

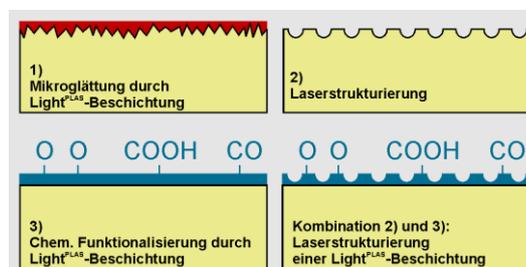
## Projektplan

### **Licht als Werkzeug: Oberflächenfunktionalisierung zur Adhäsionsreduzierung von humanen Zellen auf Trauma-Implantaten (17957 N)**

In der modernen Medizin werden zum Erhalt des Patientenwohls vermehrt medizinische Implantate verwendet. Die Einsatzfelder erstrecken sich von Dentalimplantaten über Herzklappen bis hin zur Versorgung von Knochenfrakturen. Vor allem bei der Versorgung von Frakturen werden Implantate eingesetzt, welche nicht dauerhaft im Körper verbleiben. Beispiele hierfür sind Trauma-Implantate im Bereich der Osteosynthese oder Marknägel. Die Entnahme der Implantate wird durch Einwachseffekte, z. B. durch Osteoblasten und Fibroblasten, erschwert. Knochenzellen können eine sehr hohe Haftung zur Implantatoberfläche aufbauen. Schwer entfernbares Gewebe ist nachteilig für die freie Sicht des Operateurs auf das zu entfernende Implantat und Implantatschrauben können durch die erhöhte Haftkraft abbrechen. Eine reduzierte Zelladhäsion auf der Implantatoberfläche bedeutet dagegen für den Patienten eine komplikationsfreiere Operation bei der Implantatentfernung, insbesondere ein reduziertes Risiko einer Nervenschädigung, ggfs. kleinere Wunden, geringere Schmerzen und kürzere Wundheilungsphasen. Damit verbunden senken sich die Operations- und Versorgungskosten.

In einem interdisziplinären Ansatz zwischen Materialwissenschaft, Optik, Biologie und Medizintechnik sollen UV<sup>1</sup>- und VUV-lichtbasierte Verfahrensansätze abgeprüft und darauf aufbauend ein Prozess zur Zelladhäsionsminimierung entwickelt werden. Hierbei werden ausschließlich biokompatible Oberflächen bzw. Beschichtungen betrachtet, d. h. Systeme ohne Einsatz von gesundheitsschädlichen Ausgangssubstanzen. Folgende Ansätze bzw. deren Kombinationen zur Adhäsionsminimierung werden untersucht:

1. VUV-Licht basierte Beschichtung mit Submikrometerschichtdicke zur Mikro- und Nanoglättung: Reduzierung von topografischen Oberflächenspitzen, welche als Ausgangspunkt von Zellanhaftungsankern dienen.
2. UV-Laser-Mikrooberflächenstrukturierung zur Vermeidung der Bildung von Zellverbänden: Erzeugung von Strukturen zur gehemmten Zelladhäsion und zum minimierten Zellwachstum.
3. Chemische Oberflächenfunktionalisierung durch VUV-Anti-Adhäsionsbeschichtung: Erzeugung von Oberflächeneigenschaften zur Hemmung des Zellwachstums.

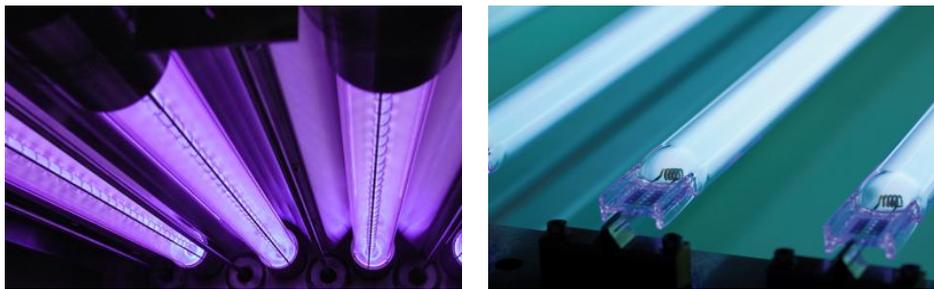


**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Verfahrensansätze. Rechts unten: Beispielhafte Kombination aus den Ansätzen 2) und 3).

<sup>1</sup> UV: Ultravioletter Spektralbereich (200 - 380 nm, nach DIN 5031-7 / 1984) - VUV: Vakuum-Ultravioletter Spektralbereich (100 - 200 nm).

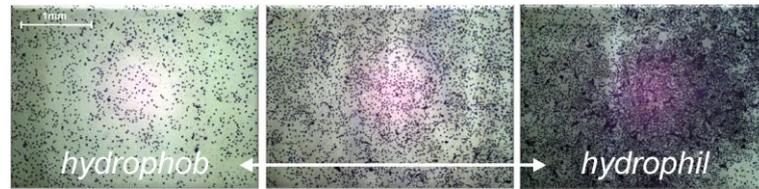
Im Sinne der industriellen Vorlaufforschung wird die Adhäsionsreduzierung beispielhaft an humanen Zellen, d. h. von Osteoblasten und Fibroblasten auf Traumaimplantaten evaluiert. Im Fokus des Vorhabens steht hierbei die Prozess- und Schichtentwicklung. Weiterführende Schritte, wie eine kundenorientierte Optimierung bis hin zur klinischen Studie zur Einführung der zu entwickelnden Technologie sind in bilateraler Kooperation im Projektanschluss vorgesehen. Da ein Beschichtungskonzept für Titan zur Zelladhäsionsreduzierung im Stand der Technik bekannt ist, konzentrieren sich die Arbeiten innerhalb dieses Vorhabens auf Implantate aus medizinischem Edelstahl. Edelstahl ist deutlich preisgünstiger als Titan, so dass durch diese Wahl ein Kostenvorteil für die allgemeine Gesundheitsversorgung und ein Wettbewerbsvorteil für die weitgehend KMU-strukturierten Anbieter erzielt werden können.

Die Aufgabenteilung zwischen beiden kooperierenden Instituten erfolgt auf Basis der angestrebten Oberflächenmodifikation: Die Beschichtungsansätze 1) und 3) erfolgen mittels der VUV-Lichtbasierten Light<sup>PLAS</sup>-Beschichtungstechnik am Fraunhofer IFAM. Diese Technik wird genutzt, um dünne Funktionsbeschichtung herzustellen. Als geeignete Strahlungsquellen stehen kommerzielle Excimerlampen bzw. Quecksilberniederdruckstrahler zur Verfügung (Abb. 2). Beide Systeme zeichnen sich durch ihre technische Einfachheit und Flexibilität sowie geringen Investitions- wie Betriebskosten aus.



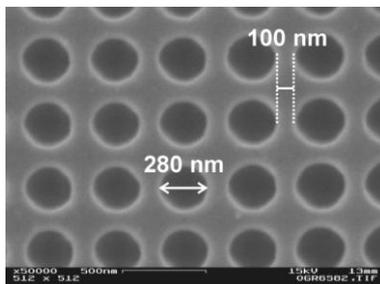
**Abb. 2:** Links: Excimerlampe einer VUV Anlage (Quelle: IFAM, Osram GmbH).  
Rechts: Hg-Niederdruckquecksilberlampe (Quelle: Heraeus Noblelight GmbH).

Die Light<sup>PLAS</sup>-Technologie zur Oberflächenbeschichtung beschreibt hierbei ein neuartiges zweistufiges Verfahren zur Darstellung von Funktionsschichten: Im ersten Schritt erfolgt der Auftrag eines flüssigen Precursors (Vorverbindung). Ein mögliches Ausgangsprodukt kann Polydimethylsiloxan (PDMS) sein. Im zweiten Prozessschritt erfolgt die VUV-Strahlungsvernetzung des Precursors. Das Potenzial der verwendeten VUV-Strahlung liegt vor allem darin, dass die Photonenenergie der Strahlung hoch genug ist, um die Moleküle des Precursors zu reaktiven Bruchstücken zu fragmentieren. Es entstehen angeregte Molekülfragmente, die miteinander reagieren und ein dreidimensionales Netzwerk ausbilden. Vor diesem Hintergrund können gesundheitsunbedenkliche Ausgangsstoffe eingesetzt werden. Als Endprodukt entsteht eine kohlenstoffarme siliziumanorganische Schicht, welche in ihren chemischen Eigenschaften mit einer plasmapolymere Funktionsschicht vergleichbar ist (Anwendungsbeispiel siehe Abb. 3).

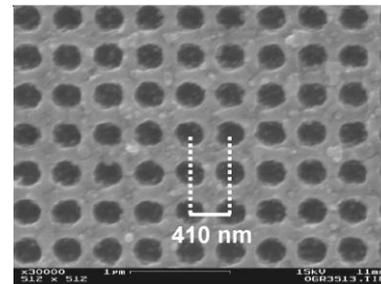


**Abb. 3:** Zellwachstum in Abhängigkeit der Oberflächenenergie einer plasmapolymerten Funktionsschicht (Fibroblasten aus dem Bindegewebe einer Maus; Morphologie: wachsend als Monolayer), (Quelle: IFAM).

Die topografische Oberflächenstrukturierung im Ansatz 2) erfolgt dagegen ausschließlich am Laserlaboratorium Göttingen mit Hilfe kommerzieller UV- Excimer- und Festkörperlaser. Zur Adhäsionsminimierung werden die Implantatoberflächen mit einer genau definierten Mikro- bzw. Nanotopografie versehen. Beispielhafte Topographien zur Laser-Oberflächenstrukturierung sind in Abb. 4 und 5 dargestellt. Hierbei kommen nur Strukturen zur Anwendung, die sich wirtschaftlich und insbesondere als inlinefähiger Einzelschrittprozess mithilfe der UV-Laser realisieren lassen.



**Abb. 4:** Mit UV-Nanosekundenlasern erzeugte hoch aufgelöste Strukturen in Polymeren (PES), (Quelle: LLG).



**Abb. 5:** Mit UV-Kurspuls laser erzeugte sub- $\mu\text{m}$  Strukturen in Edelstahl, (Quelle: LLG).

Nach dem Stand der Technik besteht das primäre Ziel im Bereich der Implantationsmedizin vor allem darin, das Einwachsen von Implantaten zu verbessern. Eine realisierte Technik ist beispielsweise das mechanische Aufrauen der Oberfläche. Weitere Varianten zur Zellwachstumsförderung sind die elektrochemische oder die PVD-Beschichtung sowie Methoden zur Oberflächenvergrößerung oder die Verwendung von porösen Strukturen.

Mit dem Vorhaben wird dagegen erstmalig die Verwendung von lichtbasierten UV- bzw. VUV-Technologien zur gezielten Adhäsionsminimierung von Zellen untersucht. Hierbei wird wissenschaftliches Neuland betreten: Die Light<sup>PLAS</sup>-Beschichtungstechnik wird erstmals überhaupt für medizinische Oberflächen eingesetzt, die Zelladhäsionsminimierung mittels Laserstrukturierung wurde bislang ebenfalls nicht untersucht. Bei Betrachtung der Wechselwirkung zwischen Oberfläche und Zelle wird jedoch deutlich, dass die Mikro- bzw. Nanostruktur der Oberfläche, die Verteilung der topografischer Strukturen sowie chemische Funktionalitäten in der Oberfläche deutlichen Einfluss auf die Kurz- und Langzeitadhäsion nehmen. Diese Größen können hervorragend über die drei genannten Verfahrensansätze adressiert werden.

## **Forschungsziel**

Ziel der Forschungsarbeiten ist die Reduzierung der Zelladhäsion bzw. die Verhinderung einer unerwünschten Zellanhaftung auf der Oberfläche von Trauma-Implantaten aus medizinischem Edelstahl zur operativ leichteren und risikoreduzierten sowie schmerzfreien Implantatentnahme.

Der Schwerpunkt des Vorhabens ist im wissenschaftlich-technischen Beitrag im Rahmen der grundlegenden Entwicklung einer adhäsionsminimierenden Implantatoberfläche zu sehen. Für jeden der drei genannten Ansätze besteht die wissenschaftliche Herausforderung in der Charakterisierung der Oberflächenmodifizierung und dem Aufzeigen einer Korrelation zwischen den Modifizierungscharakteristika und der Zellhaftung. Vor dem Stand der Forschung sind auch Kombinationen der Ansätze erfolgversprechend (Abb. 1, unten rechts). Darüber hinaus soll ein Verständnis der Biomoleküladsorption an den modifizierten Oberflächen mit Hilfe der QCM-D Technik geschaffen werden.

## **Lösungsweg zur Erreichung des Forschungsziels**

Das Vorhaben ist in drei Arbeitsschwerpunkte unterteilt (Abb. 6). Aufgabe des ersten Schwerpunktes ist es, die Ansätze zur Adhäsionsminimierung unabhängig voneinander zu betrachten und ihr Potenzial zur Zelladhäsionsminimierung wissenschaftlich zu evaluieren. Die Arbeiten umfassen vorrangig systematische Reihenuntersuchungen sowohl für einen grundlagenorientierten Erkenntnisgewinn als auch für die sukzessive Optimierung der Oberflächeneigenschaften und für die Ermittlung zugehöriger Prozessparameter. Neben der Charakterisierung der Oberflächen erfolgen eine Vorbewertung der physikalischen Eigenschaften anhand von Schnelltests, zum Beispiel Rauheitsmessungen oder die Bestimmung der Oberflächenenergie, sowie die wissenschaftliche Analyse ausgewählter Schichtsysteme. Im zweiten Schwerpunkt wird die biologische Charakterisierung optimierter Schichtsysteme betrachtet, insbesondere die Evaluation der Zellhaftung (Osteoblasten und Fibroblasten). Die Untersuchungen werden ergänzt durch Betrachtungen zur Biokompatibilität und der Biomoleküladsorption. Im dritten Arbeitsschwerpunkt stehen die wirtschaftliche Bewertung der Ergebnisse und der Prozessablauf im Vordergrund. Weiterhin sind exemplarisch Strategien zur Umsetzung der erarbeiteten Oberflächenprofile aufzuzeigen und zu bewerten. Darüber hinaus wird untersucht, inwieweit die Anwendungsbandbreite der Ergebnisse sich auf andere Materialien und 3D-Geometrien übertragen lassen bzw. in welcher Form sich lokale Funktionalisierungen realisieren lassen (z. B. in Kombination mit Maskentechnik).

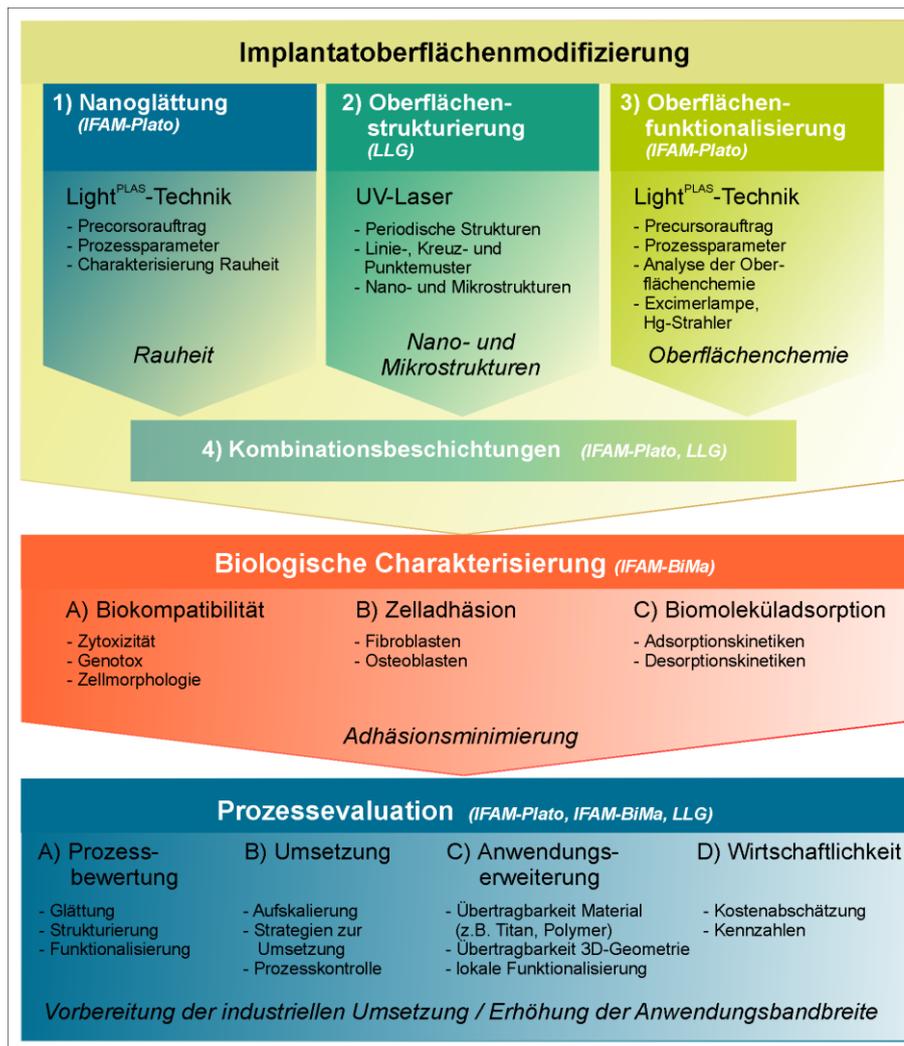


Abb. 6: Schema zum methodischen Vorgehen.

### Nutzen und wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas

Die Forschungsergebnisse können nach Validierung und klinischer Studie direkt für die Medizintechnik genutzt werden. Hier steht vor allem die Nutzung für Traumaimplantate aus medizinischem Edelstahl im Vordergrund. Darüber hinaus sind die Resultate und das Verständnis der Adhäsionsmechanismen direkt übertragbar auf andere Implantatklassen aus Edelstahl wie zum Beispiel auf Marknägel, Gelenkersatz oder Zahnimplantate. Erwartet wird zudem, dass die Ergebnisse auch auf andere Implantatmaterialien übertragen werden können, so dass auch hier Kosteneinsparungen möglich sind und die zukünftige Wettbewerbsfähigkeit durch eine neue Produktvielfalt gesteigert werden kann.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die zelladhäsionsmindernden Beschichtungen lediglich lokal zu applizieren. Derartige Oberflächen sind für alle Industrien nutzbar, in denen eine lokale Oberflächenfunktionalisierung vorteilhaft ist, insbesondere für die Fachrichtungen der Werkstoffe, Materialien, Biotechnologie, Mikrobiologie, Umwelttechnik und Medizintechnik. Anwendungsbeispiele für lokal funktionalisierte Oberflächen sind in der Medizintechnik (Implantatmaterial, Stents, Katheter, Injektionssysteme, Schrittmacher, Biosensoren, Biochips, Mikrotiter-Platten etc.) oder in der Biotechnologie sowie der Umwelttechnik (Bioreaktoren, Mikroreaktoren, allg. Mikrofluidkomponenten) zu finden.

Es wird erwartet, dass die Technologien zukünftig in der Lage sind, die Zelladhäsion nicht nur zu minimieren, sondern auch geeignet im Spektrum zwischen Haftung und Nichthaftung zu definieren. Vor diesem Hintergrund sind mannigfaltige Einsatzgebiete denkbar. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die Eigenschaften zur Adhäsionsminimierung durch Oberflächeneigenschaften bestimmt werden. Die Ergebnisse können zukünftig in der Weise genutzt werden, dass vorteilhafte Bulkeigenschaften mit vorteilhaften Oberflächeneigenschaften kombiniert werden.

### **Voraussichtlicher Beitrag zur Steigerung der Wettbewerbsfähigkeit der KMU**

Mit Hilfe dieses Forschungsvorhabens werden diesen Firmen die Grundlagen zur Verfügung gestellt, im zukunftssträchtigen Bereich der Herstellung und Beschichtung von Implantatmaterial erfolgreich zu agieren. Die Nutzung kann direkt durch die anwendungsorientierten Unternehmen des PA erfolgen oder indirekt unter Einbindung durch Lohnfertigung, insbesondere für die Invest-intensiveren Laser basierten Prozesse.

Im Speziellen wird die Bedeutung der KMU für die gesamte Medizintechnikindustrie deutlich bei Betrachtung des Umsatzes und der Unternehmenszahl: Während der Anteil der KMU nach Umsatz lediglich 57 % beträgt, finden sich hier dennoch 95 % aller Unternehmen wieder. Allein in Deutschland beläuft sich der Markt für zum Beispiel orthopädische Implantate bei 2.000.000.000 Euro pro Jahr.

Die Realisierung des Verfahrens im Projektanschluss in Form eines Leuchtturmprojekts und deren Bekanntmachung wird eine Signalwirkung auf andere Betriebe in Deutschland und in ganz Europa haben. Durch weitere positive Referenzkunden kann sich das Verfahren in der Folgezeit als Standardverfahren zur Implantatmodifizierung von Edelstahl etablieren. Weiterhin lassen sich die Ergebnisse auf andere Materialien übertragen und für Anwendungen außerhalb der Medizin nutzen, so dass Parallelentwicklungen zu erwarten sind.

### **Projektbegleitender Ausschuss**

<b>Unternehmen</b>
BEGO Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG
Evonik Hanse GmbH
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Heraeus Noblelight GmbH
Induflex Coating Systems GmbH
Institut für Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte gGmbH
KLS Martin
Nanolize GmbH
Orthobion GmbH
SITEC Industrietechnologie GmbH
Tricumed Medizintechnik GmbH

**Tab. 1:** Zusammensetzung des projektbegleitenden Ausschusses.