Teil II: Eingehende Darstellung

Zielsetzung: TP 3.6 adressierte die systematische Anforderungsanalyse und präklinische Evaluierung neuartiger, osteostimulativer **Scaffolds** für kritische Knochendefekte. Die Arbeit umfasste Indikationsanalyse, klinische Anforderungsaufnahme, simulationsgestützte (FEM) Auslegung, **Biokompatibilitätsprüfungen**, **Kadavertestungen** sowie die Planung eines **Tierversuchsantrags**.

Verlaufsübersicht und Arbeitspakete

Zu Projektbeginn startete die Indikationsanalyse (AP 1.01) und wurde fristgerecht abgeschlossen. Auf dieser Grundlage wurden kritische Defektgrößen für relevante anatomische Regionen quantifiziert, wobei der Fokus insbesondere auf dem Tibiaschaft lag, und es wurden belastbare Richtwerte für die Auslegung von Wirbelsäulen-Cages zusammengestellt. Die Ergebnisse lieferten die notwendigen Eingangsdaten für nachfolgende Entwicklungs- und Bewertungsphasen, indem sie den Rahmen für dimensions- und funktionsgerechte Scaffold-Konzepte definierten.

Im Anschluss erfolgte die klinische Anforderungsanalyse (AP 1.04), die patienten- und prozedurbezogenen Kriterien für ein metallisches Scaffold-Funktionsmuster systematisch erfasste und strukturierte. Dabei wurden Anforderungen an mechanische Stabilität, osteokonduktive Eigenschaften, bildgebungsrelevante Aspekte sowie sterilisationstechnische und intraoperative Handhabbarkeit festgelegt. Zudem wurde der Implantationspfad spezifiziert, um die operative Zugänglichkeit, die Sequenz der Instrumentierung und die Schnittstellen zu standardisierten chirurgischen Verfahren konsistent abzubilden. Diese Spezifikation diente als Voraussetzung für die nachfolgende Geometrie- und Prozessauslegung.

Parallel dazu wurden numerische Modelle für finite-Elemente-Analysen aufgesetzt und verifiziert (AP 1.11, AP 1.10), um die mechanische Leistungsfähigkeit unterschiedlicher Scaffold-Gitterstrukturen zu bewerten und ein Wirbelsäulenmodell zu konzipieren. Untersucht wurden insbesondere BCC- und F2CCz-Gitterkonfigurationen, für die kennwertebasierte Vergleiche hinsichtlich Steifigkeit, Spannungsverteilung und potenzieller Versagensmodi ermöglicht wurden. Die Simulationen erlaubten es, Strukturparameter in Bezug auf die angestrebte Kombination aus Tragfähigkeit, Lastpfadkontinuität und potenzieller Knochenanpassung zu differenzieren und dienten als Grundlage für Designentscheidungen im Funktionsmuster.

Die in vitro durchgeführten Biokompatibilitätsuntersuchungen (AP 4.10/4.11) mit Osteoblasten und Chondrozyten des Schafs bestätigten die grundsätzliche Eignung der ausgewählten Materialien, darunter insbesondere ZnMg-Legierungen, sowie definierter Oberflächenzustände. In den Assays zeigte sich ein bevorzugtes Zellwachstum auf rauen Oberflächen, was auf eine vorteilhafte Zelladhäsion und -proliferation unter den geprüften Bedingungen schließen ließ. Die Ergebnisse stützten die Material- und Oberflächenauswahl für das Funktionsmuster und flankierten die mechanisch-funktionalen Befunde aus den Simulationen durch biologische Evidenz.

Kadavertestungen am Schaf (AP 7.01) demonstrierten die chirurgische Durchführbarkeit der vorgesehenen Implantationsschritte. Auf Basis dieser Machbarkeitsnachweise wurden das

Tiermodell sowie das zugehörige Scaffold-Design weiter präzisiert. Das Tiermodell adressierte einen standardisierten Knochendefekt von 2 × 2 cm im Bereich des Femurepikondylus und erlaubte eine reproduzierbare Bewertung der Implantatleistung unter kontrollierten präklinischen Bedingungen. Parallel wurde ein dreiphasiges Scaffold-Design definiert, das eine abgestufte funktionale Architektur berücksichtigte, um mechanische Stabilität, Gewebeintegration und potenzielle Remodeling-Prozesse strukturiert zu adressieren. Darauf aufbauend wurde der Tierversuchsantrag vorbereitet und eingereicht (AP 7.02), womit die regulatorische und organisatorische Grundlage für die präklinische Evaluierung geschaffen wurde.

In der Abfolge aus Indikations- und Anforderungsanalyse, numerischer Modellierung, biologischer Eignungsprüfung und präklinischer Machbarkeitsprüfung entstand ein konsistenter, evidenzbasierter Entwicklungspfad für ein metallisches Scaffold-Funktionsmuster. Die Verknüpfung der klinisch-anforderungsseitigen Spezifikationen mit simulativen Strukturbewertungen und in vitro Validierungen unterstützte eine risikominimierte Designentscheidung, während die Kadavertestungen und die Ausarbeitung des Tiermodells die Voraussetzungen für die nachfolgende präklinische Prüfung strukturierten.

Plan-Ist-Abgleich

In den Zwischenberichten der Jahre 2022 und 2023 wurde die Arbeits-, Zeit- und Ausgabenplanung ohne Abweichungen bestätigt. Die vorgesehenen Arbeitsschritte konnten planmäßig umgesetzt werden, sodass sowohl der inhaltliche Fortschritt als auch der Mittelabfluss im Einklang mit der ursprünglichen Projektstruktur standen. Damit lag das Projekt in dieser Phase vollständig im Soll und es ergab sich kein Bedarf für Anpassungen der Planung.
Für das Jahr 2024 blieb der Planfortschritt überwiegend im vorgesehenen Rahmen. Die meisten Arbeitspakete wurden entsprechend der zeitlichen und inhaltlichen Vorgaben durchgeführt. Eine wesentliche Einschränkung ergab sich jedoch bei der terminlichen Umsetzung der Tierversuchsstudie, die aufgrund einer fehlenden kostenneutralen Verlängerung nicht innerhalb des verfügbaren Zeitrahmens abgeschlossen werden konnte. Die verbleibenden Mittel waren gemäß dem angepassten Finanzplan nicht mehr zur Auszahlung vorgesehen und sollten daher nicht abgerufen werden. Abgesehen von dieser zeitlichen Verschiebung im präklinischen Abschnitt wurde der Projektplan ohne weitere Abweichungen eingehalten.

2. Durchgeführte Arbeiten im Detail

Indikationsanalyse kritischer Knochendefekte

Im Berichtszeitraum wurde eine retrospektive Analyse von insgesamt 557 Fällen ausbleibender Knochenheilung über einen Beobachtungszeitraum von 21 Jahren durchgeführt. Die Datengrundlage umfasste multiple anatomische Lokalisationen, darunter lange Röhrenknochen, den Mittelfuß, die Wirbelsäule, das Becken sowie das Fersen- und Schlüsselbein. Ein besonderer Schwerpunkt lag auf Defekten des Tibiaschafts, da diese klinisch als besonders relevant für die Definition kritischer Defektgrößen galten.

Für Tibiaschaftdefekte wurden 58 der 557 Fälle identifiziert (10,4 %). Das mediane Alter der betroffenen Patientinnen und Patienten lag bei 38 Jahren (IQR 26-50). Die statistische Auswertung ergab eine mediane Defektlänge von 25,5 mm (IQR 13,75-49,93) sowie ein medianes

Defektvolumen von 17,12 cm^3 (IQR 8,78-38,72). Die Differenzierung nach hypertrophen und atrophischen Defektformen zeigte signifikante Unterschiede in Defektgröße und -volumen: hypertrophe Defekte wiesen im Median eine Länge von 14,5 mm und ein Volumen von 9,86 cm^3 auf, während atrophische Defekte mit 35 mm Länge und 22,2 cm^3 Volumen deutlich ausgeprägter ausfielen. Auf Basis dieser Ergebnisse wurden klinisch relevante Schwellenwerte zur Definition kritischer Tibiaschaftdefekte abgeleitet. Als Mindestanforderung galten Defekte mit einer Länge von mindestens 3,5 cm oder einem Volumen von mindestens 22 cm^3.

Für die Anwendung im Wirbelsäulenbereich wurden zusätzlich segmentweise Bandscheibenmaße aus der verfügbaren Literatur zusammengestellt. Dazu gehörten insbesondere Informationen zu Höhen- und Breitenabmessungen einzelner Segmente der Hals- und Lendenwirbelsäule. Diese Größen dienten als Richtwerte für die Planung der Defektüberbrückung sowie für die Dimensionierung potenzieller Fusionsimplantate.

Eine ergänzende systematische Analyse zur Endoprothetik wurde durchgeführt, um mögliche Indikationen für osteostimulative Adapterelemente zu identifizieren. Die Untersuchung ergab keine klinische Relevanz für die Entwicklung solcher Komponenten, sodass dieser Entwicklungsstrang nicht weiterverfolgt wurde.

Die retrospektive Analyse lieferte belastbare quantitative Schwellenwerte zur Einordnung kritischer Knochendefekte. Die Ergebnisse definierten zentrale klinische Zielgrößen für die Auslegung zukünftiger Scaffold-Designs sowohl im Bereich der Orthopädie und Traumatologie als auch im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie. Sie bildeten damit eine wesentliche Grundlage für die nachfolgenden Phasen der Scaffold-Entwicklung und der modellbasierten biomechanischen Bewertung.

Klinische Anforderungsanalyse Funktionsmuster

Im Rahmen der Analyse wurden zunächst die relevanten Patientencharakteristika systematisch erfasst. Dazu gehörten demografische Variablen, Informationen zu Voroperationen sowie das Vorliegen medizinischer Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Osteoporose. Ergänzend wurden individuell vorliegende Risikofaktoren dokumentiert, um potenzielle Einflüsse auf Heilungsverlauf und Implantatinteraktion zu berücksichtigen. Die Defektbewertung umfasste die anatomische Lokalisation, die geometrische Charakterisierung des jeweiligen Knochendefekts sowie die bildgebende Diagnostik mittels Röntgen, CT oder MRT. Diese Parameter bildeten die Grundlage für die differenzierte Beurteilung der Ausgangssituation und für die Ableitung implantatbezogener Anforderungen.

Darauf aufbauend erfolgte die Bewertung geeigneter Scaffold-Varianten unter Berücksichtigung der Materialeigenschaften und der strukturellen Integrität. Die geometrische Auslegung der Scaffolds wurde so vorgenommen, dass sowohl die mechanische Stabilität als auch die operative Umsetzbarkeit gewährleistet war. Für den Tibiaschaft wurde der Implantationsweg über einen intramedullären Nagel festgelegt, während die volumetrische Auffüllung des knöchernen Defekts durch ein formangepasstes Scaffold erfolgen sollte. Diese Vorgehensweise erlaubte eine Kombination aus axialer Stabilisierung und gezielter Defektüberbrückung.

Die postoperative Phase umfasste eine strukturierte Überwachung des klinischen Verlaufs. Erfasst wurden die Mobilität, die funktionelle Belastbarkeit und das subjektive

Schmerzempfinden der Patientinnen und Patienten. Ergänzend wurden standardisierte klinische Scores eingesetzt, um eine objektivierbare Funktionsanalyse zu ermöglichen und den Heilungsverlauf systematisch abzubilden.

Die beschriebenen Arbeitsschritte führten zu einer präzisen Ableitung klinisch relevanter Anforderungen an ein metallisches Scaffold-Funktionsmuster. Gleichzeitig wurden die zentralen operativen Schritte der zugehörigen chirurgischen Prozedur definiert. Damit entstand ein kohärentes Anforderungsprofil, das sowohl patientenindividuelle als auch prozedurbezogene Aspekte integrierte und die Grundlage für die weitere technische und präklinische Entwicklung bildete.

FEM-Simulation in-vivo-Prototypen für die Wirbelsäule

Im genannten Zeitraum wurde ein konzeptioneller Ansatz für ein finite-Elemente-Modell (FEM) der Wirbelsäule entwickelt, das zur Evaluation mechanischer Eigenschaften sowie zur Untersuchung der Interaktion zwischen Implantat und umgebendem Gewebe dienen sollte. Das Modell zielte darauf ab, unterschiedliche Lastsituationen abzubilden und damit die mechanische Belastbarkeit von Implantaten sowie das Verhalten der angrenzenden anatomischen Strukturen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen zu bewerten. Hierzu wurden die wesentlichen Modellparameter definiert, darunter die Materialeigenschaften der beteiligten Gewebe, geometrische Strukturen wie Wirbelkörper und Bandscheiben sowie relevante Randbedingungen, einschließlich äußerer Kräfte und Bewegungsabläufe. Zusätzlich wurde die anatomische Variabilität berücksichtigt, um eine realitätsnahe Bandbreite möglicher klinischer Situationen abzubilden, und es wurden potenzielle pathologische Veränderungen einbezogen, um das Modell für spätere Szenarioanalysen nutzbar zu machen.

Das geplante Modell sollte der Optimierung von Implantatdesigns dienen, indem mechanische Verträglichkeit, strukturelle Belastbarkeit und potenzielle Langzeitstabilität bereits in frühen Entwicklungsphasen bewertet werden konnten. Darüber hinaus war vorgesehen, mithilfe des Modells mögliche Schwachstellen oder überlastete Strukturbereiche frühzeitig zu identifizieren, um risikominimierende Anpassungen zu ermöglichen.

Aufgrund des tatsächlichen Projektverlaufs und der Priorisierung innerhalb des Partnerkonsortiums wurde dieses FEM-Wirbelsäulenmodell jedoch nicht weiterverfolgt. Die konzeptionellen Vorarbeiten blieben damit unverbindlich und wurden nicht in ein vollumfängliches Simulationsmodell überführt.

FEM-Simulation in-vivo-Prototypen für Orthopädie und Trauma

Im Rahmen der strukturellen Bewertung potenzieller Scaffold-Geometrien wurden zwei Gitterstrukturen untersucht, die für den Einsatz in metallischen Implantaten mit osteokonduktiver beziehungsweise osteoinduktiver Zielsetzung relevant sind. Analysiert wurden zum einen Body-Centered-Cubic-(BCC-)Strukturen und zum anderen Face-Centered-Cubic-Varianten mit Z-Elongation (F2CCz). Beide Konfigurationen wurden hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften sowie ihrer potenziellen biologischen Interaktionseffekte evaluiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass beide Gittertypen grundsätzlich für den Einsatz als Scaffold geeignet waren. Für eine erfolgreiche Mechanotransduktion erwies sich eine definierte, mikrobewegungsfreundliche Steifigkeit als notwendig, da leichte kontrollierte Bewegungen die osteogene Stimulation begünstigen. Die BCC-Struktur zeigte eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber Druck- und Scherbelastungen und stellte damit eine robuste mechanische Basis dar. Die F2CCz-Struktur erwies sich demgegenüber als scherempfindlicher, bot jedoch geometrische Vorteile im Hinblick auf die Osteokonduktion, insbesondere durch potenziell günstigere Zelladhäsions- und Wachstumsbedingungen entlang der elongierten Gitterelemente. Als nächster Schritt wurde die Analyse realitätsnaher Lastfälle definiert, um die biomechanische Leistungsfähigkeit beider Strukturen unter klinisch relevanten Bedingungen weiter zu prüfen.

Die im Rahmen der Finite-Elemente-Analysen gewonnenen Erkenntnisse lieferten konkrete Designrichtlinien für die weitere Scaffold-Entwicklung. Insbesondere konnten Anforderungen an Strebendurchmesser und Porosität abgeleitet werden, die eine ausgewogene Kombination aus mechanischer Stabilität und biologischer Stimulation ermöglichen sollten. Die Ergebnisse bildeten damit eine wesentliche Grundlage für die strukturelle Optimierung zukünftiger Implantatdesigns.

Biokompatibilitätsanalyse einfacher Versuchsmuster

Im Rahmen der biologischen Bewertung wurden Osteoblasten und Chondrozyten aus den Femurköpfen von Schafen isoliert und bis zur dritten Passage kultiviert. Diese primären Zellkulturen dienten als Modell zur Untersuchung der zellulären Verträglichkeit verschiedener ZnMg-Legierungen sowie unterschiedlicher Oberflächenbehandlungen. Die Tests erfolgten sowohl an Münzproben als auch an strukturierten Scaffold-Proben, um potenzielle Unterschiede zwischen idealisierten und realitätsnäheren Oberflächengeometrien zu erfassen.
Die Untersuchungen ergaben, dass keine zytotoxischen Effekte für beide Zelltypen nachweisbar waren. Die mikroskopische Analyse mittels Rasterelektronenmikroskopie (REM/SEM) zeigte ein erfolgreiches Zellwachstum und eine stabile Adhäsion auf sämtlichen geprüften Materialien. Besonders ausgeprägt war die Zellbesiedlung auf rauen Oberflächen, was auf eine vorteilhafte mikrostrukturelle Topografie für die Anhaftung und Proliferation hinwies. Während der Analyse wurden zudem kugelförmige Partikel im Bereich von 10-100 nm beobachtet. Ihre Herkunft ließ sich im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nicht eindeutig bestimmen, sodass weiterführende analytische Schritte angezeigt waren, um potenzielle Material- oder Zellzusammenhänge zu klären.
Die Resultate belegten die grundsätzliche Biokompatibilität der untersuchten ZnMg-Legierungen und der jeweils angewandten Oberflächenbehandlungen für die verwendeten Zelltypen. Darüber

hinaus lieferten sie wertvolle Hinweise zur optimierenden Gestaltung von Oberflächen, insbesondere im Hinblick auf mikroskalige Rauigkeiten, die das Zellwachstum fördern können. Damit trugen die Befunde wesentlich zur Auswahl geeigneter Material- und Oberflächenparameter für die weitere Scaffold-Entwicklung bei.
Geben Sie Ihr Feedback zu BizChat ab.

Quantifizierende Analyse osteostimulativer Wirksubstanzen

Aufbauend auf den vorangegangenen Untersuchungen aus AP 4.10 wurden zusätzliche Zellversuche mit ZnMg-Legierungen und unterschiedlich behandelten Scaffold-Strukturen durchgeführt. Ziel war die vertiefte Analyse zellulärer Reaktionen auf variierende Materialoberflächen und Legierungszusammensetzungen unter standardisierten Kulturbedingungen. Wie bereits zuvor zeigte sich in allen getesteten Konfigurationen keine zytotoxische Wirkung gegenüber den verwendeten Zelltypen. Das Zellwachstum erwies sich erneut als deutlich ausgeprägter auf rauen Oberflächen, was die bisher beobachteten Zusammenhänge zwischen mikrostruktureller Oberflächentopografie und zellulärer Adhäsion bestätigte. Parallel wurde die Planung weiterführender Experimente initiiert, die auf die Analyse biomolekularer Signalwege der Osteogenese abzielen und damit eine vertiefte funktionelle Charakterisierung der osteostimulativen Potenziale ermöglichen sollen.

Die Beobachtungen stützten sowohl die Sicherheits- als auch die Wirksamkeitsannahmen hinsichtlich der geprüften ZnMg-Legierungen und Oberflächenbehandlungen. Gleichzeitig lieferten sie wichtige Ansatzpunkte für zukünftige quantitative Untersuchungen osteostimulativer Effekte, insbesondere im Hinblick auf molekulare Mechanismen, die für die Induktion und Regulation des Knochenneubaus relevant sind. Die Ergebnisse trugen somit wesentlich zur wissenschaftlich fundierten Weiterentwicklung der Scaffold-Materialien und Oberflächenkonzepte bei.

Evaluierung geeigneter Tiermodelle und Kadavertestung

Im Rahmen der präklinischen Vorbereitung wurden Kadavertests an Schafsbeinen durchgeführt, um die technische Umsetzbarkeit der geplanten chirurgischen Prozedur unter realitätsnahen Bedingungen zu prüfen. Die Tests folgten einem standardisierten Vorgehen, das mit der Präparation der Extremitäten und der Etablierung eines einheitlichen chirurgischen Zugangs begann. Der Zugang erfolgte über den medialen Femurepikondylus, wodurch eine reproduzierbare Exposition der Zielregion gewährleistet wurde.

Anschließend wurde ein definierter Knochendefekt erzeugt, der der späteren Anwendung im Tiermodell entsprach. Die Implantation der Scaffolds erfolgte unter Nutzung der vorgesehenen chirurgischen Instrumente und Prozedurabläufe. Prä- und intraoperative Röntgenkontrollen wurden eingesetzt, um die korrekte Positionierung des Defekts sowie die implantatbezogene Lagekontrolle sicherzustellen. Die anschließende Bewertung umfasste sowohl die technische Durchführbarkeit als auch die Reproduzierbarkeit der Schritte und die Identifikation möglicher prozeduraler Herausforderungen.

Die Ergebnisse zeigten eine insgesamt hohe Durchführbarkeit der Operationsschritte. Auftretende Schwierigkeiten - beispielsweise hinsichtlich der Stabilisierung während der Implantation oder der Zugangsweite - wurden dokumentiert und mit geeigneten Lösungsansätzen

adressiert, sodass Optimierungen für die spätere Anwendung im lebenden Tier abgeleitet werden konnten.

Die Kadavertestungen validierten die wesentlichen Operationsschritte, das eingesetzte Instrumentarium sowie den gesamten Ablauf der geplanten Prozedur. Sie stellten somit einen entscheidenden vorbereitenden Schritt dar und bildeten eine belastbare Grundlage für die Ausarbeitung und Einreichung des Tierversuchsantrags.

Planung der Prüfung und Tierversuchsantrag

Im Zuge der Vorbereitung der präklinischen in vivo-Untersuchungen wurde zunächst ein einseitiges Knochendefektmodell kritischer Größe entwickelt. Dieses Modell basierte auf den zuvor durchgeführten in vitro-Korrosionstests der ZnMg-Legierungen, aus denen sich Anforderungen an die Defektgeometrie und die notwendige Materialstabilität ableiten ließen. Der Defekt wurde als zylindrische Struktur mit Abmessungen von 2 × 2 cm im Bereich des medialen Femurepikondylus konzipiert. Die Wahl dieser Lokalisation erfolgte aufgrund der guten chirurgischen Zugänglichkeit und der Möglichkeit einer standardisierten Reproduktion im Tiermodell. Der Defekt sollte ohne zusätzliche knöcherne oder metallische Stabilisierung bestehen, um sowohl die strukturellen Eigenschaften des Scaffolds als auch die lokale biologische Reaktion unverfälscht bewerten zu können.
Parallel zur Modellentwicklung wurde ein neuartiges dreiphasiges Scaffold-Design ausgearbeitet, das gezielt an die unterschiedlichen funktionellen Anforderungen der kortikalen und spongiösen Knochenanteile angepasst wurde. Die äußere Phase des Scaffolds wies die kleinsten Porengrößen auf, um der höheren Dichte und Festigkeit des kortikalen Knochens zu entsprechen und eine ausreichende initiale Stabilität zu gewährleisten. Die beiden inneren Phasen waren mit zunehmend größeren Porenstrukturen gestaltet, um die Charakteristika des spongiösen Knochens nachzuahmen und eine optimierte Zellmigration sowie vaskuläre Durchdringung zu ermöglichen. Gleichzeitig diente die gestufte Porenarchitektur der gezielten Materialreduktion, was insbesondere im Hinblick auf die biodegradierbaren Eigenschaften der ZnMg-Legierungen von Bedeutung war. Durch diese mehrphasige Struktur konnte zudem eine anatomieadaptierte Lastverteilung erzielt werden, die auf eine verbesserte Osteointegration abzielte.
Nach Abschluss der konzeptionellen Arbeiten erfolgte die interne wissenschaftliche und administrative Prüfung des Tierversuchsantrags. Nach erfolgreicher Evaluierung wurde der Antrag finalisiert und eingereicht. Parallel hierzu wurden die detaillierte Operations- und Logistikplanung durchgeführt. Diese umfasste die Festlegung von Operationsterminen, die Abstimmung der Tierhaltung und -pflege, die Planung postoperativer Überwachungsmaßnahmen sowie die Erstellung vollständiger Material- und Instrumentenlisten. Zudem wurden organisatorische Abläufe mit den beteiligten Einrichtungen koordiniert, um einen reibungslosen Ablauf der präklinischen Studie zu gewährleisten.

Mit der Entwicklung des kritischen Knochendefektmodells, dem neuartigen dreiphasigen Scaffold-Design sowie der Einreichung des Tierversuchsantrags wurden alle planerischen Voraussetzungen für die präklinische in vivo-Bewertung der Scaffold-Materialien geschaffen. Die Arbeiten bildeten damit die strukturierte Grundlage für die systematische Untersuchung von Stabilität, biologischer Integration und Abbauverhalten der Scaffolds unter realitätsnahen Bedingungen.

3. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

In der Betrachtung der Jahre 2022 und 2023 zeigte sich, dass die Arbeits-, Zeit- und Ausgabenplanung vollständig im vorgesehenen Rahmen blieb. Die projektierten Arbeitsschritte wurden innerhalb der geplanten Fristen umgesetzt, und der Ressourcenverbrauch entsprach den vorgesehenen Planwerten. Abweichungen in Ablauf oder Mittelverwendung traten in diesem Zeitraum nicht auf.

Für das Jahr 2024 wurde festgestellt, dass die geplante Tierversuchsstudie nicht innerhalb des verfügbaren Projektzeitraums abgeschlossen werden konnte. Hintergrund war das Ausbleiben einer kostenneutralen Verlängerung, wodurch der für die Durchführung notwendige zusätzliche zeitliche Rahmen fehlte. In der Folge wurde entschieden, die verbleibenden projektgebundenen Mittel nicht abzurufen. Die übrigen Arbeitspakete dieses Jahres verliefen planmäßig und wichen nicht von der vorgesehenen Arbeits-, Zeit- oder Ausgabenplanung ab.

4. Notwendigkeit und Angemessenheit der Projektarbeiten

Die Indikationsanalyse stellte einen zentralen Ausgangspunkt des Entwicklungsprozesses dar, da sie die systematische Erfassung und Quantifizierung jener klinisch relevanten Defektcharakteristika ermöglichte, die für die Auslegung eines funktionsgerechten Knochenscaffolds maßgeblich waren. Im Fokus standen dabei insbesondere kritische Schwellenwerte für die Defektgröße der Tibia, wobei sowohl eine minimale longitudinale Ausdehnung von ≥ 3,5 cm als auch ein Defektvolumen von ≥ 22 cm^3 identifiziert wurden. Diese Parameter spiegelten typische Belastungsszenarien und Rekonstruktionsanforderungen wider und erlaubten es, die späteren Designprozesse an realistische klinische Bedingungen anzupassen. Durch die klare Definition dieser Schwellen wurden belastbare Zielgrößen für die geometrische, strukturelle und mechanische Auslegung der Scaffold-Designs abgeleitet, sodass der nachfolgende Entwicklungsverlauf auf einer wissenschaftlich fundierten Grundlage beruhte.

Ergänzend hierzu wurde eine umfassende klinische Anforderungsanalyse durchgeführt, die sicherstellte, dass das Funktionsmuster sowohl den Bedürfnissen der Patientinnen und Patienten als auch den Anforderungen der chirurgischen Prozedur und den erwarteten postoperativen Ergebnissen entsprach. Diese Analyse umfasste die Bewertung verfügbarer bildgebender Verfahren zur präoperativen Planung, die Identifikation eines geeigneten Implantationspfades unter Berücksichtigung anatomischer und instrumenteller Einschränkungen sowie die Ableitung notwendiger Maßnahmen für die postoperative Nachsorge. Damit gewährleistete die Anforderungsanalyse eine konsistente Berücksichtigung sämtlicher klinisch relevanter Randbedingungen und diente als verbindendes Element zwischen der medizinischen Ausgangslage und der technischen Umsetzung.

Auf Basis dieser Anforderungen wurden Finite-Elemente-Methoden (FEM) eingesetzt, um eine systematische Vorauswahl geeigneter Scaffold-Geometrien zu ermöglichen und potenzielle Risiken bereits vor der experimentellen Phase zu reduzieren. Die Simulationen erlaubten eine detaillierte Analyse der mechanischen Belastbarkeit unterschiedlicher Gitterstrukturen, insbesondere der BCC- und F2CCz-Varianten. Durch die Abbildung realitätsnaher Lastfälle konnten kritische Bereiche identifiziert und strukturelle Anpassungen gezielt vorgenommen werden. Dieser Ansatz führte zu einer Lastfall-abgeleiteten Optimierung der Scaffold-Geometrien

und reduzierte den experimentellen Aufwand erheblich, da nur mechanisch vielversprechende Varianten in die weitere Labor- und präklinische Evaluation überführt wurden.

Zur Prüfung der biologischen Eignung wurden Biokompatibilitätsstudien mit relevanten Zelltypen durchgeführt, die Aufschluss über die Sicherheit und erste funktionelle Eigenschaften der ausgewählten Material- und Strukturvarianten gaben. Die Befunde zeigten keine Hinweise auf zytotoxische Effekte und deuteten zugleich auf Präferenzen bestimmter Zelltypen hinsichtlich spezifischer Oberflächeneigenschaften hin. Diese Ergebnisse lieferten wichtige Hinweise zur Interaktion zwischen Gewebe und Scaffold und bildeten eine notwendige Voraussetzung für die spätere in vivo-Validierung.

Parallel hierzu wurden erste Untersuchungen zur chirurgischen Machbarkeit durchgeführt, die sowohl Kadavertests als auch die detaillierte Planung eines geeigneten Tiermodells umfassten. Die Kadaverstudien dienten insbesondere der praktischen Überprüfung des Implantationspfades, der instrumentellen Zugänglichkeit und der operativen Durchführbarkeit der Implantation. Die gewonnenen Erkenntnisse flossen direkt in die Optimierung des Designs und der chirurgischen Prozedur ein. Die Planung des Tiermodells wiederum war notwendig, um die regulatorisch geforderte in vivo-Prüfung vorzubereiten. Dies beinhaltete die Zusammenstellung der erforderlichen Unterlagen, die Abstimmung mit den zuständigen Behörden und die Einreichung eines entsprechenden Antrags. Damit wurden alle notwendigen Schritte unternommen, um den Übergang von der präklinischen Konzeptphase zur regulierten tierexperimentellen Validierung sicherzustellen.

Insgesamt waren die durchgeführten Arbeiten als zieladäquat und angemessen zu bewerten, da sie den gesamten translationalen Entwicklungsprozess abdeckten. Dieser erstreckte sich vom klinischen Bedarfsnachweis über die strukturmechanische Auslegung und biologisch-funktionelle Bewertung bis hin zur präklinischen Validierung. Durch die systematische Verzahnung dieser Schritte entstand ein kohärenter Entwicklungsablauf, der sowohl wissenschaftlich fundiert als auch regulatorisch anschlussfähig war und damit eine robuste Grundlage für die weitere Entwicklung des Implantats schuf.

5. Erzielte Ergebnisse im Einzelnen

Klinische Indikationsschwellen

Die Bestimmung klinischer Indikationsschwellen bildete einen zentralen Schritt, um patientenrelevante Einsatzgrenzen für implantierbare Scaffolds belastbar zu definieren und in nachgelagerte Design- und Prüfprozesse zu überführen. Für den Tibiaschaft wurden ein kritischer Defekt ab einer Länge von ≥ 3,5 cm beziehungsweise einem Volumen von ≥ 22 cm^3 als maßgebliche Schwellen identifiziert. Diese Grenzwerte adressierten die biomechanische Relevanz ausgedehnter Knochendefekte und ermöglichten es, die konstruktive Auslegung, die Auswahl der Werkstoffeigenschaften sowie die Nachsorgestrategien systematisch an klinisch kritische Szenarien zu koppeln. Zugleich erfolgte eine differenzierte Betrachtung hypertropher und atropher Defektkonstellationen, da beide Phänotypen mit deutlich unterschiedlichen Größen- und Volumenanforderungen einhergingen und damit divergierende Voraussetzungen für biologische Regeneration und mechanische Stabilität setzten.

Für die Wirbelsäule dienten dimensionsabhängige Bandscheibenmaße als Richtgrößen für die Auslegung und Skalierung von Fusions-Cages. Diese Maßstäbe erlaubten eine anatomiegerechte Parametrisierung relevanter Geometrie- und Materialkennwerte über verschiedene Segmente hinweg. Als negativer Outcome-Bezugspunkt wurde die Pseudarthrose als Konzept der ausbleibenden knöchernen Fusion herangezogen, sodass Anforderungen an Primärstabilität, Kontaktflächen und die Förderung der Osteokonduktion stringent in die Auslegung einflossen. Im Bereich der Endoprothetik ließ sich demgegenüber keine tragfähige Indikation für osteostimulative Adapterelemente identifizieren; entsprechende Anwendungsfälle wurden daher nicht weiter priorisiert, um Ressourcen gezielt auf Indikationen mit klarer klinischer Relevanz zu konzentrieren.

Scaffold-Designprinzipien und FEM-gestützte Auslegung

Die mechanische und strukturelle Auslegung der Scaffolds stützte sich auf Finite-Elemente-Simulationen, um Designvarianten risikoarm zu vergleichen und lastfallbasiert zu optimieren. BCC-Gitterstrukturen wiesen eine günstige Druck- und Scherfestigkeit auf und eigneten sich daher als robuste Grundgeometrie für Szenarien mit erhöhten Anforderungen an die Primärstabilität. Demgegenüber zeigten F2CCz-Strukturen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Scherbeanspruchungen, boten jedoch osteokonduktive Vorteile aufgrund ihrer differenzierten Poren- und Stegarchitektur. In der Abwägung wurde die Bedeutung mikrobewegungsfähiger Steifigkeiten herausgestellt, da kontrollierte Mikrobewegungen als Schlüsselfaktor der Mechanotransduktion fungierten und somit die biologische Integration fördern konnten, ohne die mechanische Sicherheit zu kompromittieren.

Für die Wirbelsäulenanwendungen wurden FEM-Modelle so konzipiert, dass anatomische Variationen konzeptionell abgebildet wurden. Hierzu wurden die relevanten Material- und Geometrieparameter (einschließlich Porosität, Stegdicken und Cage-Abmessungen) sowie physiologisch begründete Randbedingungen und Lastkollektive definiert. Diese Modellierung ermöglichte die systematische Exploration des Designraums über interindividuelle Unterschiede hinweg, die Identifikation mechanisch kritischer Bereiche und die Ableitung belastbarer Parameterfenster für die weitere prototypische Umsetzung.

Biokompatibilität und Oberflächencharakteristika

Die biologische Eignung der ausgewählten Material- und Strukturvarianten wurde über in-vitro-Untersuchungen mit relevanten Zelltypen adressiert. ZnMg-Legierungen und entsprechend behandelte Oberflächen zeigten keine Anzeichen zytotoxischer Effekte gegenüber Osteoblasten und Chondrozyten, sodass grundlegende Sicherheitsanforderungen erfüllt waren. Gleichzeitig förderten rauere Oberflächen die Zelladhäsion und -proliferation, was auf einen potenziellen Vorteil für die frühe zelluläre Besiedelung und Matrixbildung hinwies. Im Rahmen der Charakterisierung wurden Partikel im Größenbereich von 10-100 nm beobachtet; deren Herkunft und biologische Relevanz blieben zunächst ungeklärt und bedurften einer weiterführenden Aufklärung, um mögliche Einflüsse auf lokale Zellantworten und Abbauprozesse des Materials verlässlich einzuordnen.

Chirurgische Machbarkeit in Kadavertests

Die chirurgische Umsetzbarkeit wurde durch standardisierte Kadavertests geprüft, in denen ein konsistenter Operationsablauf implementiert wurde. Dieser umfasste den Zugang, die kontrollierte Erzeugung des Defekts, die Implantation der Scaffold-Prototypen sowie intraoperative und postoperative Röntgenkontrollen zur Lage- und Stabilitätsbeurteilung. Die Versuche zeigten eine hohe Durchführbarkeit der Prozedur und lieferten zugleich praxisnahe Rückmeldungen zu instrumentellen und zugangsbezogenen Herausforderungen. Diese technischen Fragestellungen wurden adressiert, indem operative Schritte präzisiert, benötigte Instrumentarien angepasst und designrelevante Aspekte iterativ verfeinert wurden, wodurch eine verbesserte Passform, Handhabung und radiologische Beurteilbarkeit erreicht wurde.

Tiermodell und regulatorische Antragstellung

Für die präklinische in-vivo-Prüfung wurde ein neues einseitiges Defektmodell etabliert, das einen 2 x 2 cm großen Defekt am Femurepikondylus ohne zusätzliche Stabilisierung vorsah. Das Scaffold folgte einem dreiphasigen Design, das die funktionelle Differenzierung von kortikalen und spongiösen Anteilen analog abbildete und dadurch eine abgestimmte Kombination aus tragendem Anteil und osteokonduktiver Porenstruktur erlaubte. Zur Umsetzung der tierexperimentellen Prüfung wurde der erforderliche Antrag im Februar 2025 bei der zuständigen Behörde (LANUV NRW) eingereicht. Parallel dazu wurden die logistischen Voraussetzungen vorbereitet, einschließlich der Terminierung operativer Eingriffe, der Organisation der Tierhaltung und der Erstellung materialspezifischer Bedarfslisten. Diese Schritte stellten sicher, dass die regulatorischen Anforderungen eingehalten wurden und die praktische Durchführbarkeit der präklinischen Studienumgebung gewährleistet war.

In der Gesamtschau verbanden die Arbeiten die Ableitung klinischer Indikationsschwellen mit einer FEM-gestützten, lastfallorientierten Auslegung, biologischer Sicherheits- und Wirksamkeitsprüfung, operativer Validierung im Kadavermodell sowie der vorbereiteten präklinischen Umsetzung im Tiermodell. Die Ergebnisse stützten eine zieladäquate Priorisierung der Indikationen, eine wissensbasierte Auswahl und Optimierung der Gittergeometrien, die Absicherung biokompatibler Oberflächeneigenschaften und eine praktisch belastbare chirurgische Implementierung. Damit wurde ein konsistenter translationaler Pfad etabliert, der die Anforderungen aus Klinik, Technik, Biologie und Regulierung kohärent zusammenführte.

6. Verwertbarkeit & Verwertungsplan

Die wissenschaftlich-technische Verwertung der im Projekt erzielten Ergebnisse umfasste mehrere komplementäre Bereiche, die gemeinsam eine belastbare Grundlage für die fortschreitende präklinische Entwicklung und zukünftige Design-Iterationen der Scaffold-Technologie bildeten. Zentral war hierbei die Ableitung FEM-basierter Designrichtlinien, die Aussagen zu Strebendurchmessern, geeigneten Porositätsbereichen und der Eignung spezifischer Geometrien in unterschiedlichen Lastfällen ermöglichten. Diese Richtlinien stellten nicht nur eine systematische Orientierung für die zukünftige Auslegung mechanisch belastbarer Implantatstrukturen dar, sondern unterstützten zugleich die Übertragbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse auf weitere anatomische Einsatzfelder. Ergänzend erlaubte das entwickelte Modellkonzept für die Wirbelsäule die konzeptionelle Abbildung anatomischer Variationen und die Definition eines konsistenten Rahmens für material- und geometrieabhängige

Parameterstudien, sodass auch für diese Indikation eine technisch fundierte Grundlage für weitere präklinische Prüfungen geschaffen wurde.
Die im Rahmen der Biokompatibilitätsuntersuchungen erzielten Nachweise sowie die detaillierten Befunde zur Oberflächencharakterisierung trugen maßgeblich zur informierten Auswahl geeigneter Material- und Oberflächenvarianten für künftige Prototypen bei. Die bestätigte Abwesenheit zytotoxischer Effekte, die identifizierten Vorteile spezifischer Oberflächenrauigkeiten für Zelladhäsion und -proliferation sowie die Beobachtung nanoskaliger Partikel lieferten wertvolle Anhaltspunkte für die materialspezifische Risikoabschätzung und die weitere Optimierung der biologischen Funktionalität. Diese Erkenntnisse ermöglichten es, die Materialentwicklung eng mit den Erfordernissen der Zellbiologie zu verzahnen und darauf aufbauend zielgerichtete Anpassungen für kommende Designgenerationen vorzunehmen.
Darüber hinaus stellte die Etablierung des Tiermodells und die erfolgreiche Antragstellung bei der zuständigen Behörde einen essenziellen Baustein für die Fortführung des translationalen Prozesses dar. Das entwickelte Defektmodell sowie die vorbereitete organisatorische und regulatorische Infrastruktur schufen die Voraussetzungen für den nächsten experimentellen Schritt, der eine in vivo-Evidenz der strukturellen, mechanischen und biologischen Leistungsfähigkeit der Scaffolds ermöglichen sollte. Dieser Übergang von der experimentellen Labor- und Kadaverphase zur tierexperimentellen Validierung markierte einen zentralen Fortschritt entlang des translationalen Pfades.

Die Abschnitte zu wirtschaftlichen Erfolgsaussichten und Schutzrechten entfielen gemäß den Vorgaben, da sie für die wissenschaftlich-technische Zielsetzung des Projekts nicht weiterführend waren.

Damit blieb der Verwertungsplan konsistent auf die wissenschaftliche, technologische und präklinische Weiterentwicklung der Ergebnisse fokussiert und unterstützte eine systematische Überführung der erzielten Erkenntnisse in die nächste Projektphase.

Kurzfazit

TP 3.6 lieferte klinisch fundierte Schwellenwerte, simulationstechnische Leitplanken, positive Biokompatibilitätsdaten, chirurgische Machbarkeitsnachweise und bereitete die in-vivo-Prüfung durch Tiermodell und Antragseinreichung vor. Einschränkungen betrafen allein die terminliche Umsetzung der Tierversuchsstudie innerhalb der Projektlaufzeit; entsprechende Mittel wurden nicht abgerufen. Die inhaltlichen Ziele und der translational ausgerichtete Pfad sind konsistent umgesetzt und für die Weiterführung vorbereitet.