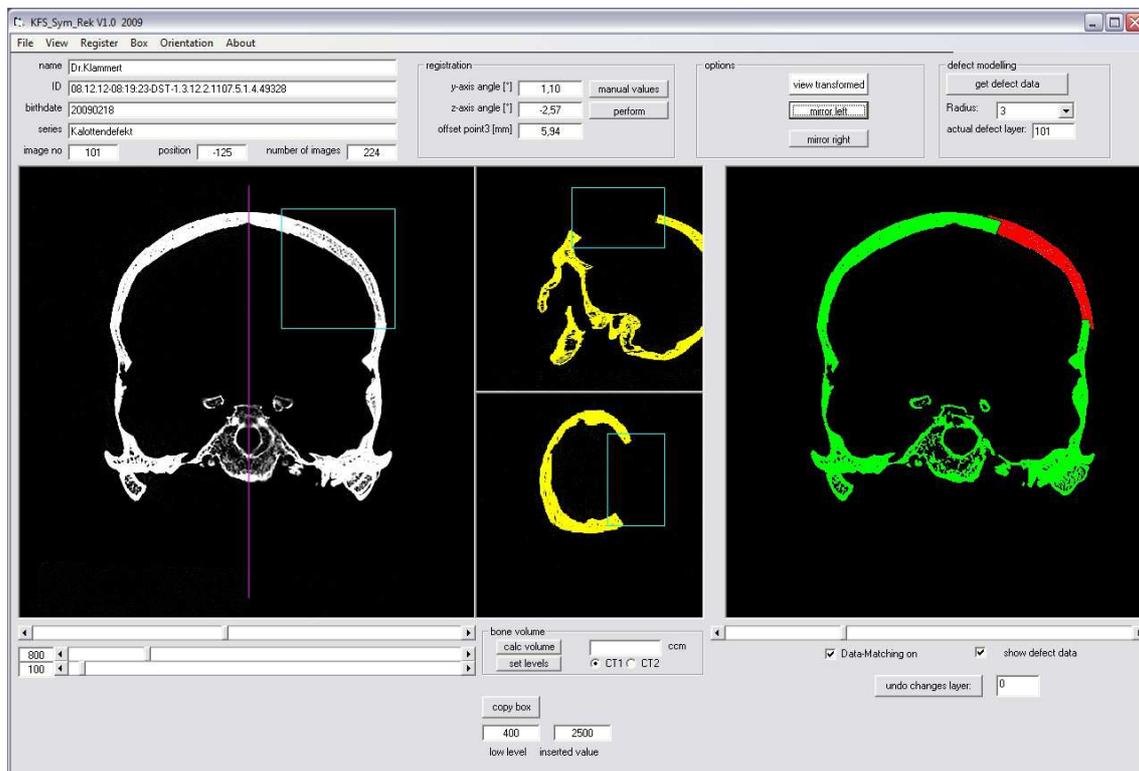


Abbildung 7: Nachbearbeitung des Implantatdesigns mit Löschfunktionen.

Bei Bewegung des Mausursors über das rechte Viewerfenster wird die Löschmaske sichtbar. Durch Betätigen der linken Maustaste werden die Datenpunkte innerhalb der Maske mit dem Wert 0 beschrieben. Dieser Ablauf muss in Anzahl der Implantatschichten wiederholt werden, bis das PSI ohne oder zumindest mit minimalen Artefakten verbleibt. Ziel von Skull Mirror ist die Erzeugung einer DICOM-Datei des PSI, welche Grundlage für den späteren Fertigungsprozess ist. Ein Umkehralgorithmus zum anfänglichen Ausleseprozess des *.dcm-Datensatzes ermöglicht das Zurückschreiben der Punktdaten zu einem DICOM-Header. Dieser Schritt kann über die Funktion <save CT2 study> im Menü <File> durchgeführt werden.

4.2 Implantateigenschaften

Die nach Druck vorliegenden Implantate zeigten eine gute anatomische Kontur und eine gute Passgenauigkeit im Defektareal. Alle Implantate waren einsetzbar und benötigten keine größeren manuellen Nachbearbeitungen (siehe Abbildung 8). Kleinere Artefakte und Konturschwächen, die auf Asymmetrien zurückzuführen sind, wurden mit einer Gipsfräse angepasst. Die Implantatoberfläche erfuhr durch den mathematischen Transformationsprozess der CT-Daten eine leichte Stufung. Diese ergab sich einerseits aus der endlichen Auflösung des Datensatzes und andererseits aus der notwendigen Rundung der neuen Punktkoordinaten bei Datenneuorientierung.

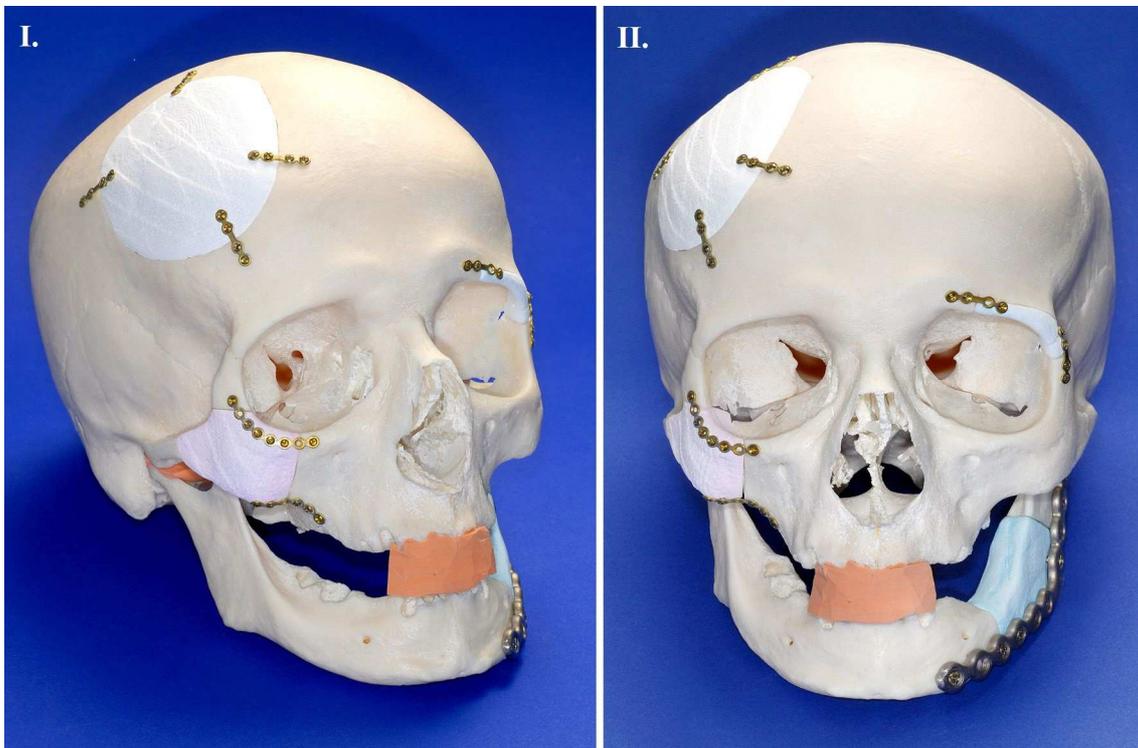


Abbildung 8: Schädel mit eingesetzten osteosynthetisch fixierten Implantaten lateral (I.) und frontal (II.).

Die Fixierung der Implantate erfolgte mit Osteosynthese-Miniplatten (Firma Stryker, USA), die an die Konturen des Defektareals adaptiert wurden. Im Unterkiefer wurde eine Rekonstruktionsplatte (Firma Stryker, USA) zur Osteosynthese verwendet, da sich der Defekt im lasttragenden Bereich des Unterkieferwinkels befand. Kieferwinkel- und Jochbeinimplantat wurden zusätzlich mit einer Farblösung gedruckt, um die grundsätzliche Möglichkeit zum Eindrucken von Additiven (z. B. bioaktive Wirkstoffe) zu demonstrieren (siehe Abbildung 9).

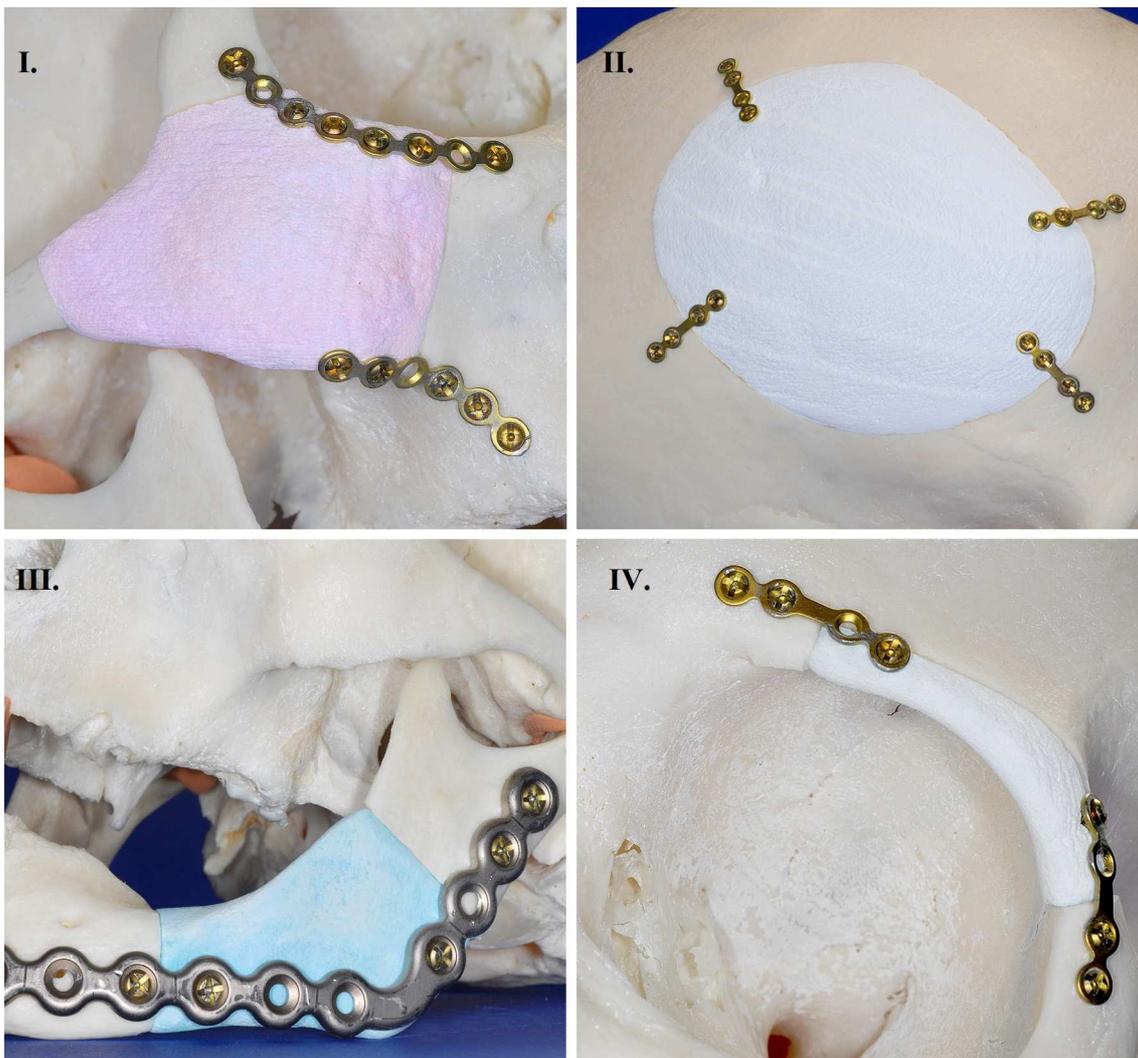


Abbildung 9: Detailansicht der fixierten Implantatversorgungen von Jochbein (I.), Kalotte (II.), Kieferwinkel (III.) und Orbitaring (IV.).

4.3 Materialeigenschaften

4.3.1 Mechanische Parameter

Im folgenden Abschnitt werden die wichtigen materialabhängigen Parameter aufgezeigt, welche Aufschluss über das Anwendungsgebiet der CaP liefern (siehe Tabelle 1-6). Die Druckfestigkeiten zeigen die maximale Belastbarkeit der Materialien gegenüber umliegender Gewebedrücke auf. Biegefestigkeiten und Biegemodule geben Auskunft über die elastische Verformbarkeit der Materialien.

Druckfestigkeiten

Monetit

n	\bar{F}_{\max} [N]	\bar{d} [mm]	M_{CS} [MPa]	SD_{CS} [MPa]
19	522,95	6,51	15,7	2,27

Tabelle 1: Druckfestigkeit von Monetit nach (3 x 60s in 20% H₃PO₄ gehärtet).

Bruschit

n	\bar{F}_{\max} [N]	\bar{d} [mm]	M_{CS} [MPa]	SD_{CS} [MPa]
20	725,49	6,44	22,19	3,97

Tabelle 2: Druckfestigkeit von Bruschit (3 x 60s in 20% H₃PO₄ gehärtet).

Biegefestigkeiten

Monetit

n	\bar{F}_{\max} [N]	\bar{b} [mm]	M_{BS} [MPa]	SD_{BS} [MPa]
5	17,58	10,46	4,07	0,25

Tabelle 3: Biegefestigkeit (Vier-Punkt) von Monetit (3 x 60s in 20% H₃PO₄ gehärtet).

Bruschit

n	\bar{F}_{\max} [N]	\bar{b} [mm]	M_{BS} [MPa]	SD_{BS} [MPa]
5	23,91	10,46	5,49	0,54

Tabelle 4: Biegefestigkeit (Vier-Punkt) von Bruschit (3 x 60s in 20% H₃PO₄ gehärtet).

Biegemodule

Monetit

n	\bar{s}_{12N-3N} [mm]	M_{BM} [MPa/mm]	SD_{BM} [MPa/mm]
5	0,059	275,22	30,18

Tabelle 5: Biegemodul (Vier-Punkt) von Monetit (3 x 60s in 20% H₃PO₄ gehärtet).

Bruschit

n	\bar{s}_{16N-3N} [mm]	M_{BM} [MPa/mm]	SD_{BM} [MPa/mm]
5	0,073	322,70	66,92

Tabelle 6: Biegemodul (Vier-Punkt) von Bruschit (3 x 60s in 20% H₃PO₄ gehärtet).

Schraubenausreißversuch

Die Ermittlung der Ausreißkräfte P [N] der unterschiedlichen Material- und Schraubenkombinationen ergab die in Tabelle 7 aufgeführten Messergebnisse. Bei dem Versuch gab es durch die manuelle Verschraubung des Stempels mit der Materialprobe einzelne Probekörper, bei denen ein Materialversagen auftrat. Diese sind hier als entfallene Proben (*n* fail) deklariert.

Material	P [N]	SD [N]	<i>n</i>	<i>n</i> (fail)
Monetit 2.7	264,74	62,73	39	1
Monetit 2.0	103,38	19	20	4
Bruschit 2.7	331,35	53,7	11	5
Bruschit 2.0	127,88	13,51	20	4
Bruschit PLGA 2.7	427,2	50,41	11	1
Bruschit PLGA 2.0	151,29	26,52	13	3

Tabelle 7: Ausreißkräfte der Materialien mit den gewählten Schraubensystemen.

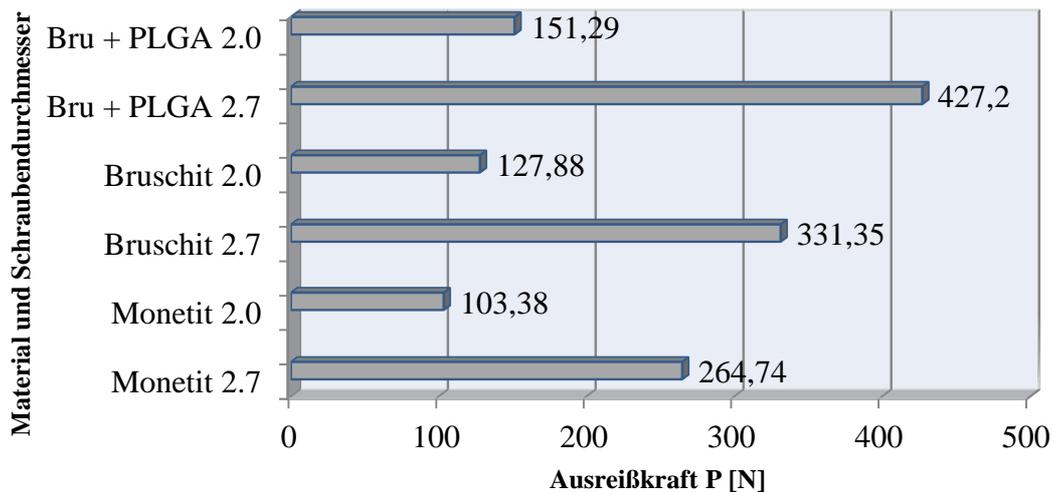


Diagramm 1: Schraubenausreißkräfte der verschiedenen Materialien.

Im Vergleich der Ausreißkräfte zeigte sich, dass die Infiltration mit PLGA zu einer Erhöhung der Stabilität bei progressiv auf den Körper wirkenden Kräften führte (siehe Diagramm 1). Bei der Kombination von Bruschit mit 2,7mm Schrauben konnte durch Infiltration eine Steigerung der maximalen Zugkraftbelastung von 29%, bei 2,0mm Schrauben eine Steigerung von 18% ermittelt werden. Ebenfalls fiel der Unterschied zwischen den Ausreißkräften von Bruschit und Monetit auf. Prozentual wies Bruschit bei 2,7mm Schrauben eine 25% höhere und bei 2,0mm Schrauben eine 23% höhere Ausreißkraft gegenüber Monetit auf. Das 2,0mm Schraubensystem ist ein Standard für nicht lasttragende Osteosynthesen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, während 2,7mm Schrauben für die Fixierung von stärker belasteten Rekonstruktionsplatten angewendet werden.

4.3.2 Porosität

Hierbei handelt es sich um eine prozentuale Porosität bezogen auf das Eigengewicht des Probekörpers mit dem Messmedium Wasser.

Bruschit: 28,2 Gew.-%

Monetit: 34,6 Gew.-%

4.3.3 Wärmeleitfähigkeit

Um die Wärmeleitfähigkeit berechnen zu können, wird die Dichte des Materials benötigt. Die angesetzten Werte wurden durch Messen von Volumen und Masse der Prüfquader bestimmt und über die Formel für die Dichte berechnet.

Errechnete Dichte der Materialien:

Bruschit $\rho = 1566 \text{ [kg / m}^3\text{]}$

Monetit $\rho = 1493 \text{ [kg / m}^3\text{]}$

Nachfolgend sind die Wärmeleitfähigkeiten von Bruschit und Monetit denen anderer Implantatmaterialien gegenübergestellt (siehe Tabelle 8, Werte für Titan und PMMA sind der Internetenzyklopädie Wikipedia entnommen).

Material	Bruschit	Monetit	PMMA	Titan
$\lambda \text{ [W / m * K]}$	0,393	0,294	0,19	22

Tabelle 8: Wärmeleitfähigkeiten verschiedener Materialien.

5 Diskussion

5.1 3DP von Calciumphosphaten

Die Wiederherstellung zerstörter kraniofazialer Knochenstrukturen ist für die soziale und funktionelle Rehabilitation eines Patienten von großer Bedeutung. Traumata, kongenitale Defekte oder Asymmetrien sowie invasive operative Eingriffe können starke Knochendefizite verursachen. Längerfristiges Bestehen dieser Defizite führt zu einer Anpassung der umliegenden Weichgewebe an die Defektsituation. Es kommt zur Weichgewebseinwachsung mit Vernarbungen, Gewebeatrophie und eventuellen neurologischen Begleitsymptomen, wie beispielsweise dem Trepanationssyndrom (sinking skin flap syndrome) [6, 70]. Der Verlust wichtiger Weichgewebsstützpfiler kann die Funktion der umliegenden Strukturen einschränken oder zum Verlust dieser führen. Gesichts- und Hirnschädel haben eine lebenswichtige Schutzfunktion für Gehirn und Sinnesorgane und Sicherung der Nahrungsaufnahme, Atmung und Phonetik.

Die Anforderungen an ein geeignetes Material zur Rekonstruktion derartiger Knochendefekte leiten sich funktionell ab und können für den kraniofazialen Bereich auf Volumenerhalt (Platzhalterfunktion) und Schutz der Defektregion ohne lasttragende Funktion eingegrenzt werden. Eine Ausnahme bildet der Kieferkomplex, welcher hohe Kaukräfte tolerieren muss, und somit einer Primärstabilisierung durch das KEM oder zusätzlicher „stress shielding devices“ (Rekonstruktionsplatten) bedarf. Außerdem ist eine harmonische Ausformung der umliegenden Weichgewebe wünschenswert, um eine ästhetische Verbesserung zu erzielen.

Seit den 1980er Jahren wurden verschiedene Implantatmaterialien und -verfahren klinisch erprobt. Entsprechend ihres Einsatzbereiches haben sich spezifische Vor- und Nachteile in der langfristigen Versorgung knöcherner Defekte herausgestellt. Für die Wahl des KEM sind die Lokalisation des Defektes, die Defektgröße und der individuelle Zustand des Empfängerareals ausschlaggebend. Während langfristig etablierte Materialien vor allem dem Bereich der „bone replacement materials“ angehören, fokussiert die Forschung zunehmend die Gruppe der „bone regeneration materials“. Die Anforderungen an ein modernes KEM werden von den klassischen Materialien (PMMA und Titan) nicht umfassend erfüllt, da diese weder degradiert werden können, noch Möglichkeiten zur Modifizierung ihrer Eigenschaften bieten.

Titan ist unter den alloplastischen metallischen Materialien das am häufigsten verwendete. Die Bochumer Arbeitsgruppe um Eufinger hat eine hohe Erfolgsrate des Materials auf dem Einsatzgebiet der Kranioplastik zeigen können. Von Vorteil sind ein geringes Gewicht, sehr gute mechanische Parameter und die hohe Biokompatibilität (unter anderem Korrosionsbeständigkeit) [48, 50, 71]. Daher wird es nicht nur als Implantatkörper verwendet, sondern ist auch Standardmaterial für Osteosynthesen (z. B. Schrauben und Nägel). Den Vorteilen stehen hohe Materialkosten, eine schwierige intraoperative Nachkonturierung und die hohe Wärmeleitfähigkeit von Titan gegenüber [4, 6]. Ein weitaus weniger bekannter Nachteil ist das Phänomen des „stress shielding“ bei Werkstoffen höherer Festigkeiten. Ursächlich dafür ist die Kompensation von natürlichen auf den Knochen wirkenden Kräften und die daraus resultierende Regression der Knochendichte. Vor allem Studien über Arthroplastien mit Titan berichten über „stress shielding effects“ und sind auf einen dauerhaften Ersatz des Unterkiefers übertragbar [72, 73]. Im Bereich der Kranioplastik dürften diese Effekte jedoch keine Rolle spielen. Bei großen metallischen Implantaten ist zudem die postoperative Röntgendiagnostik der angrenzenden Weichgewebsstrukturen aufgrund der hohen Röntgenopazität und Artefakte durch Streustrahlung erschwert [6, 29]. Dieses kann unter anderem bei onkologischen Fragestellungen von Nachteil sein.

Aus der Materialgruppe der nicht resorbierbaren Polymere sind PMMA und PEEK zu nennen, welche im Bereich der kranioplastischen Chirurgie als Implantatmaterialien Anwendung finden. PMMA ist der klassische Vertreter mit der größten Anwendungserfahrung [74]. Verfahrenstechnisch kann es direkt oder indirekt für die Implantatfertigung verarbeitet werden. Bei direkter Modellierung im Defekt treten lokale Gewebsnekrosen auf, welche auf die exotherme Polymerisationsreaktion (bis zu 124°C) oder verbleibendes Monomer (Toxizität und allergisierendes Potential) zurückgeführt werden und eine Revision nötig machen können [75]. Geringe Materialkosten, gute Modellierungseigenschaften und hohe Langzeitstabilität sind als positive Eigenschaften zu werten. Im Organismus wird PMMA keinesfalls knöchern umwachsen (integriert) und stattdessen im Kontakt zu Weichgewebe meist kapselartig eingeschleitet. Daher wird der Werkstoff als biotolerant eingestuft [28]. Eine Alternative aus der Materialgruppe der Polymere ist PEEK, welches im Bereich der orthopädischen Chirurgie (z. B. Wirbelsäulen- und Hüftdefekte) eingesetzt wird und aufgrund günstiger Materialeigenschaften auch Einzug in die kranioplastische Chirurgie gehalten hat [76, 77]. Eine hohe Biokompatibilität und die Toleranz von Sterilisationsmaßnahmen ohne

Verlust der Festigkeit konnten unter Beweis gestellt werden [75]. Die Wärmeleitfähigkeit von PEEK ist deutlich geringer als die von Titan und die mechanischen Eigenschaften können denen von Knochen durch Faserverstärkung angeglichen werden. Allerdings ist auch PEEK als biotolerant einzustufen, wird also ähnlich wie PMMA im Kontakt zu Weichgewebe bindegewebig umkapselt und birgt das Risiko einer Fremdkörperreaktion.

Das Auftreten von Fremdkörperreaktionen lässt sich beim Einsatz bioaktiver KEM, wie Bioglass oder Keramiken, weitestgehend ausschließen. Die Osseointegration erfolgt über Ausbildung einer HA-Schicht an der Implantatgrenze [12]. Biogläser sind anorganische Oxide, welche durch einen Schmelzprozess gewonnen werden und ein amorphes Gefüge bilden. Sie besitzen eine gute Porosität und sind in Form von Granula (Novabone®) oder Kompositkeramiken (Bioverit®) im Einsatz [78]. Keramiken bestehen aus HA oder TCP, die bei Hochtemperaturesinterung gewonnen werden und in herkömmlichen Applikationsformen (z. B. Granulate oder Blöcke) oder als PSI hergestellt werden können [79]. Aufgrund der Löslichkeit dieser KEM und der geringen Porosität (Keramiken) zählen sie in die Gruppe der dauerhaften Implantatmaterialien. Die klinische Anwendung von Biogläsern oder Keramiken in der Kranioplastik großer Defektvolumina wird derzeit noch mit unzureichend großen Fallstudien belegt, um deren langfristige Erfolgsrate einzuschätzen.

Moderne Verfahren für die Fertigung präoperativer PSI vermeiden intraoperative Arbeitsschritte durch Nutzung dreidimensionaler Bildgebungen (CT, DVT, MRT). Hierbei kann zwischen indirekten Formverfahren (Pressen, Gießen, Schäumen) und direkten Verfahren (generative Rapid-Prototyping-Techniken, CNC-Fräsen) unterschieden werden. Beide Gruppen erlauben die Verarbeitung eines breiten Materialspektrums, aber benötigen dafür einen unterschiedlich hohen Aufwand. Die Anforderungen an die Verfahrenstechnik orientieren sich an denen der KEM sowie der Optimierung des operativen Ablaufs.

Ein Herstellungsverfahren sollte die einfache, wirtschaftliche und möglichst präzise Rekonstruktion des Knochens möglich machen:

- Präzise Herstellung komplexer dreidimensionaler Implantate
- Geringe Nachbearbeitung (Entfernung von Stützstrukturen)
- Breites Materialspektrum
- Herstellung kompositärer Materialien
- Erstellung osteokonduktiver Strukturen (definierte Porenarchitektur)
- Verarbeitung bei Raumtemperatur (Eintrag thermolabiler Substanzen)
- Einbringen von Gradienten bioaktiver Wirkstoffe
- Wirtschaftlichkeit / Produktionszeit
- Gewährleistung der Sterilität

Vor allem die Anforderung an osteokonduktive und -induktive Eigenschaften werden von einigen KEM bzw. Herstellungsverfahren nicht erfüllt, was sie auf den Einsatz als „bone regeneration material“ einschränkt. Während die Osteokonduktion über verschiedene Materialeigenschaften moduliert wird, wird der Prozess der Osteoinduktion ausschließlich auf die durch BMP eingeleitete Differenzierung osteogener Zellen zurückgeführt. Studien, die sich mit der Formation von Knochen in ektopen Regionen (z. B. intramuskulär) beschäftigten, konnten die Abhängigkeit von Makro- und Mikrostruktur sowie Materialzusammensetzung der KEM darstellen [80, 81]. Aus den Ergebnissen wurde abgeleitet, dass raue makroporöse Materialien mit interkonnektierender Porenstruktur und der chemischen Komposition aus Calcium und Phosphat verglichen mit nicht keramischen KEM die höchste knochenbildende Potenz besitzen. Zudem ist bekannt, dass die Chemotaxis osteogentischer Zellen durch BMP moduliert wird und diese auch solitär eine Osteogenese induzieren können [82]. Somit sollten PSI mit dem Ziel der Knochenregeneration die Modifikation osteokonduktiver und -induktiver Eigenschaften erlauben. Dieses gewinnt vor allem an Bedeutung, wenn die Empfängerregion biologisch kompromittiert ist.

Während (autologer) spongiöser Knochen oder auch xenogene KEM über eine natürliche (höhergradige) Porosität verfügen, muss diese bei der Herstellung synthetischer KEM verfahrenstechnisch realisiert werden. Dabei kommt es häufig zu schlecht entfernbaren Materialeinschlüssen. Unter den indirekten Formverfahren ist einzig das „gas foaming“ geeignet, poröse und überschussfreie Strukturen zu erzeugen.

Nachteil dieser Technik ist der erhöhte Verarbeitungsaufwand und die unregelmäßige Porenverteilung, welches es für die Verarbeitung von KEM wenig interessant macht [79]. Mit individuellen Einschränkungen vermögen sämtliche Rapid-Prototyping-Verfahren die Fertigung von Scaffolds oder Implantaten zum Knochenersatz. Jedoch sind lediglich das 3DP und das FDM in der Lage, freie Porenarchitekturen zu erstellen. Im Vergleich der Verfahren ist die Auflösung des FDM geringer als die des 3DP [83]. Zusätzlich ermöglicht das 3DP den Eintrag thermolabiler bioaktiver Wirkstoffe, da die Abbindereaktion zwischen Pulver und Binder bei Raumtemperatur abläuft. Alle Rapid-Prototyping-Techniken mit thermischen Verarbeitungsschritten (FDM, SLS, LOM) sind hierfür ungeeignet. Somit ist das 3DP das vielversprechendste Verfahren zur Herstellung patientenspezifischer Knochenimplantate, da es die Verarbeitung von degradierbaren CaPC mit geeigneter Porosität und hoher Auflösung bei Verzicht auf Stützstrukturen ermöglicht und zudem einen ortsaufgelösten Wirkstoffeintrag gestattet.

Seit 2005 wird das 3DP-Verfahren in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Würzburg zum Druck von Biomodellen verwendet. Bei der Planung komplexer chirurgischer Eingriffe und eventuell erforderlicher Rekonstruktionsmaßnahmen (z. B. indirekte Herstellung PSI) stellte sich dieses gegenüber alternativen Verfahren, wie SLS oder SL, als gleichwertig dar [23]. Im Bereich Tissue Engineering wurde das 3DP zur Fertigung von Zellkulturträgern (Scaffold) aus HA oder TCP erfolgreich eingesetzt. Auch hier zeigte sich der Vorteil der generativen Fertigungsverfahren bei der Wiedergabe interner Architekturen [84]. Während des Herstellungsvorganges erlaubt der Mehrkammer-Druckkopf das Einbringen von thermolabilen Wirkstoffen mit einer spezifischen Verteilung im Formkörper. Folglich können Konzentrationsgradienten erstellt werden, die eine örtliche bzw. zeitliche Regulierung der Wirkstofffreigabe ermöglichen [85]. Über diese Möglichkeit verfügt kein anderes generatives Fertigungsverfahren.

Für die Herstellung von knochenregenerativen Implantaten wurde durch die Würzburger Arbeitsgruppe um Gbureck ein hydraulisch abbindender CaP-Zement in das 3DP eingeführt. Hierbei dienen TCP (Pulver) und 20%ige Phosphorsäure als Reaktanden. In einer Zementabbindereaktion kommt es zur Bildung des Calciumphosphates Brushit (DCPD) ohne thermische Reaktion. Anschließend kann Brushit durch thermische Behandlung im Autoklaven in die anhydrierte Form Monetit (DCPA) überführt werden. Der Abbau der DCP geschieht vor allem hydrolytisch, aber

auch teils zellulär durch Osteoklastenaktivität, wenn HA als Nebenprodukt auftritt. HA verzögert die Degradation der Implantate, jedoch kann dessen Präzipitation durch Zugabe von Magnesium- oder Pyrophosphat-Ionen inhibiert werden [86]. Im Gegensatz zu resorbierbaren Polymeren entstehen bei der Degradation der DCP keine starken Verschiebungen des pH-Milieus oder toxische Reaktionen aufgrund hoher lokaler Stoffkonzentrationen [41]. Beide Materialien konnten in vivo die Knochenbildung bei intramuskulärer Implantation im Tierversuch (Tiermodell an Ziegen) herbeiführen, daher wird sogar eine noch unzureichend belegte osteoinduktive Potenz der Materialien in ektopen Implantationsorten diskutiert [81]. In vivo Versuche zeigen eine schnellere Degradationskinetik von Monetit, was auf die größere Porosität und die direkte Resorption ohne Phasenumwandlung zurückzuführen ist. Bisher wurden keine nennenswerten Komplikationen beim Einsatz in Tierversuchen festgestellt [40, 87]. Auch beim Menschen konnten alveolare Knochendefekte mit Monetit aufgefüllt werden und ermöglichten den Knochenerhalt vor implantatprothetischer Therapie [88]. Bruschit ist kommerziell als CaPC verfügbar und findet sich als injizierbares Präparat bei der unterstützenden Frakturheilung (ChronOs inject® [89], Jectos® [90]), zur Therapie dentaler Knochendefekte (injizierbar, PD Vital Os® [91]) und als Beschichtungsmaterial implantierbarer Produkte (z. B. DIO BioTite® Implantate).

Außerdem dient Bruschit neben weiteren Calciumphosphaten als Reaktant bei Präzipitationsreaktionen von HA-bildenden CaPC. Diese stellen die größte Gruppe der kommerziellen CaPC-Produkte mit dem breitesten klinischen Einsatzspektrum. Basierend auf den Reaktionsprodukten ergeben sich mittel- bis langfristige (Monate bis Jahre, osteoklastär) Degradationszeiträume mit guter Knochenregeneration und geringen Komplikationsraten (BoneSource®, Embarc®) [92]. Anwendung finden pastös applizierbare CaPC vor allem in der Versorgung von kleinen, gering kraftbelasteten Knochendefekten (z. B. Frakturheilung oder Augmentation). Bei der Anwendung in großen Defektvolumina zeigen klinische Studien ein Frakturrisiko mit der Gefahr inflammatorischer Nebenwirkungen durch versprengte Zementpartikel. Durch die Kombination der CaPC mit dem 3DP resultieren die wesentlichen Vorteile: Wiedergabe komplexer Formen, Verkürzung intraoperativer Zeiten, Eintrag von Additiven und die Herstellung von Gradienten [93].

Auch in Hinblick auf Kostenaufwendungen bewährt sich die 3DP-Verfahrenstechnik: Die Materialkosten für ein 3D-gedrucktes Implantat auf Calciumphosphatbasis liegen bei circa 100€, was dem intraoperativ modellierter PMMA-Implantate gleichkommt. Bei der Nutzung indirekter Verarbeitungstechniken steigen die Kosten durch zusätzlichen Materialaufwand für Press- und Gussformen oder Biomodelle auf ein Vielfaches an (circa 800US\$ PMMA-Moulding mit Biomodell) [64]. Zusätzlich ist die Fehleranfälligkeit durch die verlängerte Prozesskette indirekter Techniken höher einzustufen. Gegenüber der gut etablierten Fertigung von titanbasierten Knochenersatzimplantaten im CNC-Fräsverfahren (circa 3000-8000€ [4, 29, 94]) ist die ökonomische Konkurrenzfähigkeit des 3DP sehr deutlich.

5.2 Ergebnisse

In einem Modellversuch sollte die Praktikabilität einer Prozesskette zur Herstellung PSI im 3D-Pulverdruck-Verfahren geprüft werden. Als Implantatmaterial dienten resorbierbare CaPC, die bei Raumtemperatur präzipitieren. Ähnliche Verfahrensketten sind für den Implantatwerkstoff Titan etabliert [59]. Für den Modellversuch sollten vier klinisch relevante unilaterale Schädeldefekte mit individuellen Implantaten versorgt werden. Zur Rekonstruktion der Defekte wurde eine Softwareroutine programmiert, mit der virtuelle Defektdeckungen (Implantate) anhand kontralateraler Symmetrievergleiche berechnet wurden. Abschließend erfolgte die Herstellung der Implantate im 3D-Pulverdruck-Verfahren und die Prüfung der Passgenauigkeit und Kontur am Defektschädel.

Die Herstellung PSI ist durch intraoperative Modellierung, indirekte Verfahren (z. B. Pressen oder Gießen), CNC-Fräsen oder generative Techniken möglich. Für die exakte Abbildung der internen Knochenstrukturen des Schädels sind mit Ausnahme der generativen Techniken alle Verfahren ungeeignet. Mit dem 3DP von Calciumphosphaten ist der Aufbau komplexer Strukturen mit einer Präzision von 100µm ohne aufwendige Nachbearbeitung realisierbar. Die Möglichkeit, Porenstrukturen zu definieren, nimmt dabei entscheidenden Einfluss auf die osteokonduktive Potenz (Angiogenese, Zellmigration) eines Implantats. In vitro und in vivo (Tiermodell) Untersuchungen konnten die Abhängigkeit der Osteokonduktion von Porengröße und Porenstruktur biokompatibler KEM zeigen [81]. Weiterhin bestimmen Porosität und spezifische Oberfläche des Formkörpers (specific surface area) das Adsorptions- und Desorptionsverhalten substituierter additiver Substanzen (z. B. bioaktive Wirkstoffe wie Antibiotika, BMP) und modulieren folglich das biologische (gegebenenfalls osteoinduktive) Verhalten [95, 96].

Die in den Versuchsergebnissen dargelegten Porositäten von DCPD und DCPA lagen im Bereich der Angaben von Gbureck et al. [96]. Die moderaten Abweichungen zwischen den Ergebnissen sind durch unterschiedliche Messmethode zu erklären: einfacher Tauchversuch versus Hochdruck Quecksilber-Porosimetrie (34% versus 40% Porosität im Falle von DCPA). Durch die frei konstruierbare Druckstruktur ist die Porosität der Zemente variabel und kann zur Verbesserung der Osteokonduktion gesteigert werden.

Die mechanischen Eigenschaften der Materialien stehen in reziproker Beziehung zur Porosität [97]. Die ermittelten mechanischen Parameter entsprachen den Literaturwerten [40], lagen aber noch fern der Belastungsgrenzen spongiösen oder gar kortikalen Knochens (CS 35-283MPa) [11]. Daher ist der klinische Einsatz derzeit auf die Versorgung nicht lasttragender Defekte oder als volumenerhaltendes temporäres Implantat beschränkt. Für Bruschit liegen die Belastungsgrenzen höher als für dessen anhydrierte Form Monetit, was sich in der veränderten Porosität begründet:

$CS = 22,19 > 15,7$ [MPa] ; $BS = 5,49 > 4,07$ [MPa] ; $BM = 322,7 > 275,22$ [MPa / mm]. Beim Biegemodul zeigt ein geringerer Wert eine geringere Biegesteifigkeit und damit eine höhere Toleranz gegenüber Verformungen. Da die Ermittlung der mechanischen Festigkeiten nur dem Vergleich mit den Literaturwerten diene, wurde die Anzahl an Prüfkörpern bewusst gering gehalten.

Zusätzlich zur Stabilität des Implantats gegenüber umliegender Gewebe ist für eine erfolgreiche knöchernen Durchbauung die rigide Fixierung von großer Bedeutung. Während des knöchernen Umbauprozesses müssen Schäden und Bewegungen des Implantats verhindert werden, um eine Osseointegration zu ermöglichen [87]. Um die Belastbarkeit der Osteosyntheseverbindung zu prüfen, wurde der Schraubenausreißversuch durchgeführt. Dabei wurden zufriedenstellende maximale Ausreißkräfte zwischen 103-427N ermittelt. Bei der Zugbelastung konnte das Komposit aus Bruschit und infiltriertem PLGA die höchsten Belastungen tolerieren, was durch die Absenkung des Biegemoduls zu erklären ist. Methodisch ist eine homogenere Infiltration der porösen Materialien durch die Evakuierung der eingeschlossenen Luft und eine Untersuchung zur formabhängigen Verteilung in verschiedenen Druckkörpern denkbar, um höhere Belastungswerte zu erreichen. Auch das als „depowdering“ bezeichnete Entfernen der losen Pulverpartikel nach dem 3DP wurde durch andere Arbeitsgruppen untersucht und nimmt beim Infiltrieren Einfluss auf das Aufnahmevermögen von PLGA [98]. Verfahrenstechnisch ist auch die Herstellung vieler anderer Kompositmaterialien möglich, welche Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften, das Degradationsverhalten, das Puffern saurer Degradationsprodukte oder die Kinetik von Wirkstofffreisetzungen nehmen können.

Neben mechanischen Eigenschaften ist bei Rekonstruktionen des Neurocraniums die Wärmeleitung des Implantatmaterials relevant, da thermische Reize zu Parästhesien [6, 49] oder lokalen Entzündungen umliegender Gewebe führen können. Erwartungsgemäß lagen die ermittelten Wärmeleitfähigkeiten von Bruschit und Monetit

mit 0,393 bzw. 0,294 [W / m*K] im Bereich humanen Knochens (0,3-0,5 [W / m*K]) [99]. In Kontrast dazu stehen metallische Materialien mit bis zu 60fach höherer Wärmeleitfähigkeit (Titan 22 [W / m*K]). Die Fachliteratur weist bisher keine ausführlichen Untersuchungen zu dieser Problematik aus.

Die entwickelte Softwareroutine Skull Mirror ermöglicht die Rekonstruktion von Knochendefekten mit dem Mirror-Imaging-Verfahren unter Nutzung kontralateraler anatomischer Strukturen. DICOM-Datensätze können gelesen und axial, koronal und sagittal dargestellt werden. Eine Transformationsprozedur ermöglicht die Veränderung der räumlichen Orientierung des Schädels im Datensatz zur Ausrichtung der Medianebene. Die Software kann unilaterale Knochendefizite virtuell rekonstruieren und erlaubt die Fehlerkorrektur des Implantatentwurfs. Anschließend erfolgt die Speicherung des Entwurfs im DICOM-Format. Kommerziell gibt es bereits CAD-Software zur Operationssimulation und 3D-Datenmanipulation, welche sehr umfangreiche Lösungen zur Versorgung von Knochendefekten anbieten [100]. Im Ergebnis konnten die präparierten Defektsituationen des Kadaverschädels mit Hilfe der Prozesskette sehr zufriedenstellend rekonstruiert werden. Implantatpassung und -kontur waren überzeugend und ließen lediglich leichte Unregelmäßigkeiten durch die Transformation erkennen. Kleinere Korrekturen der Randbereiche waren durch die gipsähnliche Materialbeschaffenheit sehr einfach durchzuführen. Auch die Fixierung der Implantate mit Mini- bzw. Rekonstruktionsplattenosteosynthesen gestaltete sich unkompliziert ohne Versagen des Materials. Der gesamte Herstellungsprozess von der Datenerhebung bis zum fertigen Implantat betrug circa zwei Tage.

Die Softwareroutine wurde auf die Verarbeitung von CT-Datensätzen des Kopfes angepasst. Obschon eine Standardisierung dieser Daten durch die DICOM-Richtlinie gegeben ist, können Inkompatibilitäten mit der Ausleseprozedur nicht ausgeschlossen werden und bedürften gegebenenfalls einer Anpassung der Software. In Bezug auf den Transformationsablauf zeigte sich, dass die Ergebnisse mit der Erfahrung des Anwenders variierten. Obwohl die Transformationsroutine durch visuelle Hilfsmittel geführt wurde, brauchte ein unerfahrener Anwender mehr Zeit und Bearbeitungsdurchgänge für die Erstellung des Implantats. Zur Vereinfachung der Anwendung wären Automatismen denkbar, die über Strukturvergleiche die Medianebene ermitteln und eine idealisierte Spiegelebene vorgeben. Bei unzureichender Symmetrie knöcherner Strukturen wäre allerdings ein Automatismus einer manuellen

Eingabe unterlegen. Zudem sollte der behandelnde Arzt den Arbeitsablauf durchführen, um absehbare Fehlerquellen zu vermeiden. Grundsätzlich waren die erzielten Implantatpassungen bereits ohne Nachbearbeitung gut, jedoch wurde die Präzision zwischen Implantatrand und Empfängergewebe nicht durch Messungen quantifiziert. Erwartungsgemäß würde ein möglichst kleiner Randspalt die für die Knochenbildung entscheidende Zellproliferation und -migration von osteogenen Zellen in das Implantatlager begünstigen und das Einwachsen unerwünschter Ersatzgewebe verringern. Untersuchungen zum Einfluss der Randspaltgröße wurden bisher unzureichend publiziert. Zur Beseitigung der rechnungsbedingten Konturschwächen wäre die Verbesserung des Transformationsalgorithmus zu prüfen oder eine nachgeschaltete Kantenglättung durch Interpolation möglich. Letztere Option führt zu einem harmonischeren Verlauf der Außenkontur, aber zwangsläufig einem Verlust an Präzision. Der etablierte Rechnungsalgorithmus orientiert den ganzen Datensatz vor Spiegelung neu, wobei nach abschließender Betrachtung das Auslassen dieses Zwischenschrittes Fehler minimieren würde. Die Zuordnung der Spiegelpunkte könnte direkt durch die Nutzung von Ebenengleichungen erfolgen und damit Rundungsfehler weitestgehend umgehen. Für die Realisierung der Echtzeit-Mirror-Funktion würde dieses aber einen erheblich höheren Rechenaufwand und den Verlust von Softwareperformance bedeuten.

Eine Studie der Freiburger Universität beschäftigte sich mit der Präzision von präoperativ geplanten Rekonstruktionen der Orbita- und Jochbeinregion. Sie konnten darin feststellen, dass natürliche Symmetrieabweichungen von durchschnittlich 1mm bis maximal 5mm an knöchernen Strukturen des menschlichen Schädels bestehen [101]. Folglich wird das Mirror-Imaging-Verfahren in seiner Genauigkeit durch die Anatomie bereits limitiert und auch bilaterale Defekte können mit dieser Methode nicht rekonstruiert werden, daher muss möglicherweise auf andere Daten zurückgegriffen werden. Lösungsansatz sind einerseits frei formbare virtuelle Implantatentwürfe durch entsprechend umfangreiche CAD-Software und andererseits Datenbanken mit Schädel-CT-Daten unterschiedlichster Form und Größe. Datenbanken solcher Art werden seit langer Zeit in der forensischen Medizin verwendet und bedienen sich anatomischer Landmarken zum Vergleich der Schädel. Die Etablierung einer solchen Datenbank sollte auf Grundlage der radiologischen Datenbanken vieler Kliniken kein Problem darstellen. Neben den normalen Asymmetrien stellen kongenital bedingte Asymmetrien, wie das Goldenhar-Syndrom und andere Erkrankungen mit skelettaler

Manifestation, eine noch größere Herausforderung dar. In diesen Fällen muss auf die manuelle Modellierung am Biomodell oder das virtuelle freie Design der PSI zurückgegriffen werden [46].

Bezüglich der Detailgenauigkeit der Implantate liegt die Limitation nicht bei der Herstellung, sondern in der Erhebungsgenauigkeit derzeitiger Spiral-CTs. Rapid-Prototyping-Verfahren wie das 3DP verarbeiten Auflösungen bis zu einer Mindestgröße von 100µm. CTs werden aus strahlenhygienischen Gründen meist bei einer Schichtstärke von 1mm oder darüber gefahren. Somit ist in jedem Fall individuell zu entscheiden, mit welcher Detailgenauigkeit und somit Strahlenbelastung eine entsprechende Bildgebung indiziert ist.

5.3 Klinische Implikationen

Die Versorgung von Knochendefekten des kraniofazialen Komplexes stellt eine große Herausforderung in der rekonstruktiven Chirurgie dar. Komplizierte Defektsituationen führen bei intraoperativer Modellierung zu weniger präzisen Ergebnissen und sind sehr zeitintensiv. Klinisch tendiert man jedoch zu immer kürzeren Eingriffszeiten, da diese maßgeblich den Therapieerfolg und die postoperative Komplikationsrate beeinflussen [102]. Daher ist eine präoperative Planung und Rekonstruktion mittels vorgefertigter individueller Implantate den intraoperativen Techniken häufig überlegen. Durch Biomodelle oder CAD-Rekonstruktionen anhand von CT-Datensätzen können präoperativ gefertigte Implantate den Anforderungen hinsichtlich der Implantatqualität und der Optimierung des operativen Ablaufes gerecht werden [103].

Die Prozessierung von CaPC im 3DP bietet aufgrund der Kombination der Verfahrenstechnik mit der verwendeten Werkstoffklasse vielfältige Vorteile bei der Herstellung individueller alloplastischer Implantate. Mit dem Verfahren lassen sich die osteokonduktiven, osteoinduktiven und mechanischen Eigenschaften der CaPC vielfältig beeinflussen. Komplexe überschussfreie Porenstrukturen und die Degradation der CaPC ermöglichen unter Berücksichtigung bisheriger Untersuchungen hohe osteokonduktive Effekte. Ein interessanter Aspekt ist dabei die Herstellung kompositärer Materialien zur Modifikation mechanischer oder biologischer Eigenschaften. So kann der Zusatz resorbierbarer Polymere neben der Steigerung der mechanischen Belastbarkeit ebenso die Kinetik (orts- und zeitaufgelöst) von eingebrachten Antibiotika oder Wachstumsfaktoren steuerbar machen. Die bei Raumtemperatur stattfindende Abbindereaktion der Zemente verhindert unterdessen eine Veränderung der Additive, wie sie bei anderen thermischen Verfahren auftritt. Auf Grundlage der benannten Eigenschaften könnte eine Anpassung der Implantateigenschaften an die patientenspezifische Situation (Defektbeschaffenheit, Infektionen, Wundheilungsstörungen) erfolgen. Interessant ist dieses in Hinblick auf Kranioplastiken infolge von Tumortherapie oder insuffizienter Primärversorgung, weil damit erhöhte Risiken für dauerhaften alloplastischen Knochenersatz verbunden sein können. Zu diesen Risiken zählen immunsupprimierende Therapien wie Chemotherapie und Radiotherapie, Infektionen sowie hämatologische oder osteologische Erkrankungen. Ein weiterer, nicht unerheblicher Aspekt ist die gute knochenähnliche

Röntgenopazität von CaPC gegenüber metallischen KEM bei der Verlaufskontrolle risikobehafteter Operationen. Materialbedingte Streustrahlung metallischer Werkstoffe kann die Beurteilung des angrenzenden Weichgewebes oder der Osseointegration des Implantats verschlechtern oder nicht auswertbar machen [6, 29]. Letztendlich sind jedoch noch nicht ausreichend große Studien über Kranioplastiken unter Einsatz keramischer PSI am Menschen publiziert, um vergleichende Aussagen über die Langzeitprognose dieser zu treffen. Erste vielversprechende Ergebnisse zeigte jedoch eine aktuelle Multicenterstudie über individuelle Implantate aus porösem HA. Gegenüber alternativen alloplastischen Materialien zeigten sich verringerte Komplikationsraten bei kranioplastischer Deckung mit den PSI [104].

Für die Ermittlung des vollen Potentials dieser Verfahrenskette sind weitere in vivo Untersuchungen notwendig, bevor ein klinischer Einsatz am Menschen stattfinden kann. Bisherige Untersuchungen zur Degradation im Tierversuch haben sich auf geometrisch einfache Implantatkörper oder Scaffoldstrukturen konzentriert. Daher sollte das Verhalten eines anatomischen PSI mit kortikaler und spongiöser Struktur in Bezug auf Degradationsverhalten und -stabilität (Osteosyntheseverbindung mit Knochen) untersucht werden. Wichtige Untersuchungsparameter wären eventuell auftretende Änderungen des pH-Milieus und die Auswirkungen auf den tierischen Calciumphosphathaushalt durch die Degradation der großen CaPC-Implantate. Zur Modifikation der mechanischen Eigenschaften oder der Degradationskinetik sollten vor allem Kompositmaterialien der CaPC mit polymeren KEM oder auch Kollagen in den Fokus gerückt werden. Zudem wäre die Verwendung der PSI als Zellträger interessant, wenn der Druckvorgang erstmalig das gleichzeitige Eindringen vitaler Zellen erlaubt. Forschungen im Bereich des Tissue Engineering nutzen das 3DP bereits jetzt zur Zellaussaat in eine dreidimensionale Matrix und erlauben in naher Zukunft vielleicht den Druck von Blutgefäßen, Schleimhaut und anderen Geweben in das Implantat [105].

Ein klinischer Einsatz der Prozesskette würde derzeit noch an der Gewährleistung der Sterilität der Materialien während des gesamten Prozesses scheitern. Die verwendeten Edukte sind chemisch rein und durch das Medizinproduktegesetz zertifiziert. Zwar ist die Sterilisierung von DCPD unter vollständiger Umsetzung zu DCPA durchführbar, jedoch würden eingebrachte thermolabile Substanzen bei 134°C zerstört. Gerade die Erzeugung eines orts aufgelösten Wirkstoffgradienten durch präzise Applikation während des Bauprozesses ist ein wesentlicher Vorteil des 3DP. Die Lösung dieser Problematik ist nur durch Anpassung der Rapid-Prototyping-Verfahren

an medizinische Anforderungen seitens der Hersteller möglich. Weiterhin beschränken die mechanischen Festigkeiten der DCP und anderer resorbierbarer Materialien den Einsatz auf gering oder nicht lasttragende Knochenbereiche. Für lasttragende Regionen, wie den Unterkieferdefekt, ist die Unterstützung durch „stress shielding devices“ (lasttragende Osteosynthesen) notwendig. Aber gerade in kraftbelasteten Bereichen, wie der Kieferregion, wäre autologer Knochen (oder dementsprechend degradierbares KEM) aufgrund gleichartiger materieller Eigenschaften langfristig wünschenswert, wenn man das Problem des „stress shielding“ betrachtet. Zusätzlich ist der Kieferbereich besonders auf autologen Ersatz angewiesen, da häufig eine anschließende implantologisch-prothetische Rehabilitation des Kiefers zur Wiederherstellung der Kaufunktion erfolgen soll. Alternativ ist die Verwendung der CaPC-Implantate als temporärer volumenerhaltender Ersatz bis zu einer Sekundärversorgung denkbar.

Die Forschung im Bereich kompositärer Materialien sowie die herstellerseitige Anpassung der Verfahrenstechnik ermöglicht es vielleicht bald, diese Limitierungen zu beseitigen. In verfahrenstechnischer und wirtschaftlicher Sicht ist das 3DP von CaPC gegenüber anderen generativen Techniken konkurrenzfähig oder überlegen. Durch die Verarbeitbarkeit von CaPC im 3DP zu individuellen Implantaten ist grundsätzlich eine Alternative zu autologen Knochentransplantaten vorstellbar.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Etablierung einer Prozesskette zur Herstellung anatomischer PSI aus CaPC im 3D-Pulverdruck-Verfahren. Der Modellversuch sollte die klinische Anwendung des Verfahrens simulieren und gegenüber alternativen Verfahren einordnen. Weiterhin sollten wichtige Parameter der DCP erhoben werden, um deren Eignung als KEM für PSI darzulegen.

Vier Defekte eines Kadaverschädels dienten der Prüfung der Prozesskette in Hinsicht auf Präzision und Praktikabilität des Verfahrens. Grundlage der Prozesskette waren dreidimensionale CT-Datensätze der Defektsituationen, welche eine computergestützte Rekonstruktion erlaubten. Eine eigens programmierte CAD-Software berechnete die virtuellen Entwürfe der individuellen Defektdeckungen anhand kontralateraler Strukturen. Abschließend wurden die PSI im 3D-Pulverdruck-Verfahren hergestellt und am Kadaverschädel bewertet. Zur Bewertung der DCP als geeignete KEM wurden mechanische, strukturelle und thermische Eigenschaften mit gängigen experimentellen Verfahren bestimmt. Die ermittelten Druck- und Biegefestigkeiten zeigten gute Ergebnisse für nicht bis gering lasttragende Bereiche, wie sie am Gesichts- und Hirnschädel vorliegen. Ebenso konnte die stabile Integration der Implantate durch osteosynthetische Fixierung im Schraubenausreißversuch nachgewiesen werden. Vorangegangene Untersuchungen zum klinischen Verhalten der Materialien konnten gute osteokonduktive Eigenschaften herausstellen und machen diese zu einer potentiellen Alternative zum autologen Transplantat.

Die etablierte Prozesskette zeigte eine gute Praktikabilität und Wirtschaftlichkeit im Umgang mit DCPD / DCPA. Alle Modelldefekte konnten mit PSI rekonstruiert werden. Diese zeigten eine gute Passung in der Defektregion und eine gute äußere Kontur. Für eine tatsächliche klinische Anwendung 3D-pulvergedruckter CaPC-Implantate wird eine Validierung und schließlich Zertifizierung der gesamten Prozesskette einschließlich der Herstellung der Reaktanden erforderlich. Um das Verhalten der Implantate im menschlichen Organismus bewerten zu können, wäre zunächst der Einsatz als temporäres Implantat (z. B. als Platzhalter nach Unterkieferresektion vor definitiver autologer Rekonstruktion) als sinnvolle Erstanwendung denkbar.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Aciduman A, Belen D. The earliest document regarding the history of cranioplasty from the Ottoman era. *Surg Neurol* 2007; 68: 349-352
- 2 Beals SP, Rekate HL. Spontaneous formation of a second layer of frontal bone following forehead advancement: a case report. *Craniofacial Surgery* 1989: 331-332
- 3 Kakar V, Nagaria J, John Kirkpatrick P. The current status of decompressive craniectomy. *Br J Neurosurg* 2009; 23: 147-157
- 4 Kung WM, Lin FH, Hsiao SH, Chiu WT, Chyau CC, Lu SH, Hwang B, Lee JH, Lin MS. New reconstructive technologies after decompressive craniectomy in traumatic brain injury: the role of three-dimensional titanium mesh. *J Neurotrauma* 2012; 29: 2030-2037
- 5 Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury* 2005; 36 Suppl 3: S20-27
- 6 Kamyszek T, Weihe S, Scholz M, Wehmöller M, Eufinger H. Versorgung kraniofazialer Knochendefekte mit individuell vorgefertigten Titanimplantaten. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001; 5: 233-238
- 7 Platzer W, Spitzer G. *Bewegungsapparat : noch mehr Klinikbezüge*. Thieme Stuttgart, 2005: XII, 463 S.
- 8 Felsenberg D. Struktur und Funktion des Knochens: Stützwerk aus Kollagen und Hydroxylapatit. *Pharm Unserer Zeit* 2001; 30: 488-494
- 9 Lüllmann-Rauch R. *Histologie : Verstehen, Lernen, Nachschlagen*. Thieme Stuttgart, 2003: XIII, 552 S.
- 10 Chamay A, Tschantz P. Mechanical influences in bone remodeling. Experimental research on Wolff's law. *J Biomech* 1972; 5: 173-180
- 11 An YH, Draughn RA. *Mechanical testing of bone and the bone-implant interface*. CRC press 2010: 611 p.
- 12 Smeets R, Kolk A. Osteokonduktive und –induktive Knochenersatzmaterialien. *ZMK* 2010; 26
- 13 Morais JM, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *The AAPS journal* 2010; 12: 188-196

- 14 Dorozhkin SV, Epple M. Die biologische und medizinische Bedeutung von Calciumphosphaten. *Angewandte Chemie* 2002; 114: 3260-3277
- 15 Putlyaev VI, Safronova TV. A new generation of calcium phosphate biomaterials: the role of phase and chemical compositions. *Glass and Ceramics* 2006; 63: 99-102
- 16 Williams BM. Effects of tricalcium phosphate coated titanium on adjacent early bone formation. The University of Tennessee, 2007
- 17 Dorozhkin SV. Bioceramics based on calcium orthophosphates (review). *Glass and Ceramics* 2007; 64: 442-447
- 18 Chu TM, Warden SJ, Turner CH, Stewart RL. Segmental bone regeneration using a load-bearing biodegradable carrier of bone morphogenetic protein-2. *Biomaterials* 2007; 28: 459-467
- 19 Hutmacher DW, Schantz JT, Lam CX, Tan KC, Lim TC. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *J Tissue Eng Regen Med* 2007; 1: 245-260
- 20 Moreira-Gonzalez A, Jackson IT, Miyawaki T, Barakat K, DiNick V. Clinical outcome in cranioplasty: critical review in long-term follow-up. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 144-153
- 21 Cypher TJ, Grossman JP. Biological principles of bone graft healing. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35: 413-417
- 22 Finkemeier CG. Bone-grafting and bone-graft substitutes. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 454-464
- 23 Klammert U, Böhm H, Schweitzer T, Würzler K, Gbureck U, Reuther J, Kübler A. Multi-directional Le Fort III midfacial distraction using an individual prefabricated device. *J Craniomaxillofac Surg* 2009; 37: 210-215
- 24 Retzeppi M, Donos N. Guided bone regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21: 567-576
- 25 Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Prados-Frutos JC, Rastikerdar E, Gbureck U, Barralet JE, Lopez-Cabarcos E. Vertical bone augmentation with 3D-synthetic monetite blocks in the rabbit calvaria. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 1147-1153
- 26 Ilan DI, Ladd AL. Bone graft substitutes. *Operat Tech in Plast and Reconstr Surg* 2002; 9: 151-160

- 27 Chim H, Gosain AK. Biomaterials in craniofacial surgery: experimental studies and clinical application. *J Craniofac Surg* 2009; 20: 29-33
- 28 Marchac D, Greensmith A. Long-term experience with methylmethacrylate cranioplasty in craniofacial surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61: 744-752
- 29 Cabraja M, Klein M, Lehmann TN. Long-term results following titanium cranioplasty of large skull defects. *Neurosurg Focus* 2009; 26: E10
- 30 Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000; 31 Suppl 4: 37-47
- 31 Theiss F, Apelt D, Brand B, Kutter A, Zlinszky K, Bohner M, Matter S, Frei C, Auer JA, von Rechenberg B. Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials* 2005; 26: 4383-4394
- 32 Böstman O, Pihlajamäki H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review. *Biomaterials* 2000; 21: 2615-2621
- 33 Costantino PD, Friedman CD. Synthetic bone graft substitutes. *Otolaryngol Clin North Am* 1994; 27: 1037-1074
- 34 Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965; 150: 893-899
- 35 Tadic D, Epple M. A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials* 2004; 25: 987-994
- 36 Brown WE, Chow LC. Dental restorative cement pastes. 1985, patent
- 37 Chang BS, Lee CK, Hong KS, Youn HJ, Ryu HS, Chung SS, Park KW. Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations. *Biomaterials* 2000; 21: 1291-1298
- 38 LeGeros RZ. Calcium phosphate materials in restorative dentistry: a review. *Adv Dent Res* 1988; 2: 164-180
- 39 Merten H-A, Wiltfang J, Hönig J-F, Funke M, Luhr H-G. Intraindividuellem Vergleich von α - und β -TCP-Keramik im Tierexperiment. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4: S509-S515
- 40 Gbureck U, Hölzel T, Klammert U, Würzler K, Müller FA, Barralet JE. Resorbable dicalcium phosphate bone substitutes prepared by 3D powder printing. *Adv Funct Mater* 2007; 17: 3940-3945

- 41 Klammert U, Reuther T, Jahn C, Kraski B, Kübler AC, Gbureck U. Cytocompatibility of brushite and monetite cell culture scaffolds made by three-dimensional powder printing. *Acta Biomater* 2009; 5: 727-734
- 42 Verheggen R, Merten HA. Correction of skull defects using hydroxyapatite cement (hac) – evidence derived from animal experiments and clinical experience. *Acta Neurochir* 2001; 143: 919-926
- 43 Suchanek W, Yoshimura M. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J Mater Res* 1998; 13: 94-117
- 44 Barrows T. Degradable implant materials: a review of synthetic absorbable polymers and their applications. *Clin Mater* 1986; 1: 233-257
- 45 Zonneveld FW. A decade of clinical three-dimensional imaging: a review. Part III. Image analysis and interaction, display options, and physical models. *Invest Radiol* 1994; 29: 716-725
- 46 Saijo H, Igawa K, Kanno Y, Mori Y, Kondo K, Shimizu K, Suzuki S, Chikazu D, Iino M, Anzai M, Sasaki N, Chung UI, Takato T. Maxillofacial reconstruction using custom-made artificial bones fabricated by inkjet printing technology. *J Artif Organs* 2009; 12: 200-205
- 47 Eufinger H, Wehmöller M, Müller C, Falk A, Machtens E. Pure titanium as bone substitute. Geometric and substance-specific aspects of computer-assisted fabrication and follow-up imaging. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2000; 4 Suppl 2: S504-508
- 48 Eufinger H, Machtens E. Reconstruction in craniofacial contour and continuity defects with preoperatively designed individual implants. *Mund Kiefer Gesichtschir* 1997; 1 Suppl 1: S129-132
- 49 Eufinger H, Rasche C, Lehmbrock J, Wehmöller M, Weihe S, Schmitz I, Schiller C, Epple M. Performance of functionally graded implants of polylactides and calcium phosphate/calcium carbonate in an ovine model for computer assisted craniectomy and cranioplasty. *Biomaterials* 2007; 28: 475-485
- 50 Eufinger H, Saylor B. Computer-assisted prefabrication of individual craniofacial implants. *AORN J* 2001; 74: 648-654
- 51 Lethaus B, Ter Laak MP, Laeven P, Beerens M, Koper D, Poukens J, Kessler P. A treatment algorithm for patients with large skull bone defects and first results. *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39: 435-440

- 52 Yan X, Gu P. A review of rapid prototyping technologies and systems. *Computer-Aided Design* 1996; 28: 307-318
- 53 Gebhardt A. *Generative Fertigungsverfahren : Rapid Prototyping - Rapid Tooling - Rapid Manufacturing*. Hanser München, 2007: XVI, 499 S.
- 54 Peters F, Groisman D, Davids R, Hänel T, Dürr H, Klein M. Comparative study of patient individual implants from beta-tricalcium phosphate made by different techniques based on CT data. *Materialwiss Werkst* 2006; 37: 457-461
- 55 Sachs E, Cima M, Cornie J. Three-dimensional printing: rapid tooling and prototypes directly from a CAD model. *CIRP Annals - Manufacturing Technology* 1990; 39: 201-204
- 56 Seitz H, Rieder W, Irsen S, Leukers B, Tille C. Three-dimensional printing of porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005; 74: 782-788
- 57 Chua CK, Leong KF, Lim CS. *Rapid prototyping : principles and applications*. World Scientific Singapore, 2010: XXV, 512 p.
- 58 Klosterman D, Chartoff R, Graves G, Osborne N, Priore B. Interfacial characteristics of composites fabricated by laminated object manufacturing. *Compos Part a-Appl S* 1998; 29: 1165-1174
- 59 Weihe S. *Fertigung individueller Schädelimplantate mittels CAD/CAM-Technologie*. *Digital_dental.news* 2007; 1: 12
- 60 Patil P, Patil S, Chaudhari D. Research on conversion of DICOM multi-frame medical image in to multimedia format using MATLAB. *International Journal of Current Engineering and Technology* 2015; 5: 156-160
- 61 Igawa K, Mochizuki M, Sugimori O, Shimizu K, Yamazawa K, Kawaguchi H, Nakamura K, Takato T, Nishimura R, Suzuki S, Anzai M, Chung UI, Sasaki N. Tailor-made tricalcium phosphate bone implant directly fabricated by a three-dimensional ink-jet printer. *J Artificial Organs* 2006; 9: 234-240
- 62 Grant GA, Jolley M, Ellenbogen RG, Roberts TS, Gruss JR, Loeser JD. Failure of autologous bone-assisted cranioplasty following decompressive craniectomy in children and adolescents. *J Neurosurg* 2004; 100: 163-168
- 63 Fukuta K, Jackson IT, McEwan CN, Meland NB. Three-dimensional imaging in craniofacial surgery: a review of the role of mirror image production. *Eur J Plast Surg* 1990; 13: 209-217

- 64 Goh RC, Chang CN, Lin CL, Lo LJ. Customised fabricated implants after previous failed cranioplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1479-1484
- 65 Beleites E, Schneider G, Fried W, Schumann D, Linß W. 3-D-Referenzimplantate für den Gesichts- und Hirnschädel. *Dtsch Arztebl Int* 2001; 98: A2287-A2288
- 66 Wikipedia-Autoren sV. STL-Schnittstelle, 1. Februar 2015, 11:51 UTC. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=STL-Schnittstelle&oldid=136241374>
- 67 Wikipedia-Autoren sV. Drehmatrix, 1. Februar 2015, 12:01 UTC. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Drehmatrix&oldid=136902850>
- 68 Heidemann W. Drill-Free-Schrauben: In-vitro-Tests, In-vivo-Untersuchungen und klinische Anwendungen selbstbohrender und selbstschneidender Osteosyntheseschrauben in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Universität Magdeburg, 2001
- 69 Griesinger A, Spindler K, Hahne E. Periodisches Hitzdrahtverfahren zur Messung von Wärme- und Temperaturleitfähigkeit von geringen Stoffmengen. *Heat and Mass Transfer* 1997; 32: 419-425
- 70 Chalouhi N, Teufack S, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Jabbour PM. An extreme case of the syndrome of the trephined requiring the use of a novel titanium plate. *Neurologist* 2012; 18: 423-425
- 71 Scholz M, Wehmöller M, Lehm Brock J, Schmieder K, Engelhardt M, Harders A, Eufinger H. Reconstruction of the temporal contour for traumatic tissue loss using a CAD/CAM-prefabricated titanium implant-case report. *J Craniomaxillofac Surg* 2007; 35: 388-392
- 72 Kennady MC, Tucker MR, Lester GE, Buckley MJ. Histomorphometric evaluation of stress shielding in mandibular continuity defects treated with rigid fixation plates and bone grafts. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 170-174
- 73 Huiskes R. Stress shielding and bone resorption in THA: clinical versus computer-simulation studies. *Acta Orthop Belg* 1993; 59: 118-129
- 74 Wintermantel E, Ha S-W. *Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren*. Springer DE 2002: 686 S.
- 75 Eschbach L. Nonresorbable polymers in bone surgery. *Injury* 2000; 31 Suppl 4: 22-27

- 76 Scolozzi P, Martinez AM, Jaques BJ. Complex orbito-fronto-temporal reconstruction using computer-designed PEEK implant. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 224-228
- 77 Kim MM, Boahene KDO, Byrne PJ. Use of customized polyetheretherketone (PEEK) implants in the reconstruction of complex maxillofacial defects. *Arch Facial Plast Surg* 2009; 11: 53-57
- 78 Siebert H, Schleier P, Beinemann J, Fried W, Zenk W, Schumann D. Evaluierung individueller, in der CAD/CAM-Technik gefertigter Bioverit®-Keramik-Implantate zur Wiederherstellung mehrdimensionaler kraniofazialer Defekte am menschlichen Schädel. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2006; 10: 185-191
- 79 Staffa G, Barbanera A, Faiola A, Fricia M, Limoni P, Mottaran R, Zanotti B, Stefini R. Custom made bioceramic implants in complex and large cranial reconstruction: a two-year follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40: e65-70
- 80 Yuan H, Kurashina K, de Bruijn JD, Li Y, de Groot K, Zhang X. A preliminary study on osteoinduction of two kinds of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 1999; 20: 1799-1806
- 81 Habibovic P, Gbureck U, Doillon CJ, Bassett DC, van Blitterswijk CA, Barralet JE. Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. *Biomaterials* 2008; 29: 944-953
- 82 Habibovic P, de Groot K. Osteoinductive biomaterials--properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng Regen Med* 2007; 1: 25-32
- 83 Kalita SJ, Bose S, Hosick HL, Bandyopadhyay A. Development of controlled porosity polymer-ceramic composite scaffolds via fused deposition modeling. *Mat Sci Eng C-Bio S* 2003; 23: 611-620
- 84 Bose S, Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Mater Today* 2013; 16: 496-504
- 85 Vorndran E, Klammert U, Ewald A, Barralet JE, Gbureck U. Simultaneous immobilization of bioactives during 3D powder printing of bioceramic drug-release matrices. *Adv Funct Mater* 2010; 20: 1585-1591
- 86 Grover LM, Gbureck U, Wright AJ, Tremayne M, Barralet JE. Biologically mediated resorption of brushite cement in vitro. *Biomaterials* 2006; 27: 2178-2185

- 87 Tamimi F, Torres J, Gbureck U, Lopez-Cabarcos E, Bassett DC, Alkhraisat MH, Barralet JE. Craniofacial vertical bone augmentation: a comparison between 3D printed monolithic monetite blocks and autologous onlay grafts in the rabbit. *Biomaterials* 2009; 30: 6318-6326
- 88 Tamimi F, Torres J, Bassett D, Barralet J, Cabarcos EL. Resorption of monetite granules in alveolar bone defects in human patients. *Biomaterials* 2010; 31: 2762-2769
- 89 Arora R, Milz S, Sprecher C, Sitte I, Blauth M, Lutz M. Behaviour of ChronOS Inject in metaphyseal bone defects of distal radius fractures: tissue reaction after 6-15 months. *Injury* 2012; 43: 1683-1688
- 90 Obert L, Lepage D, Gasse N, Rochet S, Garbuio P. Extra-articular distal radius malunion: the phosphate cement alternative. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010; 96: 574-578
- 91 Saini A, Singh M, Lal N, Dixit J. Assessment of combination techniques in enhancing the regenerative potential of tricalcium phosphate graft in treatment of infrabony periodontal defects. *Indian J Dent Res* 2011; 22: 391-395
- 92 Schmitz JP, Hollinger JO, Milam SB. Reconstruction of bone using calcium phosphate bone cements: a critical review. *J Oral Maxil Surg* 1999; 57: 1122-1126
- 93 Ginebra MP, Espanol M, Montufar EB, Perez RA, Mestres G. New processing approaches in calcium phosphate cements and their applications in regenerative medicine. *Acta Biomater* 2010; 6: 2863-2873
- 94 Stieglitz LH, Gerber N, Schmid T, Mordasini P, Fichtner J, Fung C, Murek M, Weber S, Raabe A, Beck J. Intraoperative fabrication of patient-specific moulded implants for skull reconstruction: single-centre experience of 28 cases. *Acta Neurochir* 2014; 156: 793-803
- 95 Habibovic P, Yuan H, van der Valk CM, Meijer G, van Blitterswijk CA, de Groot K. 3D microenvironment as essential element for osteoinduction by biomaterials. *Biomaterials* 2005; 26: 3565-3575
- 96 Gbureck U, Vorndran E, Müller FA, Barralet JE. Low temperature direct 3D printed bioceramics and biocomposites as drug release matrices. *J Control Release* 2007; 122: 173-180
- 97 Barralet JE, Hofmann M, Grover LM, Gbureck U. High-strength apatitic cement by modification with α -hydroxy acid salts. *Adv Mater* 2003; 15: 2091-2094

- 98 Butscher A, Bohner M, Doebelin N, Hofmann S, Müller R. New depowdering-friendly designs for three-dimensional printing of calcium phosphate bone substitutes. *Acta Biomater* 2013; 9: 9149-9158
- 99 Duck FA. *Physical properties of tissue: a comprehensive reference book* (Academic, London). 1990:
- 100 Lee JW, Fang JJ, Chang LR, Yu CK. Mandibular defect reconstruction with the help of mirror imaging coupled with laser stereolithographic modeling technique. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 244-250
- 101 Metzger MC, Hohlweg-Majert B, Schön R, Teschner M, Gellrich NC, Schmelzeisen R, Gutwald R. Verification of clinical precision after computer-aided reconstruction in craniomaxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: e1-10
- 102 Maravelakis E, David K, Antoniadis A, Manios A, Bilalis N, Papaharilaou Y. Reverse engineering techniques for cranioplasty: a case study. *J Med Eng Technol* 2008; 32: 115-121
- 103 Wilde F, Schramm A. Rekonstruktion nach Trauma. *MKG-Chirurg* 2013; 6: 154-164
- 104 Stefini R, Esposito G, Zanotti B, Iaccarino C, Fontanella MM, Servadei F. Use of “custom made” porous hydroxyapatite implants for cranioplasty: postoperative analysis of complications in 1549 patients. *Surg Neurol Int* 2013; 4: 7
- 105 Boland T, Xu T, Damon B, Cui X. Application of inkjet printing to tissue engineering. *Biotechnol J* 2006; 1: 910-917

Danksagung

Ich danke allen, die mich motiviert haben, diese Arbeit fertigzustellen und mir mit gutem Rat beiseitestanden. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. Dr. Uwe Klammert und dem Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe, insbesondere Prof. Dr. Jürgen Groll, Prof. Dr. Uwe Gbureck, Dr. Elke Vorndran, Isabell Biermann und Susanne Christ, für die immer freundliche und gute Betreuung.

Ebenso möchte ich Dr. Kurt Baier danken, der mich durch seine Expertise im Bereich der Programmierung und DICOM-Verarbeitung bei der Erstellung der Einlese- und Transformationsprozeduren unterstützte.

Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin für die motivierenden Worte, die kreativen Auszeiten und guten Ratschläge in der Schaffensphase meiner Doktorarbeit. Unser beider Weg zum Dokortitel war mir ein Ansporn und verhalf, die vielen Tage der Arbeit zu bewältigen und mit Leichtigkeit verstreichen zu lassen.