



# EBM-3D-Titanmatrix-Technologie: Electron Beam Melting (EBM)

Einfluss der modernen Fertigungstechnik auf Mechanik, Biomechanik und Physiologie der mittels EBM gefertigten Wirbelsäulenimplantate der Via 4 Spine GmbH.



Die EBM-3D-TitanMatrix-Implantate im Vertrieb der Via 4 Spine GmbH werden hergestellt von LfC Sp. z 0.0.

Einen Meilenstein stellen die 3D-gedruckten Implantate insbesondere bei der intersomatischen Fusion durch die Vergrößerung der inneren Oberfläche mit konsekutiv voluminöserer und stabilerer Fusionsmasse dar. Jedoch spielt nicht nur die makroskopische 3D Architektur eine wichtige Rolle bei der knöchernen Fusion, sondern auch die mikroskopische Oberfläche im Innern der 3D Struktur. Bei den LfC-3D-Implantaten mit EBM-Technologie wird im Gegensatz zum Lasersintern (SLS) eine rauere mikroskopische Oberfläche geschaffen, die zu einer signifikant schnelleren Fusion führt. Eine schnellere Fusion mit größerer Fusionsmasse kann zu einer verbesserten Verankerung des Implantats z.B. im Bandscheibenfach mit Reduktion von Migration und Sinterung in den Wirbelkörper führen (1).



Electron Beam Melting, Elektronenstrahlsintern (-schmelzen) ist ein additives Fertigungsverfahren zur schichtweisen Herstellung von metallischen Bauteilen.

Bei der Fertigung von Wirbelsäulenimplantaten wird eine Titanlegierung im Pulverform (Ti6Al4V) schichtweise durch einen Elektronenstrahl aufgeschmolzen.

Es existieren derzeit 2 Verfahren für die Herstellung der sogenannten 3D-gedruckten Implantate:

#### Selektives Lasersintern (SLS) und Selektives Elektronenstrahlschmelzen (Electron Beam Melting, EBM)

Der Hauptunterschied der beiden Verfahren liegt im Aufschmelzprozess, der beim Lasersintern in einer Schutzgasatmosphäre, beim Elektronenstrahlschmelzen im Vakuum stattfindet. Im Gegensatz zum Lasersintern garantiert das Vakuum beim EBM die höchste Reinheit und Spannungsfreiheit der Titanlegierung. Die EBM-Technologie erzielt eine Gefügedichte von annähernd 100 %. Daraus resultieren Bauteile mit Materialeigenschaften vergleichbar mit denen durch klassische Fertigungsverfahren. EBM-gefertigte Implantate erfüllen im Gegensatz zum selektiven Lasersintern die Ansprüche des ASTM F136 Standards für chirurgische Implantate (2)

(2) Wysocki et al.: Laser and Electron beam Additive Manufacturing. Methods of Fabricating Titanium Bone Implants. Appl. Sci. 2017, 7, 657

#### Eigenschaften der EBM-Technologie

- Ti6Al4V Pulverform nach ISO 5832-3
- Aufschmelzprozess in Vakuum: sauerstofffrei: garantiert höchste Reinheit von Titanlegierung und Implantat
- Aufschmelztemperatur ca. ~2000 °C: Höchste Stabilität / Durabilität
- Kontrollierter Härtungsprozess: Eliminiert Stress im Material



Die innere 3D Oberfläche der Implantate bietet mit mehr als 65% Hohlraum Ort und Matrix für die Fusionsmasse, eine Fusionsbeurteilung im Röntgen ist möglich.



EBM-3D-TitanMatrix-Cages weisen eine raue Oberfläche auf, die das Knochenwachstum begünstigt.

Die poröse EBT- Ti6Al4V-Struktur hat ein dem trabekulären Knochen ähnliches Elastizitätsmodul bei superiorer Tragkraft und Belastungsfähigkeit.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Titancages entsteht hier ein optimiertes Verhältnis von Auflagefläche, Tragkraft, Volumen und Raum für die Fusionsmasse.

Petrovic et al. (3) untersuchten die Materialeigenschaften des in EBM-Technik gefertigten porösen Gerüstes aus Titanlegierung. Nachgewiesen werden konnte ein Elastizitätsmodul, das vergleichbar mit dem von trabekulärem Knochen ist.

Einer der Nachteile der soliden Titanlegierung beim Einsatz in der Zwischenwirbelfusion ist das im Vergleich zu trabekulärem Knochen und der Endplatten sehr hohe Elastizitätsmodul, das lastbedingtes Einsintern in die Endplatten und Wirbelkörper begünstigen soll. Neben dem optimierten e-Modul hat die poröse Struktur einen Kompressionswiderstand, der verglichen mit kortikalem Knochen und porösen Tantalumstrukturen, signifikant höheren Lastspitzen widersteht. Das Elastizitätsmodul wächst mit dem Widerstand, den ein Material seiner elastischen Verformung entgegensetzt. Ein Bauteil aus einem Material mit hohem Elastizitätsmodul wie Stahl ist somit steifer als das gleiche Bauteil aus einem Material mit niedrigem Elastizitätsmodul wie Gummi.



140

Kortikaler Knochen

(3) V. Petrovic, J.R. Blasco, L. Portolés, I. Morales, V. Primo, C. Atienza, J.F. Moreno, V. Belloch: A study of mechanical and biological behavior of porous Ti6Al4V fabricated on EBM; Taylor & Francis Group, London, 2012 Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Struktur zeigen eine absolute Homogenität und Reinheit der aufgeschmolzenen Titanlegierung (Abb.1). Bei Untersuchungen der Oberfläche der porösen Struktur zeigt sich eine die Osseointegration verbessernde raue



Oberfläche (Abb. 2). Die elektronenmikroskopische Darstellung zeigt die interkonnektierende, poröse, trabekuläre Matrix, Leitstruktur für das Knochenwachstum (Abb. 3)



Abb.: Untersuchungen der knöchernen Durchbauung bei soliden Titanimplantaten (A+B) und TitanMatrix Implantaten (C+D) im Femur des Schafes. A+C: Elektronenmikroskopischer Schnitt, B+D: Computertomografische Untersuchung. Palmquist et al. (4)



Abb.: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von (A, B) PEEK-, (C, D) sTiAIV- und (E, F) rTiAIV-Oberflächen bei niedriger und hoher Vergrößerung. Die Bilder mit geringer Vergrößerung zeigen den hohen Grad an Rauheit der (E) rTiAIV-Proben im Vergleich zu (A) PEEK und (C) sTiAIV. Bilder mit hoher Vergrößerung zeigen das Vorhandensein von Mikrorillen auf den (B) PEEK- und (D) sTiAIV-Proben, während die (F) rTiAIV-Proben mikro- und submikroskopisch kleine Terrassen und Rillen aufweisen. PEEK, Polyetheretherketon; sTiAIV, glattes Ti6AI4V; rTiAIV, aufgerautes Ti6AI4V. **Olivares-Navarette et al. (5)**.

#### Vergleichende Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Oberflächen auf die Osseointegration von Implantaten

In dieser In-vitro-Studie wurde der Phänotyp humaner MG63 osteoblastenähnlicher Zellen, die auf PEEK-, sTiAlV- oder rTiAlV-Oberflächen kultiviert wurden, und ihre Produktion von knochenmorphogenetischen Proteinen (BMPs) verglichen.

Die Oberflächeneigenschaften von PEEK-, sTiAIV- und rTiAIV-Scheiben wurden bestimmt. Humane MG63-Zellen wurden auf TCPS und den Discs gezüchtet. Die konfluenten Kulturen



Abb.: Humane osteoblastenähnliche MG63-Zellen wurden 24 Stunden nach Konfluenz auf TCPS geerntet. (Links) Zellzahl, (Mitte) alkalische Phosphatase-spezifische Aktivität in Zell-Lysaten und (rechts) Messung der Osteocalcin-Konzentration in den konditionierten Medien.

wurden geerntet, und die Zellzahl, die alkalische Phosphatase-

spezifische Aktivität und Osteocalcin wurden als Indikatoren für

die Osteoblastenreifung gemessen. Die Expression von Boten-RNA (mRNA) für BMP2 und BMP4 wurde mittels Polymerase-

Kettenreaktion in Echtzeit gemessen. Die Konzentrationen

von BMP2-, BMP4- und BMP7-Proteinen wurden auch in den

konditionierten Medien der Zellkulturen gemessen.

rTiAlV





Abb.: Humane osteoblastenähnliche MG63-Zellen wurden 12 Stunden nach Konfluenz auf TCPS geerntet. Die Konzentrationen der Boten-RNA für (links) BMP2 und (rechts) BMP4 wurden mittels qPCR in Echtzeit gemessen und auf GAPDH normiert.

Abb.: Humane osteoblastenähnliche MG63-Zellen wurden 24 Stunden nach der Konfluenz auf TCPS geerntet. (Links) Sekretiertes BMP2, (Mitte) BMP4 und (Rechts) BMP7 wurden in den konditionierten Medien gemessen. Die Werte sind auf die Gesamtzahl der Zellen normalisiert.

Diese Daten zeigen, dass raue Oberflächen der Titanlegierung Ti6Al4V die Osteoblastenreifung verstärken und ein osteogenes Umfeld schaffen, das BMP2, BMP4 und BMP7 enthält. Die Veränderung der Oberflächenstruktur reicht aus, um dieses osteogene Umfeld zu schaffen, ohne dass exogene Faktoren hinzugefügt werden müssen, was zu einer besseren und schnelleren Knochenbildung bei der interkorporellen Fusion führen kann. (Summary aus der Literaturstelle, übersetzt)

(5) Olivares-Navarrete et al.: Osteoblasts exhibit a more differentiated phenotype and increased bone morphogenetic protein production on titanium alloy substrates than on poly-ether-ether-ketone. Spine J. 2012 March ; 12(3): 265–27212(3): 265–272

In einer weiteren Untersuchung von 2014 konnen Olivares-Navarrete et al. (5) zeigen, dass die Osteoprotegerinproduktion von Osteoblasten, die auf rauen Titanoberflächen wachsen, im Vergleich zu PEEK oder glatten Titanoberflächen signifikant gesteigert ist. Osteoprotegerin ist ein Faktor, der die Osteoblastenaktivität und/oder Osteoblastenproduktion steigert.



Abb.: Sekretiertes Osteoprotegerin (A), aktives TGF-β1 (B) und latentes TGF-β1 (C) wurden in den konditionierten Medien von Zellen gemessen, die auf TCPS, PEEK, glatter Titanlegierung (sTiAIV) oder rauer Titanlegierung (rTiAIV) kultiviert wurden. Die Werte wurden auf die Gesamtzahl der Zellen normalisiert.

Während weniger differenzierte Osteoblasten das Integrinpaar  $\alpha 5\beta 1$  exprimieren, exprimieren die differenzierteren Zellen auf Titan und Titanlegierungen  $\alpha 2\beta 1$ , das Kollagen erkennt. Mehrere Studien zeigen, dass die Konzentrationen der Integrin-Untereinheiten  $\alpha$ 2 und  $\beta$ 1 auf rauen Titanoberflächen im Vergleich zu glattem Titan ansteigen und für eine verbesserte Osteoblastenreifung auf diesen Oberflächen erforderlich sind.

Angiogene Faktoren schaffen die für die Knochenbildung erforderliche Vaskularität. Die Angiogenese wird durch verschiedene Wachstumsfaktoren gefördert:

### Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor-A (VEGF-A) Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-2 (FGF-2) und Angiopoietin-1 (Ang-1)

Studien, die die Rolle der Oberflächenmikroarchitektur auf die Produktion dieser Faktoren durch Osteoblasten untersuchten, zeigten, dass Zellen, die auf rauen mikrotexturierten Titansubstraten kultiviert wurden, höhere Mengen an VEGF-A und FGF-2 produzieren (7). Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass Chemie und Mikrotextur der Oberflächen die Zellreaktion beeinflussen, was die Frage aufwirft, wie sich die bei der interkorporellen Fusion verwendeten Biomaterialien PEEK und Titanlegierung unterscheiden.

6



Die Sekretion von VEGF-A (A), FGF-2 (B) und Angiopoietin-1 (ANG1, C) wurde in den konditionierten Medien von Zellen gemessen, die auf TCPS, PEEK, glatter Titanlegierung (sTiAIV) oder rauer Titanlegierung (rTiAIV) kultiviert wurden. Die Werte wurden auf die Gesamtzahl der Zellen normiert. \*p<0,05, gegenüber TCPS; #p<0,05, gegenüber PEEK; \$p<0,05, gegenüber sTiAIV. TCPS, Gewebekultur-Polystyrol; PEEK, Polyetheretherketon; sTiAIV, glattes Ti6AI4V; rTiAIV, aufgerautes Ti6AI4V.

Diese experimentelle Studie zeigt, dass eine aufgeraute Titanlegierung ein angiogenes und osteogenes Umfeld mit Faktoren stimuliert, die für die Knochenbildung und den Knochenumbau wichtig sind. Dieses osteogene Umfeld kann die Knochenbildung, die Implantatstabilität und die Fusion verbessern. Klinisch gesehen deuten diese Ergebnisse auf die Möglichkeit hin, dass die Oberflächenbeschaffenheit und die Materialzusammensetzung von Wirbelsäulenimplantaten manipuliert werden können, um die endogene Produktion von Knochenwachstum und angiogenen Faktoren zu maximieren. (Summary aus der Literaturstelle, übersetzt)

(6) Rene Olivares-Navarrete et al., Rough Titanium Alloys Regulate Osteoblast Production of Angiogenic Factors. Spine J. 2013 November ; 13(11): . doi:10.1016/j.spinee.2013.03.047

## Literatur

- 1. Zippelius, T., Strube, P., Suleymanov, F. et al. Sicherheit und Effektivität eines in Electron-Beam-Melting-Technik hergestellten Titan-Mesh-Cages zur intersomatischen lumbalen Fusion. Orthopäde 48, 150–156 (2019).
- 2. B. Wysocki, P. Maj, R. Sitek, J. Buhagiar, K.J. Kurzydłowski, W. Święszkowski: Laser and Electron Beam Additive Manufacturing Methods of Fabricating Titanium Bone Implants. Appl. Sci. 2017, 7, 657.
- V. Petrovic, J.R. Blasco, L. Portolés, I. Morales, V. Primo, C. Atienza, J.F. Moreno, V. Belloch: A study of mechanical and biological behavior of porous Ti6Al4V fabricated on EBM; Taylor & Francis Group, London, 2012
- A. Palmquist, A. Snis, L. Emanuelsson, M. Browne, P. Thomsen; Electron beam melted Free Form Fabricated titanium alloy implants: A 6 months in vivo study in Sheep. 9th World Biomaterials Congress (2012)
- Rene Olivares-Navarrete, Rolando A. Gittens, Jennifer M. Schneider, Sharon L. Hyzy, David A. Haithcock, Peter F. Ullrich, Zvi Schwartz and Barbara D. Boyan: Osteoblasts exhibit a more differentiated phenotype and increased bone morphogenetic protein production on titanium alloy substrates than on poly-ether-ether-ketone. Spine J. 2012 March ; 12(3): 265–27212(3): 265–272
- Rene Olivares-Navarrete, Sharon L. Hyzy, Rolando A. Gittens, Jennifer M. Schneider, David Haithcock, Peter Ullrich, Paul J. Slosar, Zvi Schwartz and Barbara D. Boyan: Rough Titanium Alloys Regulate Osteoblast Production of Angiogenic Factors. Spine J. 2013 November ; 13(11): . doi:10.1016/j. spinee.2013.03.047
- Raines AL, Olivares-Navarrete R, Wieland M, Cochran DL, Schwartz Z, Boyan BD. Regulation of angiogenesis during osseointegration by titanium surface microstructure and energy. Biomaterials. 2010; 31(18):4909–17.20356623.



CarRLIF



s-LIF



alphaCarRLIF

**ISaF** 



CS Disc

EBM-3D-TitanMatrix-Implantate im Vertrieb der Via 4 Spine GmbH werden hergestellt von IfC



Via 4 Spine GmbH Am Holzweg 26 65830 Kriftel

customerservice@via4spine.de www.via4spine.de T: +49 6192 97776-0 F: +49 6192 97776-11