

Michael Gelinsky

***"Biomaterialien"* – aktuelle
Forschungsfelder, neue Technologien
und Beispiele aus der medizinischen
Anwendung**

Zentrum für Translationale Knochen-,
Gelenk- und Weichgewebeforschung
Medizinische Fakultät und Klinikum



Zentrum für Translationale Knochen-, Gelenk- und Weichgewebeforschung



Orthopädie
Prof. Günther



Unfallchirurgie
Prof. Zwipp



MKG-Chirurgie
Prof. Lauer

- Fusion der exp. Forschung der drei Kliniken
- Effizienteres Arbeiten und bessere Sichtbarkeit
- Enge Interaktion zwischen Wissenschaftlern und Klinikern

Das Team



- Biologen
- Materialwiss.
- Bioverfahrenstechniker
- Chemiker
- Biochemiker
- Mediziner
- Zahnmediziner
- ...

Ca. 40 WissenschaftlerInnen und Technikerinnen

Erste „Biomaterialien“



Etruskischer (links) und phönizischer Zahnersatz, beide ca. 400 v. Chr.

Abbildungen: http://www.zt-berlin.de/seiten/patienten/6_historie.html

Biomaterialien: Definition

Als **Biomaterial** werden allgemein synthetische oder nicht-lebende natürliche Materialien oder Werkstoffe bezeichnet, die **in der Medizin für therapeutische oder diagnostische Zwecke** eingesetzt werden und dabei in **unmittelbarem Kontakt mit biologischem Gewebe des Körpers** kommen.

Diese Materialien treten dabei in **chemische, physikalische und biologische Wechselwirkungen** mit den entsprechenden biologischen Systemen.

Aus: Wikipedia, 28. 1. 2013

Biomaterialien heute



Abb.: Deutsches
Museum München

Beispiele

- Implantatmaterialien: Gelenke, Herzklappen, Gefäße...
- Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, Insulin-Pumpen...
- Blasenkathether, Blut(konserven)beutel...
- Scaffold für durch Tissue Engineering erzeugten Knorpel (= biodegradabel!)
- Grenzfall: Prothesen für Gliedmaßen, Epithesen...

Biomaterialien (Auswahl)

Class of Material	Current Uses
Metal	
Stainless steel	Joint replacements, bone fracture fixation, heart valves, electrodes
Titanium and titanium alloys	Joint replacements, dental bridges and dental implants, coronary stents
Cobalt-chrome alloys	Joint replacements, bone fracture fixation
Gold	Dental fillings and crowns, electrodes
Silver	Pacemaker wires, suture materials, dental amalgams
Platinum	Electrodes, neural stimulation devices
Ceramics	
Aluminum oxides	Hip implants, dental implants, cochlear replacement
Zirconia	Hip implants
Calcium phosphate	Bone graft substitutes, surface coatings on total joint replacements, cell scaffolds
Calcium sulfate	Bone graft substitutes
Carbon	Heart valve coatings, orthopedic implants
Glass	Bone graft substitutes, fillers for dental materials
Polymers	
Nylon	Surgical sutures, gastrointestinal segments, tracheal tubes
Silicone rubber	Finger joints, artificial skin, breast implants, intraocular lenses, catheters
Polyester	Resorbable sutures, fracture fixation, cell scaffolds, skin wound coverings, drug delivery devices
Polyethylene (PE)	Hip and knee implants, artificial tendons and ligaments, synthetic vascular grafts, dentures, and facial implants
Polymethylmethacrylate (PMMA)	Bone cement, intraocular lenses
Polyvinylchloride (PVC)	Tubing, facial prostheses
Natural Materials	
Collagen and gelatin	Cosmetic surgery, wound dressings, tissue engineering, cell scaffold
Cellulose	Drug delivery
Chitin	Wound dressings, cell scaffold, drug delivery
Ceramics or demineralized ceramics	Bone graft substitute
Alginate	Drug delivery, cell encapsulation
Hyaluronic acid	Postoperative adhesion prevention, ophthalmic and orthopedic lubricant, drug delivery, cell scaffold

Grundvoraussetzung: Biokompatibilität

- Material darf nicht unmittelbar schädlich (toxisch) sein
- Substanzen, die mit der Zeit herausgelöst werden oder mechanisch durch Abrieb (Gelenk-Prothesen!) entstehen dürfen nicht toxisch sein
- Abbauprodukte des Biomaterials dürfen nicht toxisch sein
- Entscheidend: Materialoberfläche
- Alles weitere: abhängig von der Funktion und dem Einsatzort (bioinert *versus* bioaktiv, dauerhaft *versus* abbaubar, mechanisch beansprucht oder nicht etc. etc.)

Dauerhafte Implantate: Gelenkersatz

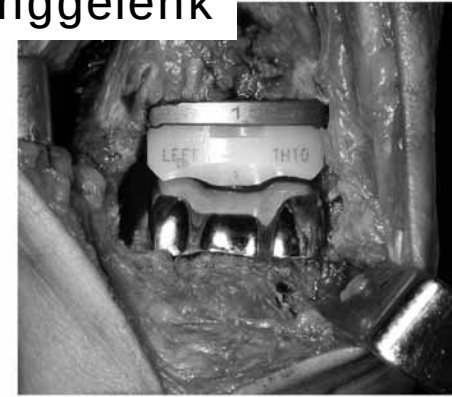


Hüftgelenk



A

Sprunggelenk



B

Kiefer



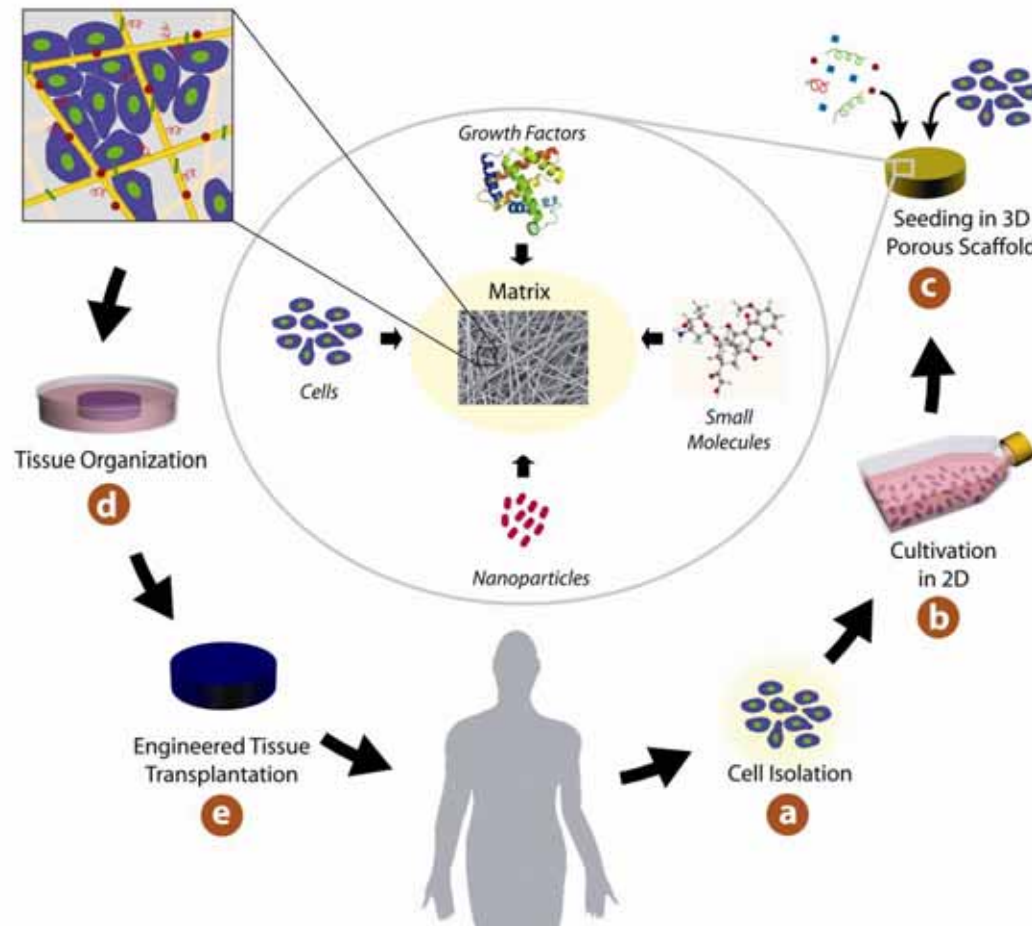
Abb.: Zimmer, Lorenz Surgical (Internet)

Forschungsschwerpunkte: Oberflächen und Steifigkeit



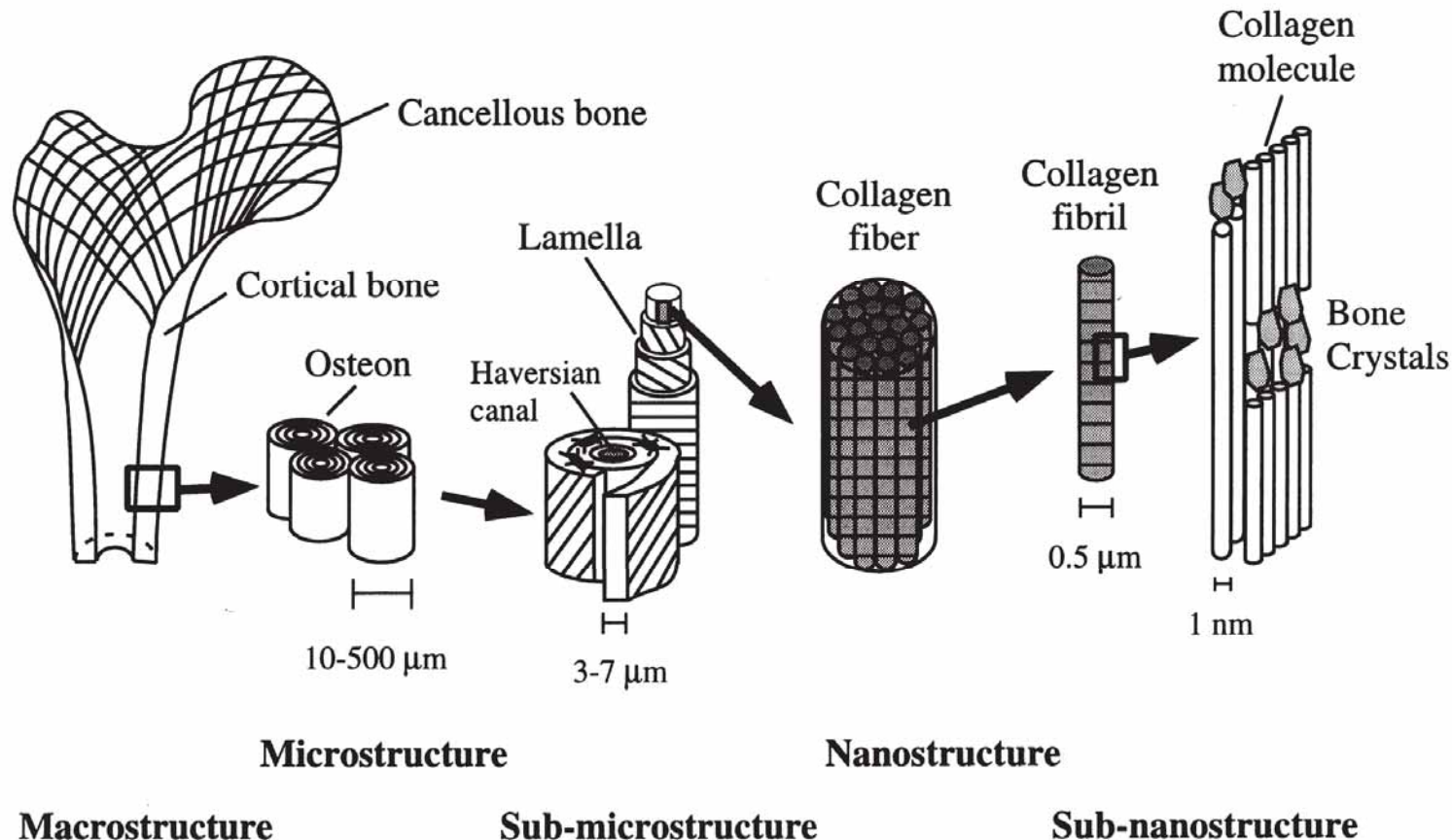
Abb.: Symbios, Biomet (Internet)

Biomaterialien für die Geweberegeneration und das Tissue Engineering



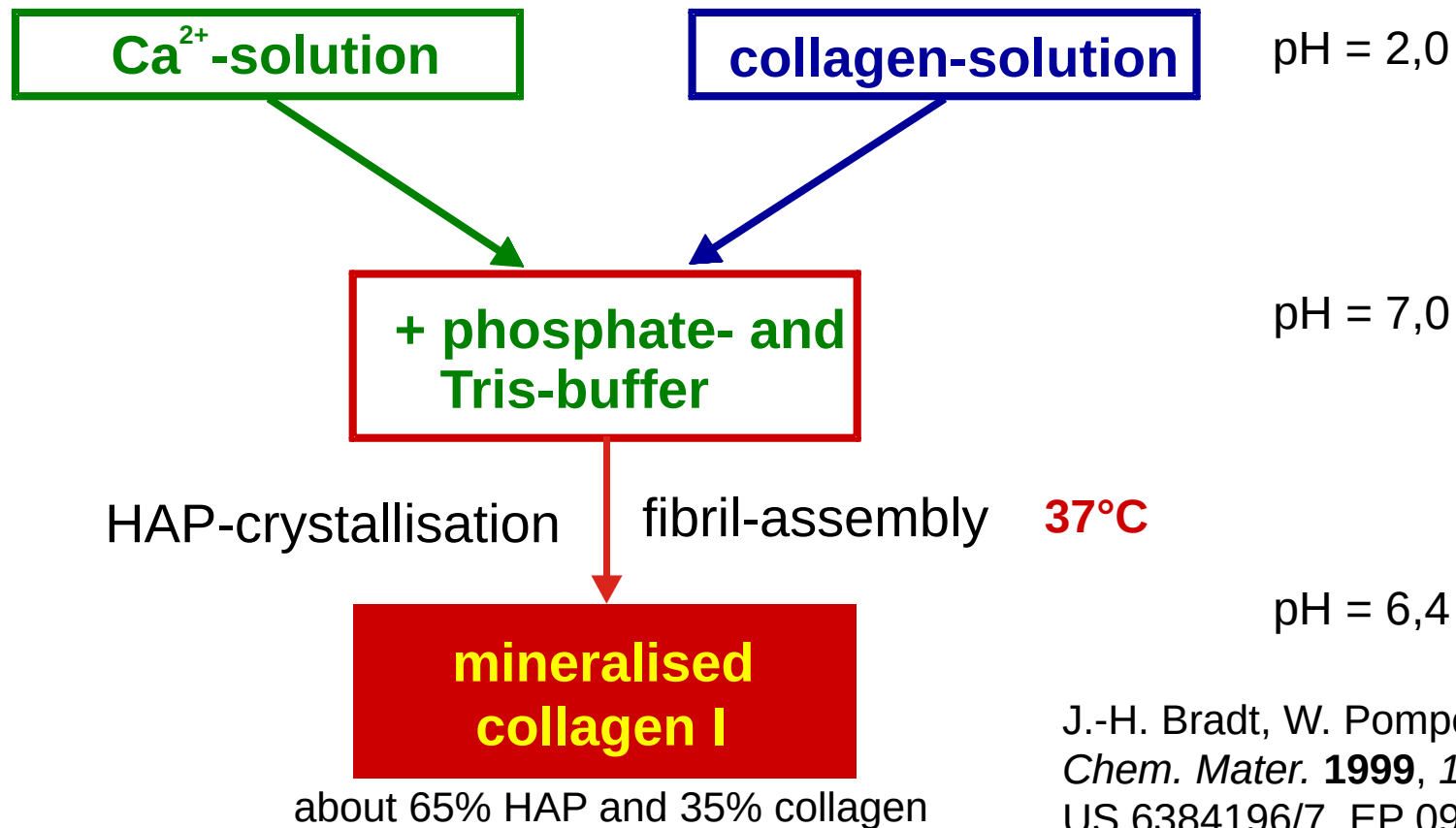
www.tau.ac.il

Biomimetische Materialsynthesen



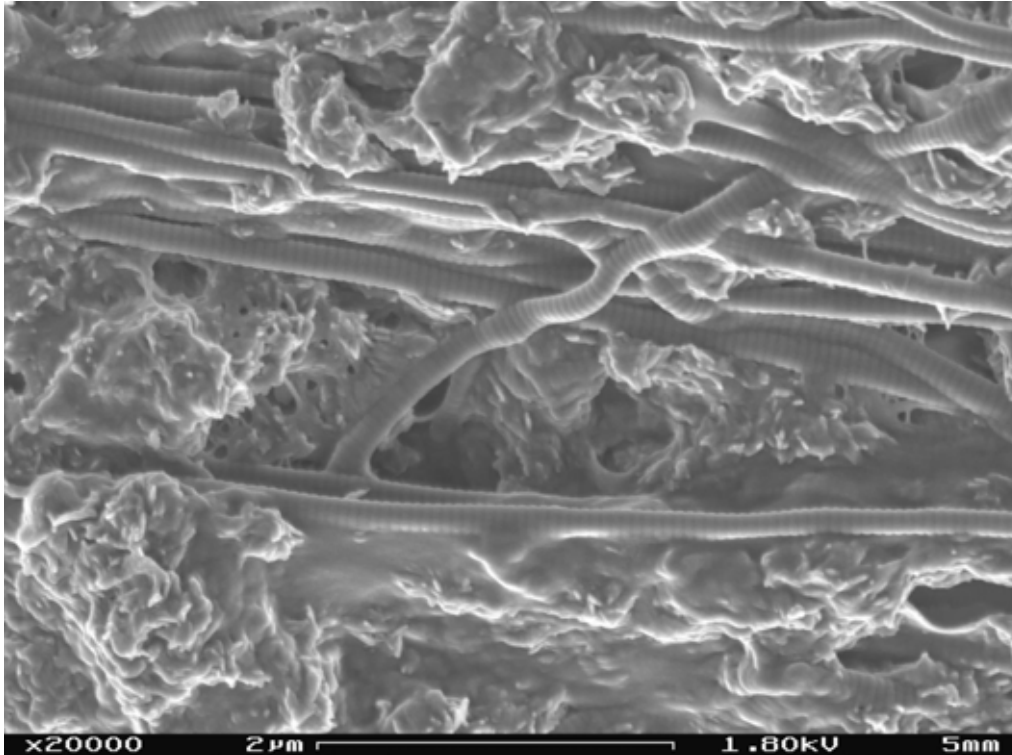
Source: J.-Y. Rho, L. Kuhn-Spearing, P. Zioupos, Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med. Eng. Phys.* **1998**, 20, 92-102.

Mineralisiertes Kollagen: eine synthetische extrazelluläre Knochenmatrix

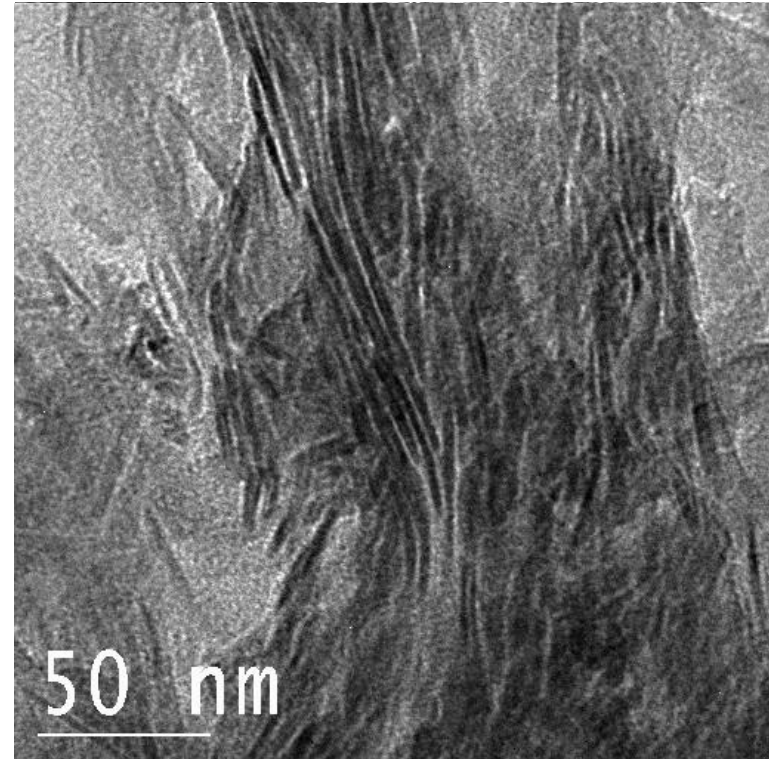


J.-H. Bradt, W. Pompe et al.,
Chem. Mater. **1999**, *11*, 2694.
US 6384196/7, EP 0945146/7

Mineralisiertes Kollagen: Mikro- und Nanostruktur



REM, 20.000×



TEM-Bilder, Ultradünnschnitt
(Dr. Paul Simon, MPI-CPfS)

Charakterisierung: FT-IR, XRD, EDX, HRTEM etc.

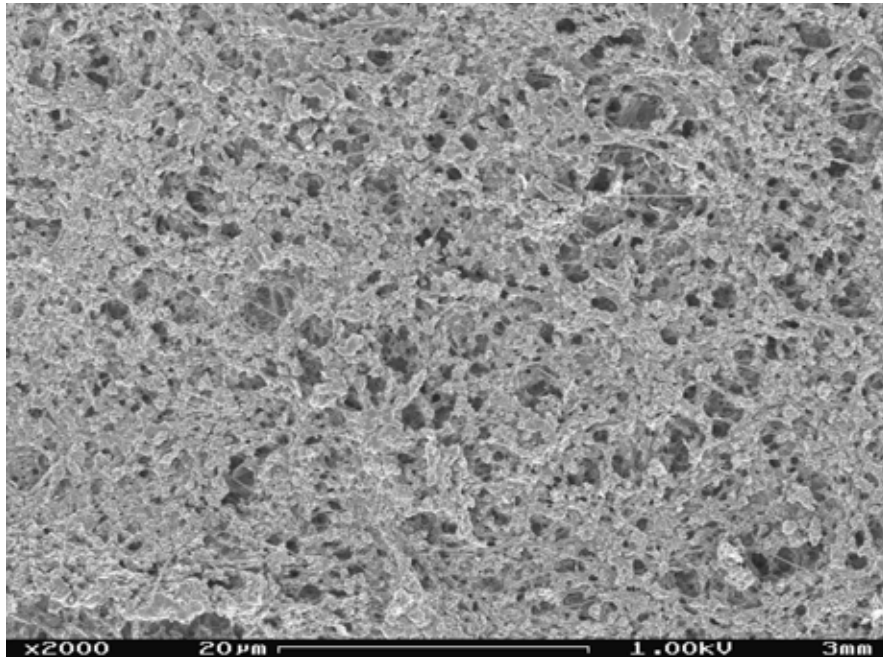
Materialien aus mineralisiertem Kollagen: 2D-Membran („Tape“)



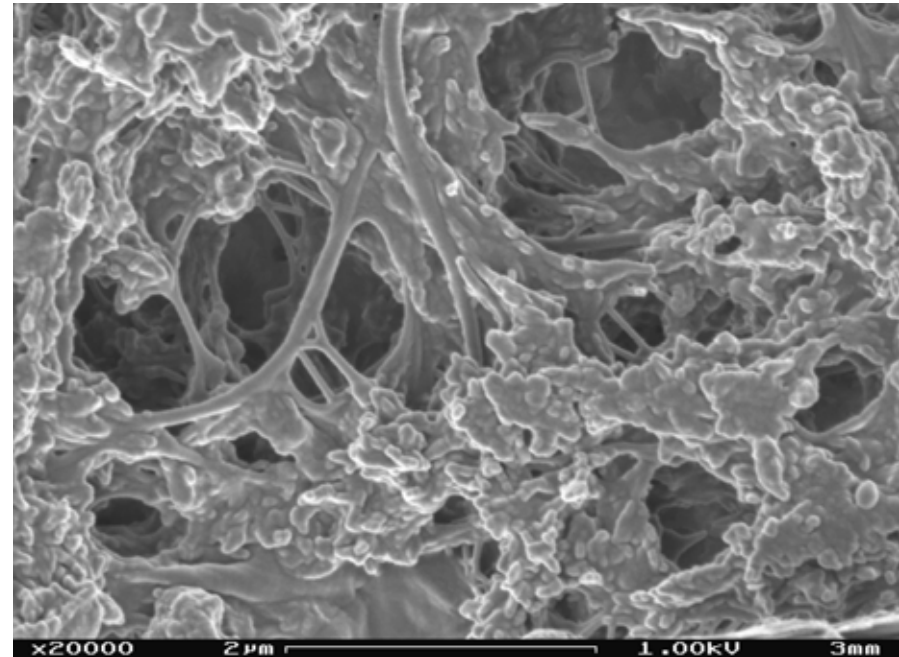
Methode: Vakuum-Filtration über eine Glasfilterfritte and chemische Quervernetzung mit EDC (Carbodiimid Derivat); Gefriertrocknung

R. Burth, M. Gelinsky, W. Pompe, *Tech. Textile* **1999**, 8, 20-21.

Materialien aus mineralisiertem Kollagen: 2D-Membran („Tape“)



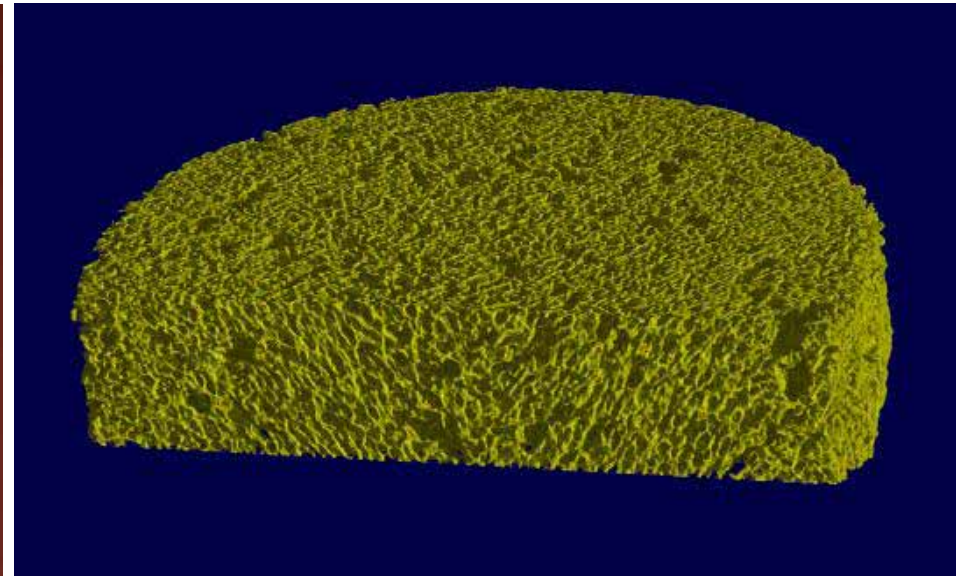
REM, 2.000×



REM, 20.000×

→ Poren im Mikrometer-Bereich: zu klein für das Einwachsen von Zellen. Das Material kann für die Separation von verschiedenen Geweben verwendet werden.

Materialien aus mineralisiertem Kollagen: poröse 3D-Scaffolds



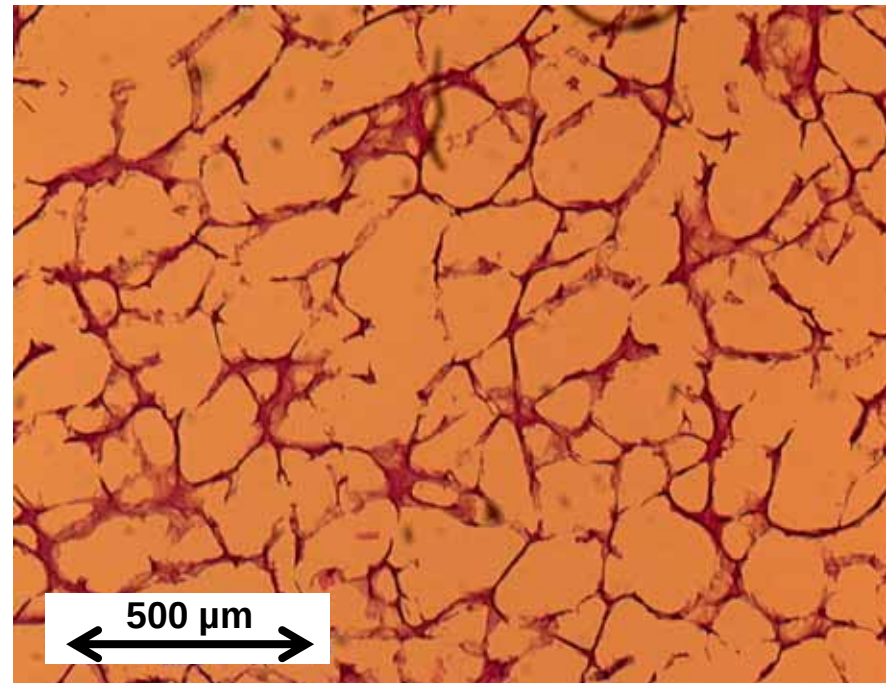
Micro-CT Aufnahme eines porösen Scaffolds mit einem Durchmesser von 6 mm (Beam-Line Bessy-II, BAM. Ricardo Bernhardt)

Methode: Gefriertrocknung konzentrierter Suspensionen und chemische Quervernetzung mit EDC (Carbodiimid-Derivat); jede Größe und Form ist möglich.

Mikrostruktur der porösen 3D-Scaffolds



REM, 100×

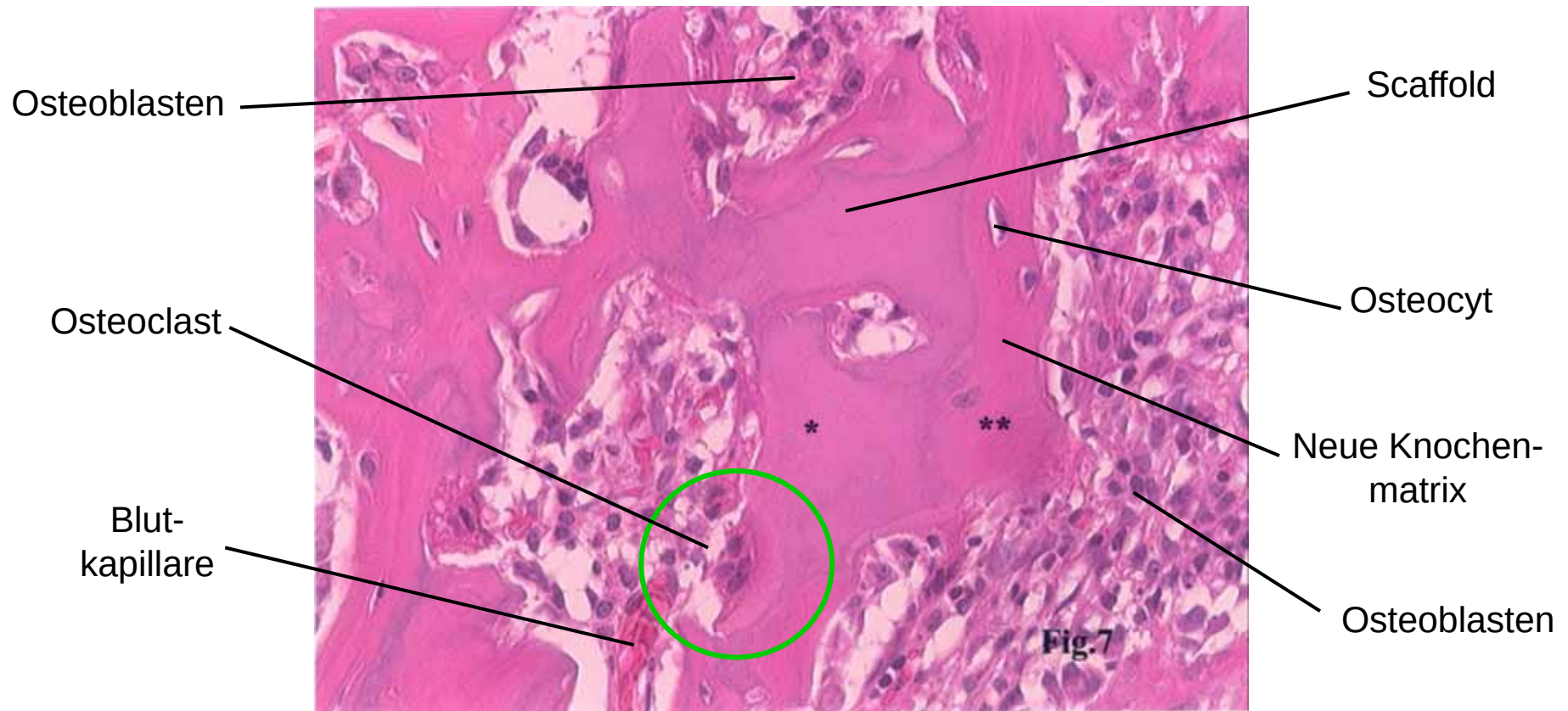


Lichtmikroskopie, HE-Färbung

M. Gelinsky, U. König, A. Sewing, W. Pompe, *Matwiss. Werkstofftech.* **2004**, 35, 229-233.

M. Gelinsky, P. B. Welzel, P. Simon, A. Bernhardt, U. König, *Chem. Eng. J.* **2008**, 137, 84-96.

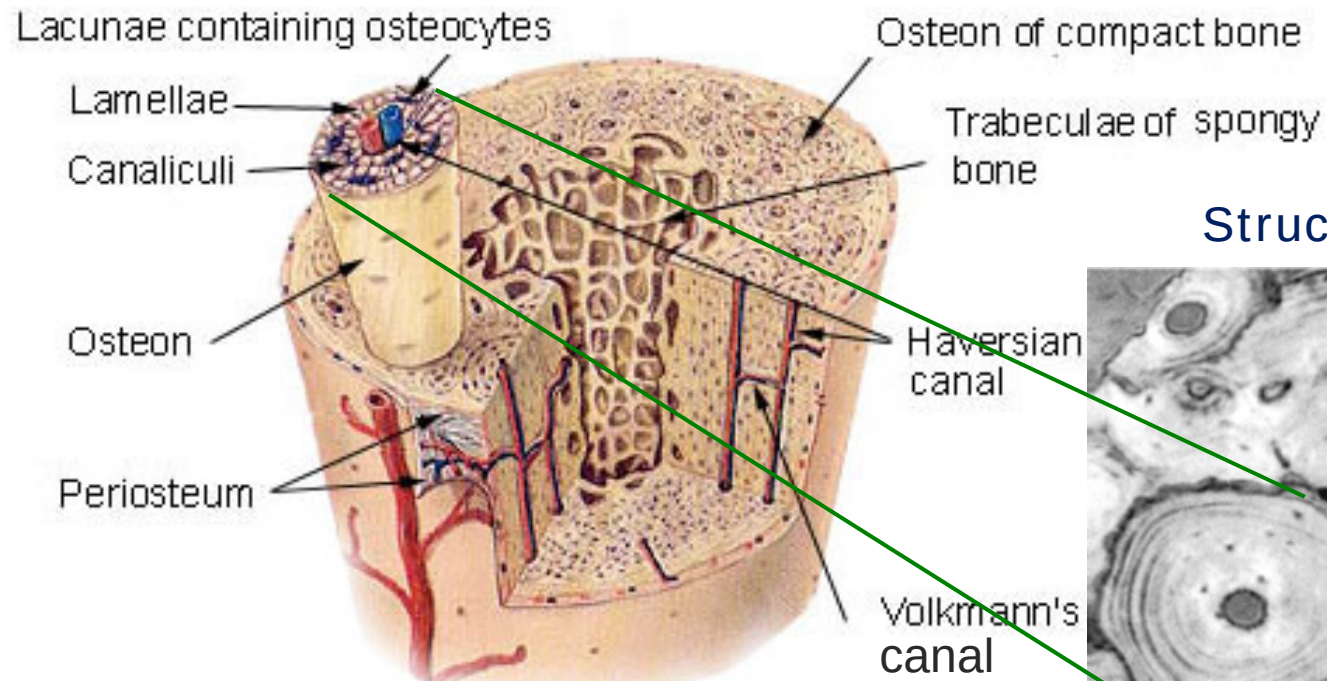
Testung im Kleintierexperiment



Implantation in den Femur der Ratte, Zustand nach 2 Wochen, HE-Färbung.

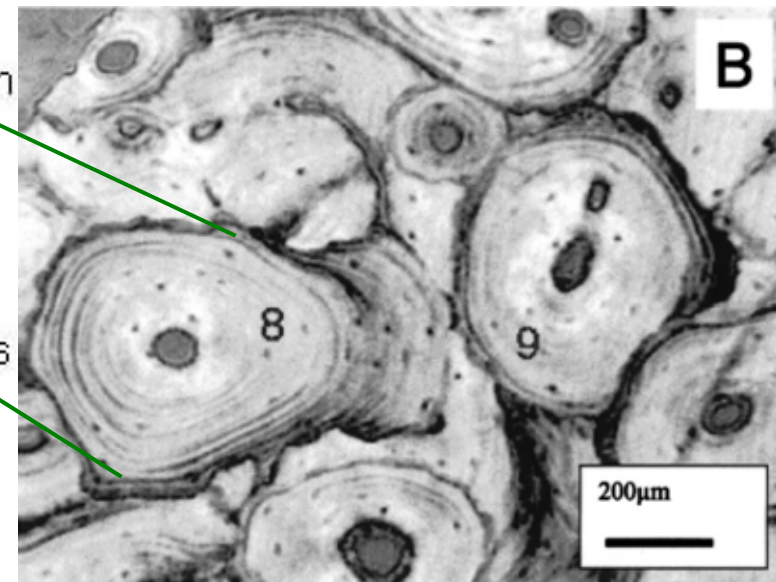
A. Yokoyama, M. Gelinsky, T. Kawasaki, T. Kohgo, U. König, W. Pompe, F. Watari: Biomimetic porous scaffolds with high elasticity made from mineralised collagen – an animal study. *J. Biomed Mater. Res. B. Appl. Biomater.* **2005**, 75B, 464-472.

Osteonenstruktur des kortikalen Knochens



http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/34/Illu_compact_spongy_bone.jpg

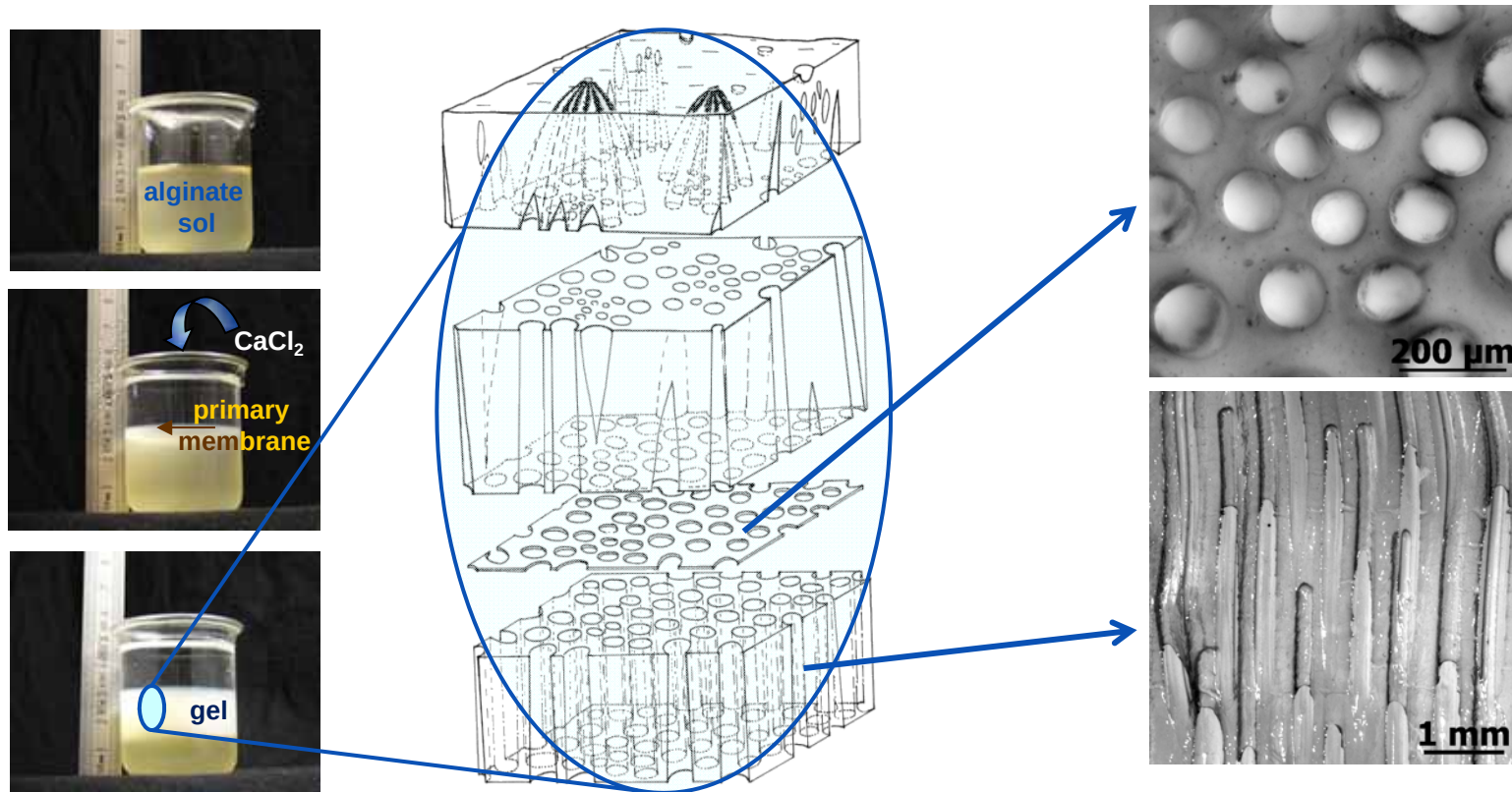
Structural motive: Osteon



L. Qin, L. Katz *et al.*

"Staining intensity of individual osteons correlated with elastic properties and degrees of mineralization" *J Bone Miner Metab* **2001**, 19, 359 .

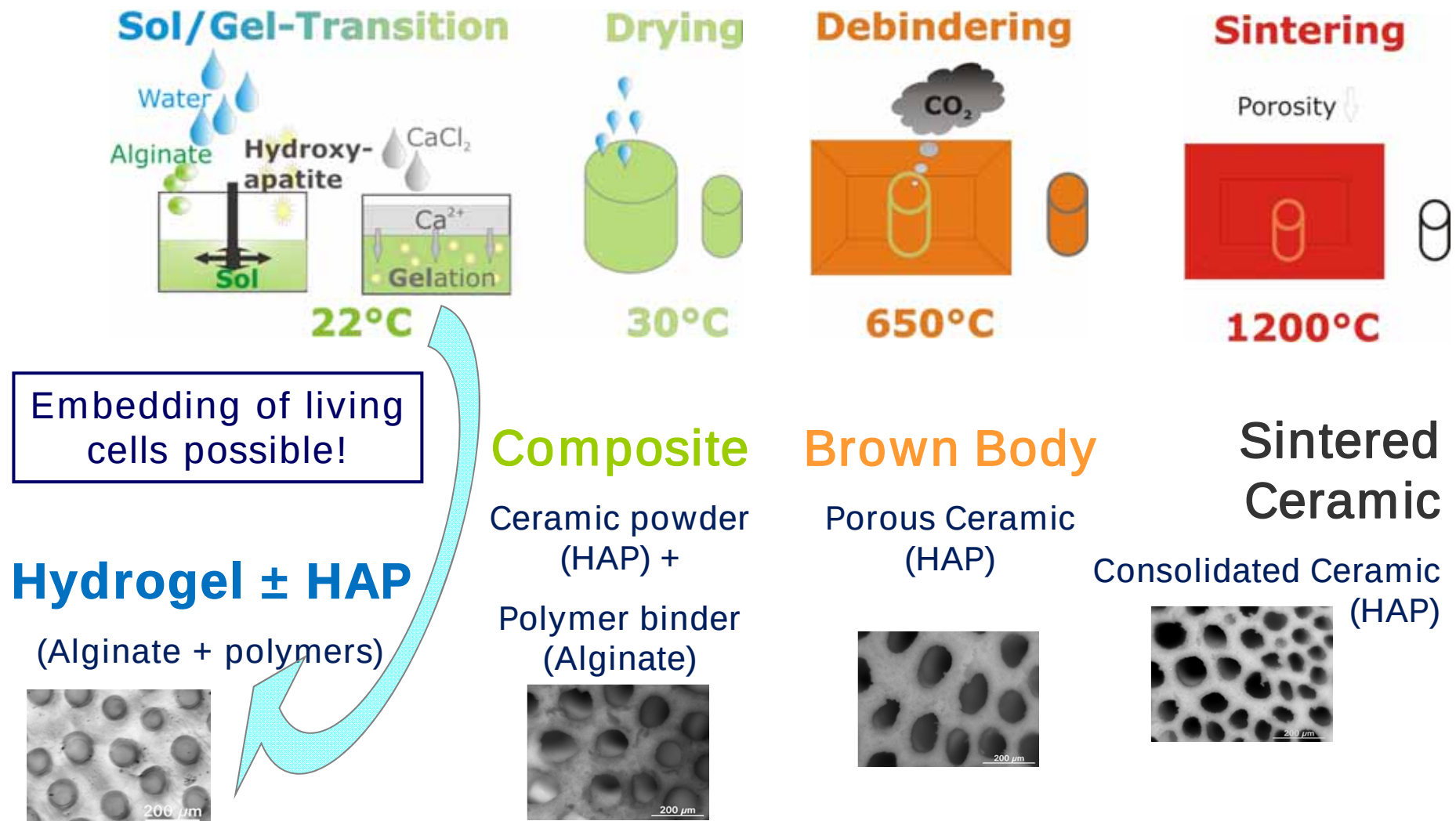
Ionotrope Gelbildung des Alginats



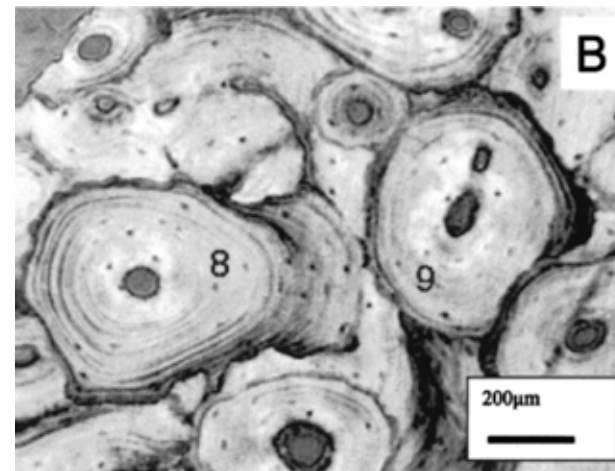
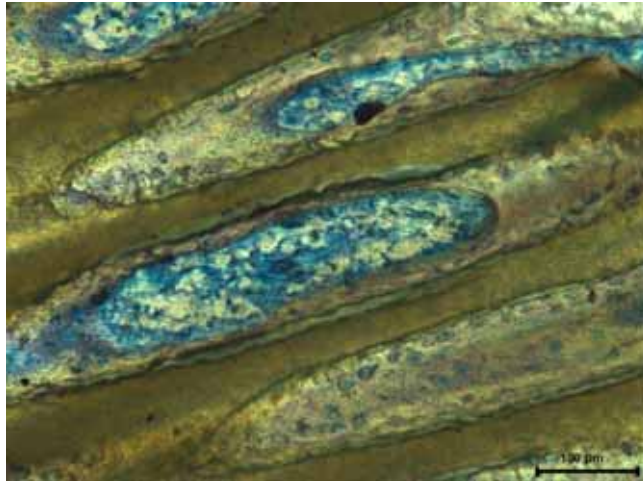
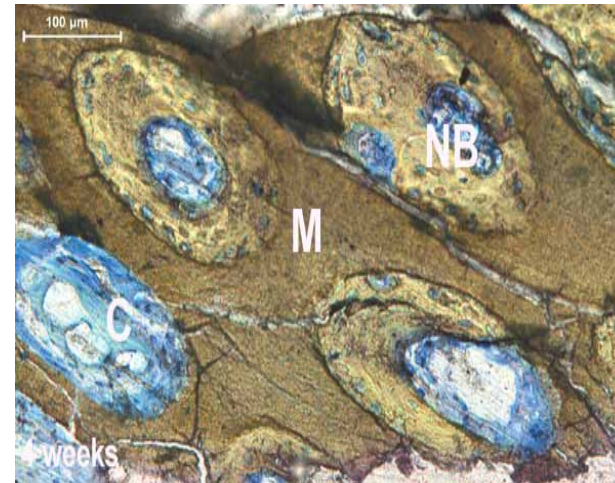
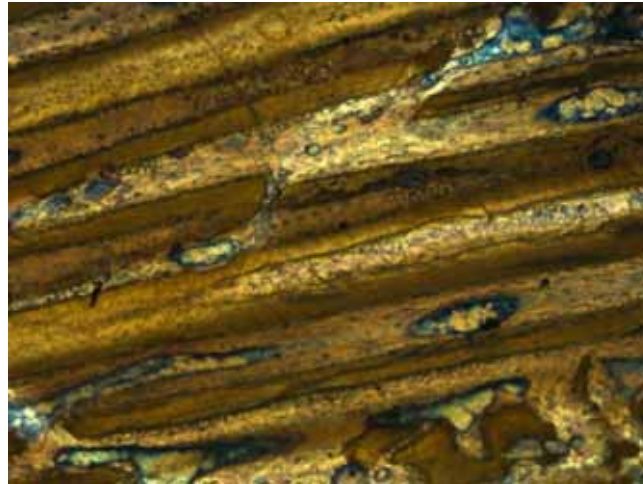
F. Despang, R. Dittrich, G. Tomandl, W. Pompe, M. Gelinsky et. al.: *Mat.-wiss. Werkstofftech.* **2005**, 36, 761-767

R. Dittrich, F. Despang, ..., M. Gelinsky: *J. Am. Ceram. Soc.* **2007**, 90, 1703-1708

Von Hydrogelen bis zu Biokeramiken



Tierexperiment (Kaninchen)

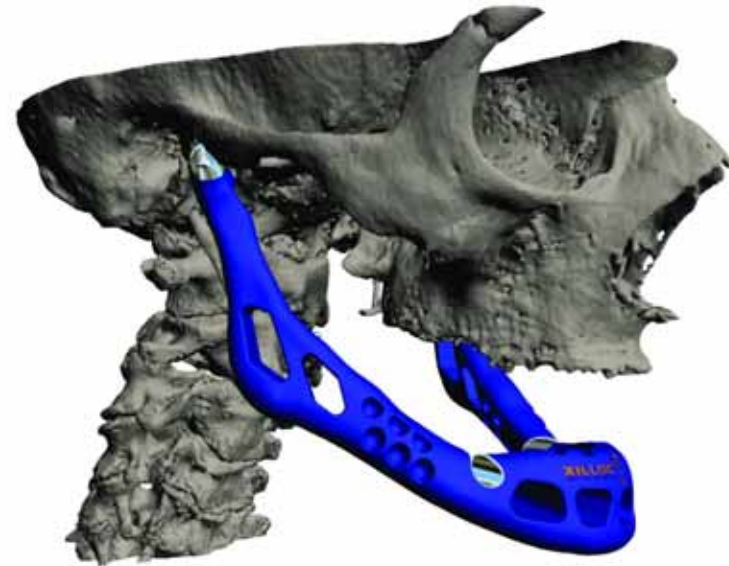


Stevenal's blue- & van Gieson Picrofuchsin-Färbung

Biomaterial-Lösungen für komplexe Defekte und solche an Gewebe-Grenzflächen

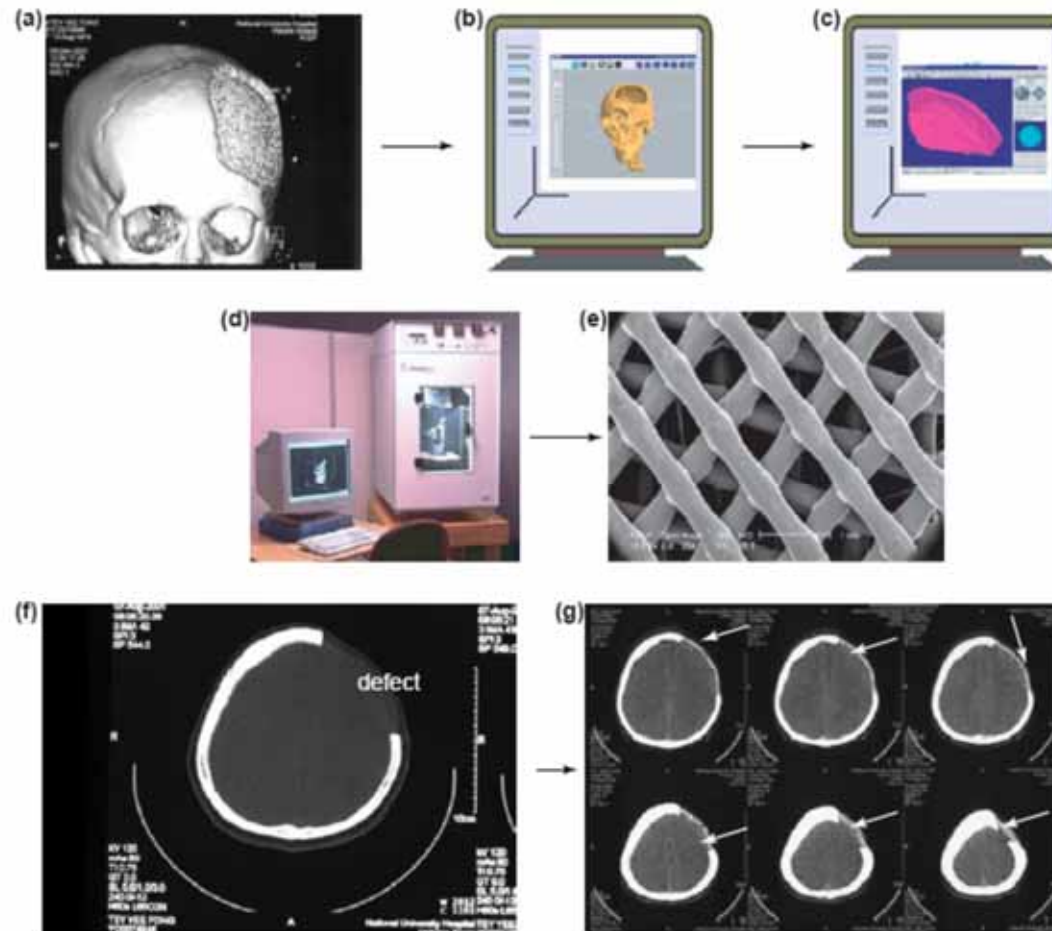


F. H. Chokshi et al. *AJR* **2011**, 196, W309



www.worldrecordacademy.com

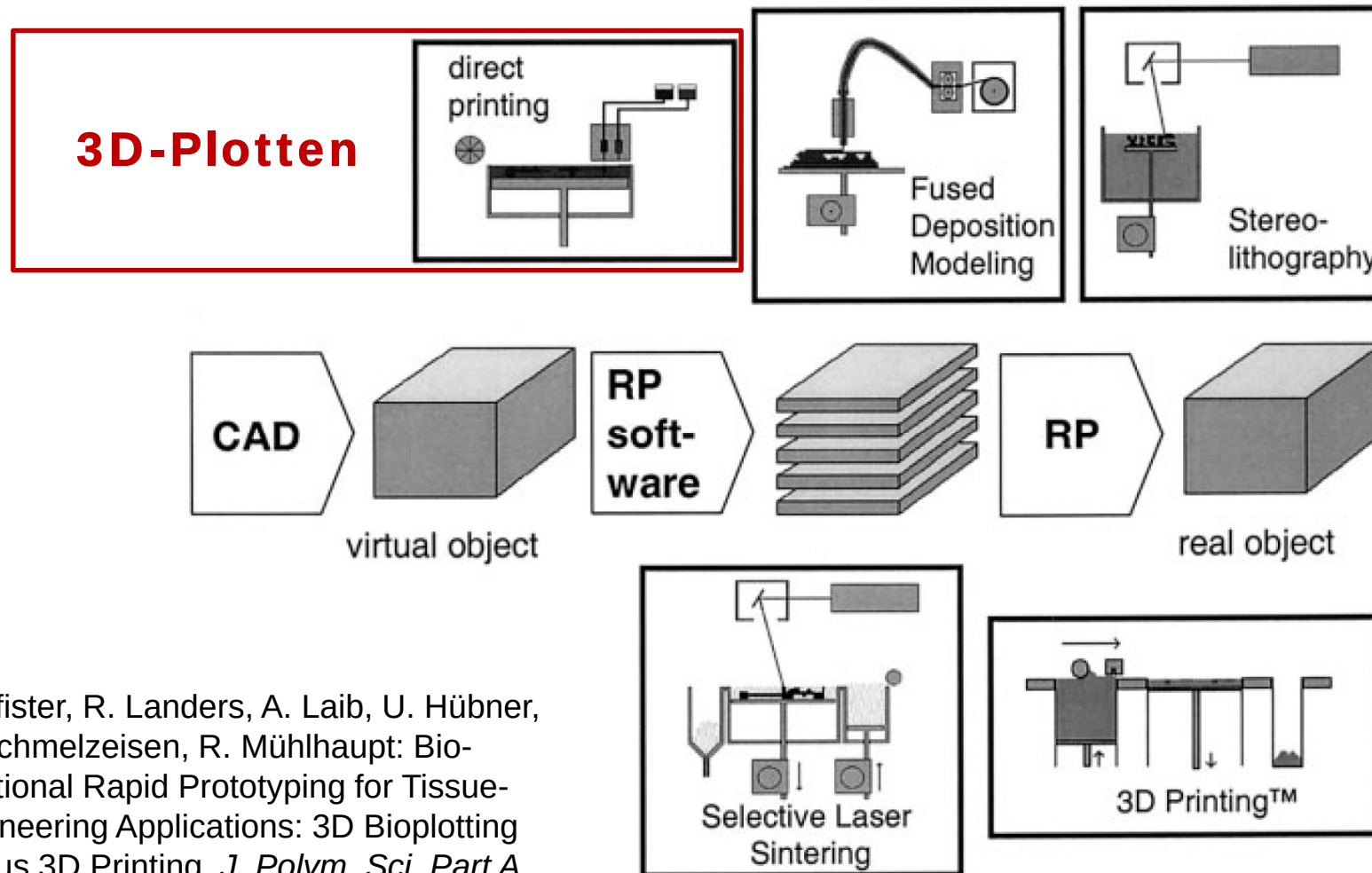
CAD/CAM-Verfahren zur Scaffoldherstellung



TRENDS in Biotechnology

D. W. Hutmacher, M. Sittinger, M. V. Risbud: Scaffold-based tissue engineering: rationale for computer-aided design and solid free-form fabrication systems. *Trends Biotechnol.* **2004**, 22, 354-362.

Methoden des Rapid Prototyping



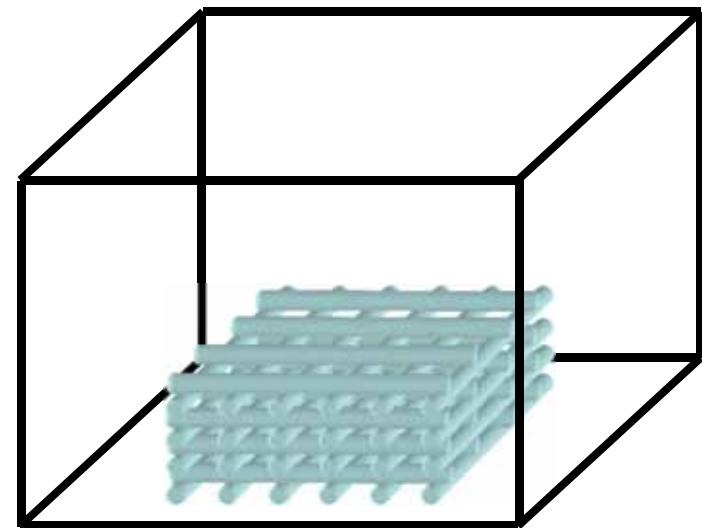
A. Pfister, R. Landers, A. Laib, U. Hübner, R. Schmelzeisen, R. Mühlhaupt: Bio-functional Rapid Prototyping for Tissue-Engineering Applications: 3D Bioplotting versus 3D Printing. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2004**, 42, 624-638.

3D-Plotten

- Pastöse Materialien werden zu porösen Strukturen mit angepasster (patientenindividueller) Geometrie verarbeitet
- Schichtweises Ablegen von Strängen
- Stabilisierung während des Plottens oder danach

Vorteile:

- Physiologische Prozess-Bedingungen
 - Plotten unter sterilen Bedingungen
- Biopolymere können geplottet werden
- Zellen, Wirkstoffe oder Wachstumsfaktoren können integriert werden

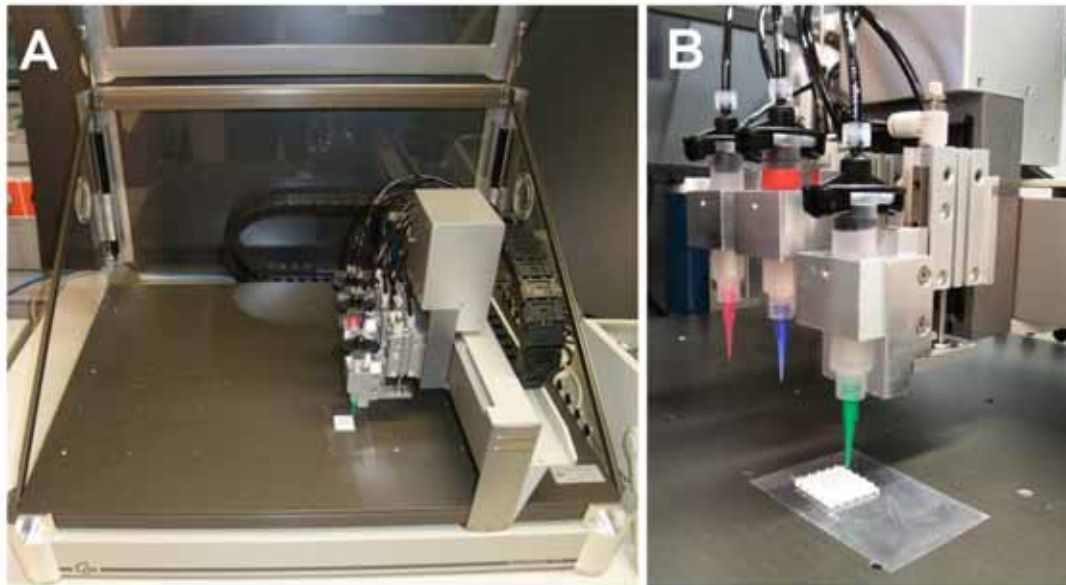


Fraunhofer IWS Dresden

→ Erzeugung von individuellen, Patienten-spezifischen Implantaten

„Bio-Scaffold-Printer“

Entwickelt am Fraunhofer IWS Dresden auf
Basis des Nano-Plotters™ der GeSiM GmbH



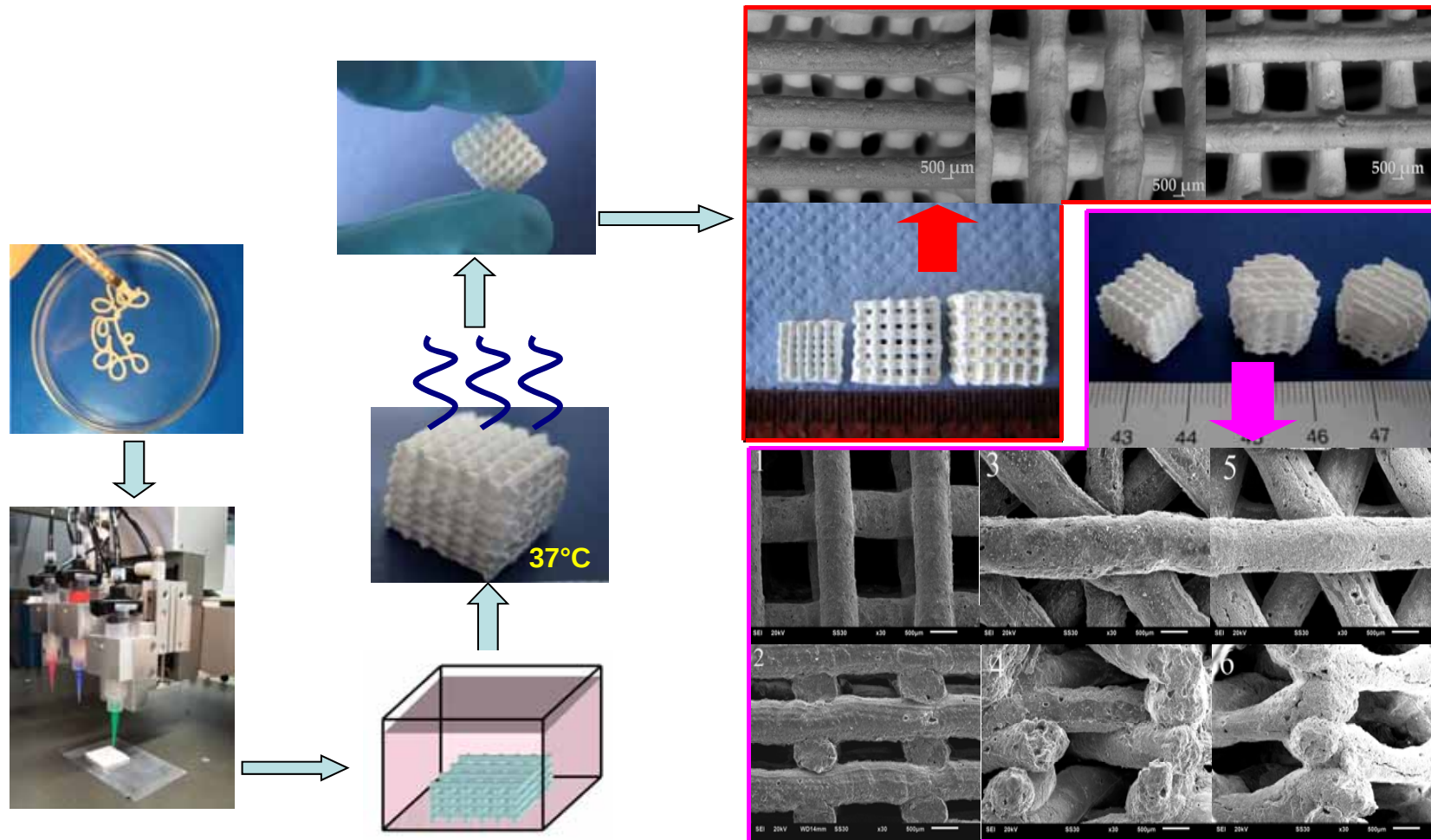
Dreiachs-Bewegungssystem,
basierend auf dem Nano-Plotter

Dreikanal-
Dosiersystem



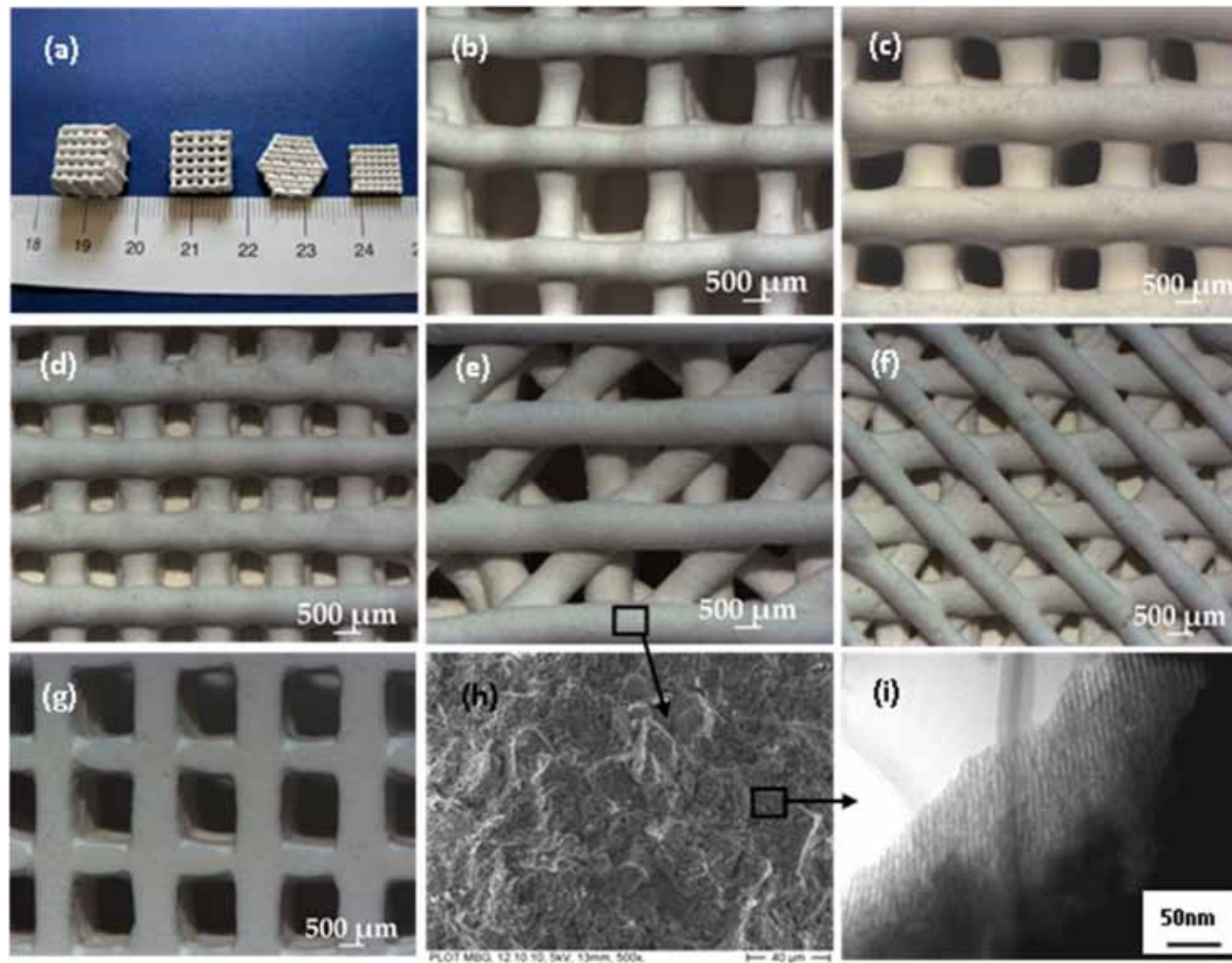
<http://www.gesim.de/en/bio-scaffold-printer/>

3D-Plotten eines Calciumphosphat-Zements

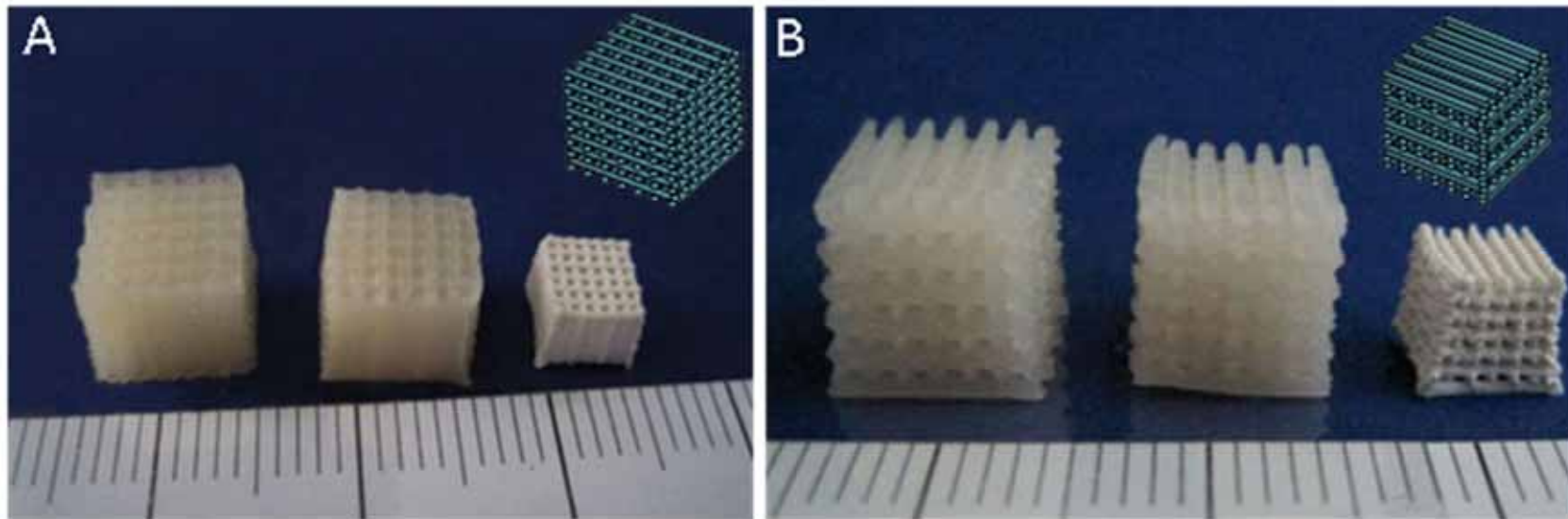


A. Lode et al., *J. Tissue Eng. Reg. Med.* **2012** (im Druck; DOI 10.1002/term.1563)

Biopolymer/Bioglas-Komposit-Scaffolds

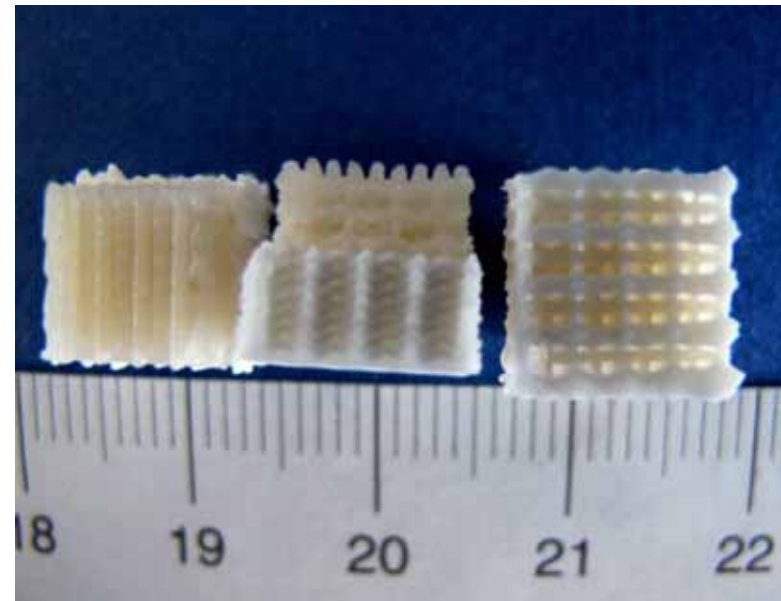
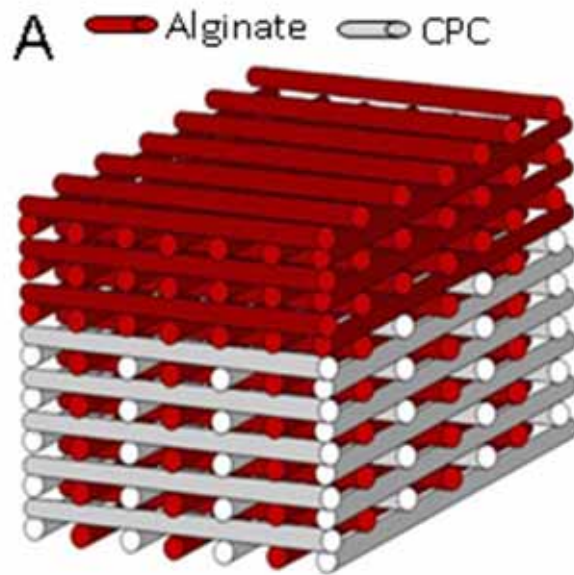


3D Plotten eines Bioglas/Alginate-Komposits



Y. Luo, Ch. Wu, A. Lode, M. Gelinsky: *Biofabrication* **2013**, 5, 015005

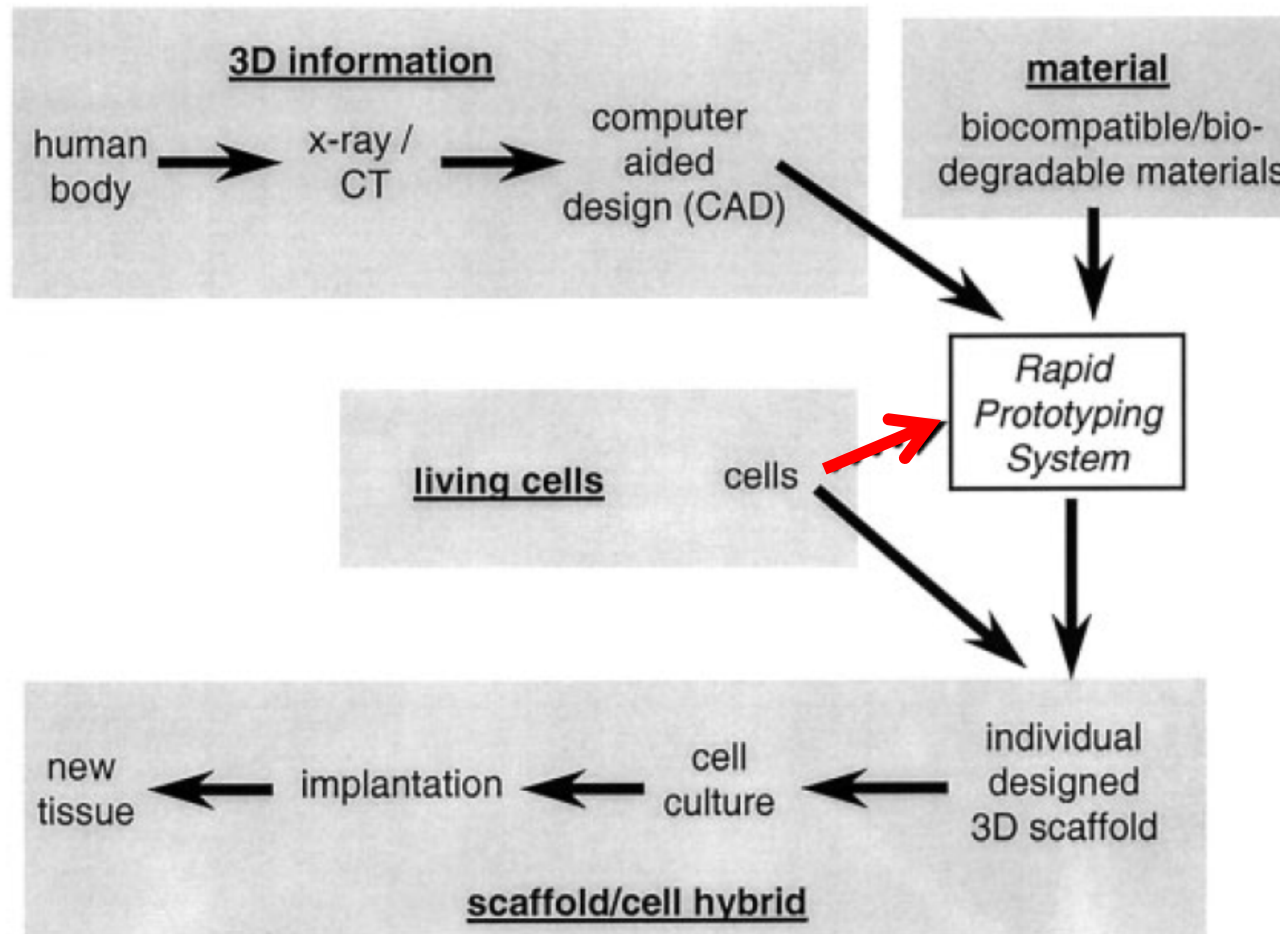
Scaffolds für Defekte an Gewebs-Grenzflächen



Bsp.: Scaffolds für die Behandlung von osteochondralen Defekten

Y. Luo, A. Lode, Ch. Wu, M. Gelinsky: 3D-plotting of bioceramic scaffolds under physiological conditions for bone tissue engineering. In: Ch. Wu, J. Chang, Y. Xiao (Hrsg.): *Advanced Bioactive Inorganic Materials for Bone Regeneration and Drug Delivery* CRC Press, Boca Raton (FL, USA) **2013** (im Druck)

Direkte Erzeugung von TE-Konstrukten



A. Pfister, R. Mühlpaupt *et al.*: Biofunctional Rapid Prototyping for Tissue-Engineering Applications: 3D Bioplotting versus 3D Printing. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2004**, 42, 624-638.

Zusammenfassung

- Biomaterialien stellen inzwischen ein eigenständiges, großes und weiter schnell wachsendes Forschungsfeld dar
- Zu Beginn: “trial and error” – inzwischen aber mehr Erkenntnisse zu systematischen Zusammenhängen (Interaktion Material/Biosystem)
- Viel Forschung, davon nur wenig Translation in die klinische Anwendung
- Neue Möglichkeiten sind sehr teuer → breiter Einsatz langfristig finanzierbar?

Biomaterialforschung in Dresden

- TU Dresden, Institut für Werkstoffwissenschaft:
Professur für Biomaterialien (Hans-Peter Wiesmann)
- TU Dresden/CRTD und Leibniz IPF: Professur für bio-
funktionelle Polymermaterialien (Carsten Werner)
- TU Dresden, Zentrum für Translationale Knochen-,
Gelenk- und Weichgewebeforschung (M. Gelinsky)
- Leibniz-IFW, diverse Fraunhofer-Institute etc.
- InnoTERE GmbH (Berthold Nies)
- ...

M
B
Z

MTZ

Danksagung



[tu-dresden.de / med / tfo](http://tu-dresden.de/med/tfo)
michael.gelinsky@tu-dresden.de